



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0042230
(43) 공개일자 2011년04월25일

(51) Int. Cl.

C07D 473/18 (2006.01) C07D 473/16 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7005860

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년08월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년03월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/060265

(87) 국제공개번호 WO 2010/018133

국제공개일자 2010년02월18일

(30) 우선권주장

61/087,777 2008년08월11일 미국(US)

(71) 출원인

글락소스미스클라인 엘엘씨

미국 텔라웨어 윌밍턴 스위트 400 센터빌 로드
2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)

(72) 발명자

비그가디케, 케이쓰

영국 에스지1 2엔와이 스티븐에이지 허트포드셔
군넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

코예, 다이안, 마리

영국 에스지1 2엔와이 스티븐에이지 허트포드셔
군넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

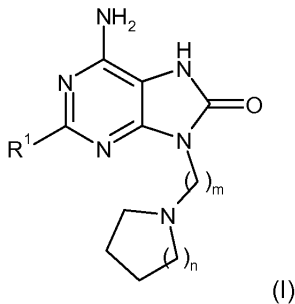
남상선

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 알레르기성, 염증성 및 감염성 질환의 치료에서 사용하기 위한 퓨린 유도체

(57) 요약

하기 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 염은 인간 인터페론의 유도제(inducers)이다. 인간 인터페론을 유도하는 화합물은 다양한 질환의 치료, 예를 들어 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식의 치료, 감염성 질환 및 암의 치료에서 유용할 수 있고, 또한 백신 어주번트로서 유용할 수 있다:



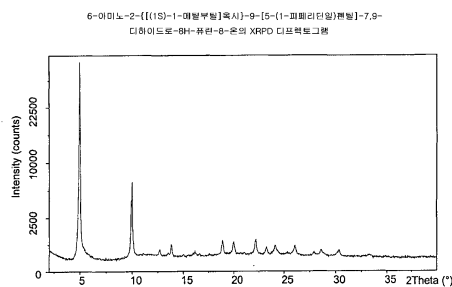
여기서;

R¹은 C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 또는 C₃₋₇사이클로알킬옥시이고;

m은 3 내지 6의 값을 갖는 정수이며;

n은 0 내지 4의 값을 갖는 정수이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

류웰, 시아오, 칭

영국 에스지1 2엔와이 스티븐에이지 허트포드셔 군
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

미첼, 샬롯테, 제인

영국 에스지1 2엔와이 스티븐에이지 허트포드셔 군
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

스미쓰, 스테판, 알렌

영국 에스지1 2엔와이 스티븐에이지 허트포드셔 군
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

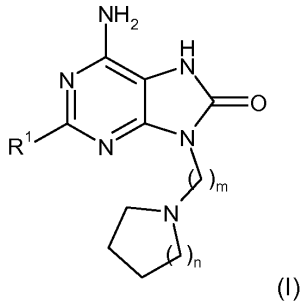
트리베디, 나이미샤

영국 에스지1 2엔와이 스티븐에이지 허트포드셔 군
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 및 그의 염:



여기서;

R¹은 C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₆알콕시, 또는 C₃₋₇사이클로알킬옥시이고;

m은 3 내지 6의 값을 갖는 정수이며;

n은 0 내지 4의 값을 갖는 정수이고;

다만, m이 3이고 n이 1인 경우, R¹은 n-부틸옥시가 아니다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R¹이 n-부틸옥시인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제 1항에 있어서, R¹이 (1S)-1-메틸부틸옥시인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, m이 4 내지 6의 값을 갖는 정수인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2 내지 4의 값을 갖는 정수인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(1-피롤리딘일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

6-아미노-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 및;

6-아미노-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

및 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염의 형태인 화합물.

청구항 8

6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 염인 화합물.

청구항 9

6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 10

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 자유 염기의 형태인 화합물.

청구항 11

자유 염기로서, 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온인 화합물.

청구항 12

치료시에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

치료시에 사용하기 위한 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 14

알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료에서 사용하기 위한 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 16

알레르기성 비염의 치료에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

알레르기성 비염의 치료에서 사용하기 위한 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

천식의 치료에서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

천식의 치료에서 사용하기 위한 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 20

알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효

량의 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암을 치료하는 방법.

청구항 21

알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하여, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암을 치료하는 방법.

청구항 22

알레르기성 비염의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 알레르기성 비염을 치료하는 방법.

청구항 23

알레르기성 비염의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하여, 알레르기성 비염을 치료하는 방법.

청구항 24

천식의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 천식을 치료하는 방법.

청구항 25

천식의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하여, 천식을 치료하는 방법.

청구항 26

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물.

청구항 27

제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물.

청구항 28

질환으로 고통을 당하거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 환자 피검체에 항원 또는 항원 조성물 및 제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 투여함을 포함하여, 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 29

질환으로 고통을 당하거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 환자 피검체에 항원 또는 항원 조성물 및 제 10항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 백신 조성물을 투여함을 포함하여, 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 다양한 질환, 특히 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식, 감염성 질환, 암의 치료에서 및 백신 어주번트로서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 척추동물은 미생물의 침습에 의해 끊임없이 위협을 받으며, 감염성 병원체를 제거하기 위한 면역 방어의 메카니즘을 발전시키고 있다. 포유동물에서, 이러한 면역 시스템은 두 가지 부문을 포함한다; 선천성 면역 및 후천성 면역. 숙주 방어의 제 1 선은 선천성 면역 시스템인데, 이는 대식 세포 및 수지상 세포에 의해 매개된다. 후천성 면역은 감염의 후기 단계에서 병원체의 제거를 수반하고, 또한 면역학적 기억의 생성을 가능하게 한다. 후천성 면역은 유전자 재배열을 겪는 항원-특이적 수용체를 갖는 림프구의 광대한 레퍼토리(vast repertoire)로 인하여, 매우 특이적이다.
- [0003] 선천성 면역 반응은 본래 비특이적인 것으로 교시되었지만, 자신과 다양한 병원체 간에 구별될 수 있는 것으로 알려져 있다. 선천성 면역 시스템은 복수의 중요한 특징을 갖는 제한된 수의 생식 세포-엔코딩 패턴-인식 수용체 (PRR)를 통해 미생물을 인식한다.
- [0004] 톨-유사 수용체 (TLR)는 남성에서 표시된 10개의 패턴 인식 수용체의 패밀리이다. TLR은 이의 역할이 감염 징후에 대한 환경을 모니터링하고, 활성화에 침습 병원체의 제거를 목적으로 하는 방어 메카니즘을 동원한다. TLR에 의해 촉발되는 초기의 선천성 면역 반응은 감염증의 퍼짐을 제한하면서, 이러한 것들이 유도하는 전-염증성 시토카인 및 케모카인이 항원전달세포, B 세포, 및 T 세포의 보충 및 활성화를 초래한다. TLR은 수지상 세포-활성화 및 시토카인 방출에 의해 적절한 보호를 제공하기 위해 후천성 면역 반응의 특성을 조절할 수 있다 [Akira S. et al, Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680]. 상이한 TLR 효능제로부터 보여지는 반응의 프로파일은 활성화된 세포 타입에 따른다.
- [0005] TLR7은 TLR의 서브그룹의 일원으로서 (TLR 3, 7, 8 및 9), 이는 비-자가 핵산을 검출하기 위해 특정되는 세포의 엔도소말 구획에 위치된다. TLR7은 ssRNA의 인식에 의해 항바이러스 방어에서 중요한 역할을 한다 [Diebold S.S. et al, Science, 2004: 303, 1529-1531; 및 Lund J. M. et al, PNAS, 2004: 101, 5598-5603]. TLR7은 인간에서 제한된 발현-프로필을 가지고, 주로 B 세포 및 형질세포형 수지상 세포 (pDC)에 의해, 및 보다 낮은 범위로 단핵구에 의해 발현된다. 형질세포형 DC는 바이러스 감염에 대한 반응으로 높은 수준의 인터페론-알파 (IFN α) 및 인터페론-베타 (IFN β)를 분비하는 제 1의 타입 I 인터페론-생산 세포인 림프구-유래 수지상 세포 (0.2-0.8% 말초혈액 단핵 세포 (PBMC))의 독특한 집단이다 [Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005: 23, 275-306].
- [0006] 알레르기성 질환은 알레르겐에 대한 Th2-편향된 면역 반응과 관련이 있다. Th2 반응은 상승된 수준의 IgE와 관련이 있으며, 이는 비만 세포 상에서 이의 효과를 통하여, 알레르겐에 대한 과민증을 증대시켜, 예를 들어 알레르기성 비염에서 나타나는 증상들을 초래한다. 건강한 개체에서, 알레르겐에 대한 면역 반응은 혼합된 Th2/Th1 및 조절 T 세포 반응과 더욱 균형을 맞춘다. TLR7 리간드는 시험관내에서 Th2 시토카인을 감소시키고 Th1 시토카인 방출을 향상시키고, 생체내에서 알레르기성 폐 모델에서 Th2-타입 염증성 반응을 경감시키는 것으로 나타났다 [Fili L. et al, J. All. Clin. Immunol., 2006: 118, 511-517; Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995; Tao et al, Chin. Med. J., 2006: 119, 640-648]. 이에 따라, TLR7 리간드는 알레르기성 개체에서 나타난 면역 반응을 다시 균형을 맞추는 가능성을 가지고 질환 변형을 초래한다.
- [0007] 포유동물에서 효과적인 선천성 면역 반응의 발생에 대한 중요한 것은 다수의 효과에 영향을 유도하기 위해 세포 상에 작용하는 인터페론 및 다른 시토카인의 유도를 일으키는 메카니즘이다. 이러한 효과들은 항-감염성 유전자 발현의 활성화, 강력한 항원-특이적 면역성을 작동시키기 위한 세포에서의 항원 전달의 활성화, 및 포식성 세포에서 식균 작용의 증진을 포함할 수 있다.
- [0008] 인터페론은 먼저 바이러스 감염으로부터 세포를 보호할 수 있는 물질로서 기술되었다 [Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267]. 사람에서, 타입 I 인터페론은 염색체 9 상의 유전자에 의해 엔코딩되고 인터페론 알파 (IFN α) 중 적어도 13개의 이성체 및 인터페론 베타 (IFN β) 중 하나의 이성체를 엔코딩하는 관련된 단백질의 패밀리이다. 재조합 IFN α 는 최초의 승인된 생물학적 치료제이고, 바이러스 감염증 및 암에서 중요한 치료법이 되었다. 세포 상에서의 직접 항바이러스 활성화 뿐만 아니라, 인터페론은 면역계의 세포 상에서 작용하는, 면역 반응의 강력한 조절제인 것으로 알려져 있다.
- [0009] C형 간염 바이러스 (HCV) 질환에 대한 제 1선 치료로서, 인터페론 조합물은 바이러스 개체수(viral load)를 감소시키고 일부 피검체에서 바이러스 복제를 제거하는데 매우 효과적일 수 있다. 그러나, 많은 환자에서 지속된 바이러스 반응을 나타내는데 실패하였으며, 이러한 환자에서 바이러스 개체수가 조절되지 않았다. 추가적으로, 주입된 인터페론으로의 치료는 순응성에 영향을 미치는 것으로 나타나는 다수의 원치않는 악영향과 관련될

수 있다 [Dudley T, et al, Gut., 2006: 55(9), 1362-3].

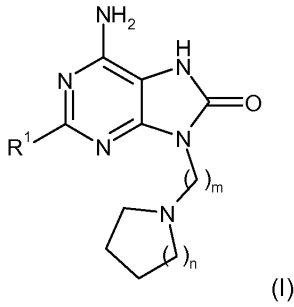
- [0010] 타입 I 인터페론 및 다른 시토카인의 활성화를 포함하는 선천성 면역 반응을 자극할 수 있는 소분자 화합물의 투여는 바이러스 감염증을 포함한 인간 질환의 치료 또는 예방을 위한 중요한 전략이 될 수 있다. 이러한 타입 I의 면역조절 전략은 감염성 질환 뿐만 아니라 암[Krieg. Curr. Oncol. Rep., 2004: 6(2), 88-95], 알레르기성 질환 [Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995], 다른 염증성 질환, 예를 들어 과민성 장 질환 [Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41]에서, 및 백신 어주번트로서 [Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7] 유용할 수 있는 화합물을 식별할 가능성이 있다.
- [0011] 동물 모델에서, 이미퀴모드는 국소적으로 [Adams S. et al, J. Immunol., 2008, 181:776-84; Johnston D. et al, Vaccine, 2006, 24:1958-65], 또는 전신으로 [Fransen F. et al, Infect. Immun., 2007, 75:5939-46] 어주번트 활성을 나타내었다. 레시퀴모드 및 다른 관련 TLR7/8 효능제는 또한 어주번트 활성을 발휘하는 것으로 나타났다 [Ma R. et al, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2007, 361:537-42; Wille-Reece U. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102:15190-4; Wille-Reece U. et al, US2006045885 A1].
- [0012] 타입 I 인터페론의 유도를 초래하는 메카니즘은 단지 부분적으로 이해되고 있다. 다수의 세포 타입에서 인터페론의 유도를 초래할 수 있는 하나의 메카니즘은 RNA 헬리카제 RIG-I 및 MDA5에 의한 이중 가닥 바이러스 RNA의 인식이다. 이러한 메카니즘은 인터페론이 세포의 센다이(Sendai) 바이러스 감염에 의해 유도되는 기본 메카니즘인 것으로 사료된다.
- [0013] 인터페론의 유도를 위한 다른 메카니즘은 TLR-의존 신호화 사건을 통하는 것이다. 사람에서, 형질세포형 수지상 세포 (pDC)는 전문적인 인터페론-생산 세포로서, 이는 예를 들어 바이러스 감염에 대한 반응으로 대량의 인터페론을 형성시킬 수 있다. 이러한 pDC는 TLR7 및 TLR9를 우선적으로 발현시키는 것으로 나타내며, 이러한 수용체와 바이러스 RNA 또는 DNA 각각의 자극이 인터페론 알파의 발현을 유도할 수 있다.
- [0014] 동물 및 인간에서 이러한 세포 타입으로부터 인터페론 알파를 유도할 수 있는 TLR7 및 TLR9의 올리고뉴클레오타이드 효능제, 및 TLR7의 소분자 푸린-계열 효능제가 기술되어 있다[Takeda K. et al, Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 335-76]. TLR7 효능제는 이미다조퀴놀린 화합물, 예를 들어 이미퀴모드 및 레시퀴모드, 옥소아데닌 유사체, 및 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 록소리빈 및 7-티아-8-옥소구아노신을 포함하며, 이들은 인터페론 알파를 유도하는 것으로 오랫동안 알려진 것이다. 국제특허출원 공개번호 WO 2008/114008 (AstraZeneca AB/Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd.)는 TLR7 조절제로서 9-치환된-8-옥소아데닌 화합물을 개시하고 있다.
- [0015] 이러한 공지된 유도제의 분자 타겟이 식별되지 않기 때문에, 소분자 푸린-유사 화합물이 어떻게 타입 I 인터페론 및 다른 시토카인을 유도할 수 있는지가 여전히 불명확하다. 그러나, 화합물과의 1차 인간 공여체 세포의 자극을 기초로 하는 (메카니즘에 무관하게) 인간 인터페론 IFN α 의 소분자 유도제를 특징분석하기 위해 검정 전략이 개발되었으며, 이는 본원에 기술된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

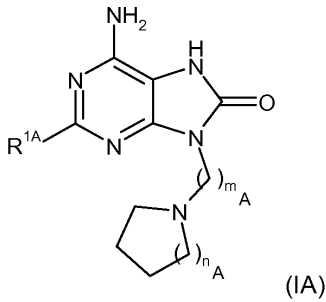
- [0016] 본 발명의 간단한 설명
- [0017] 본 발명의 특정 화합물들은 인간 인터페론의 유도제인 것으로 나타내고 있고 인간 인터페론의 공지된 유도제와 관련하여 개선된 프로파일, 예를 들어 향상된 효능을 가질 수 있고 TNF α 와 관련하여 IFN α 에 대하여 향상된 선택성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 화합물들은 TNF α 유도에 비해 IFN α 유도에 대해 1000배 초과 선택성을 나타낸다. 인간 인터페론을 유도하는 화합물들은 다양한 질환의 치료, 예를 들어 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식의 치료, 감염성 질환 및 암의 치료에서 유용할 수 있고, 또한 백신 어주번트로서 유용할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 특정 화합물들은 강력한 면역조절제로서, 이에 따라 이의 조작에서 있어 주의가 필요할 것이다.
- [0019] 발명의 요약

[0020] 제 1 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염이 제공된다:



- [0021] 여기서;
- [0022] R^1 은 C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{3-7} 싸이클로알킬옥시이고;
- [0023] m 은 3 내지 6의 값을 갖는 정수이며;
- [0024] n 은 0 내지 4의 값을 갖는 정수이고;
- [0025] 다만, m 이 3이고 n 이 1인 경우, R^1 은 n -부틸옥시가 아니다.
- [0026] 추가의 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬아미노 또는 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0027] 추가의 구체예에서, R^1 은 n -부틸옥시이다.
- [0028] 추가의 구체예에서, R^1 은 n -부틸아미노이다.
- [0029] 추가의 구체예에서, R^1 은 (1S)-1-메틸부틸옥시이다.
- [0030] 추가의 구체예에서, R^1 은 (1S)-1-메틸프로필옥시이다.
- [0031] 추가의 구체예에서, R^1 은 (1S)-1-메틸펜틸옥시이다.
- [0032] 추가의 구체예에서, R^1 은 1-메틸에틸옥시이다.
- [0033] 추가의 구체예에서, R^1 은 싸이클로부틸옥시이다.
- [0034] 추가의 구체예에서, R^1 은 싸이클로펜틸옥시이다.
- [0035] 추가의 구체예에서, R^1 은 싸이클로헥실옥시이다.
- [0036] 추가의 구체예에서, R^1 은 (1R)-1-메틸부틸아미노이다.
- [0037] 추가의 구체예에서, R^1 은 (1S)-1-메틸부틸아미노이다.
- [0038] 추가의 구체예에서, m 은 3이다.
- [0039] 추가의 구체예에서, m 은 4이다.
- [0040] 추가의 구체예에서, m 은 5이다.
- [0041] 추가의 구체예에서, m 은 4 내지 6의 값을 갖는 정수이다.
- [0042] 추가의 구체예에서, m 은 6이다.
- [0043] 추가의 구체예에서, n 은 0이다.
- [0044] 추가의 구체예에서, n 은 1이다.

- [0046] 추가의 구체예에서, n은 2이다.
- [0047] 추가의 구체예에서, n은 3이다.
- [0048] 추가의 구체예에서, n은 4이다.
- [0049] 추가의 구체예에서, n은 2 내지 4의 값을 갖는 정수이다.
- [0050] 추가의 양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 부분 집합인 및 화학식 (IA)의 화합물 및 이의 염을 제공한다:



- [0051]
- [0052] 여기서;
- [0053] R^{1A}은 C₁₋₆알킬아미노, 또는 C₁₋₆알콕시이고;
- [0054] m_A은 3 내지 6의 값을 갖는 정수이며;
- [0055] n_A은 0 내지 4의 값을 갖는 정수이다.
- [0056] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 n-부틸옥시이다.
- [0057] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 n-부틸아미노이다.
- [0058] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 (1S)-1-메틸부틸옥시이다.
- [0059] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 (1S)-1-메틸프로필옥시이다.
- [0060] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 (1S)-1-메틸펜틸옥시이다.
- [0061] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 1-메틸에틸옥시이다.
- [0062] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 (1R)-1-메틸부틸아미노이다.
- [0063] 추가의 구체예에서, R^{1A}은 (1S)-1-메틸부틸아미노이다.
- [0064] 추가의 구체예에서, m_A은 4이다.
- [0065] 추가의 구체예에서, m_A은 5이다.
- [0066] 추가의 구체예에서, m_A은 6이다.
- [0067] 추가의 구체예에서, n_A은 0이다.
- [0068] 추가의 구체예에서, n_A은 1이다.
- [0069] 추가의 구체예에서, n_A은 2이다.
- [0070] 추가의 구체예에서, n_A은 3이다.

- [0071] 추가의 구체예에서, n_A 은 4이다.
- [0072] 추가의 양태에서, 이전에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물 및 이의 염 (여기서 m 은 4 내지 6의 값을 갖는 정수이다)이 제공된다.
- [0073] 추가의 양태에서, 이전에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물 및 이의 염이 제공된다, 다만, 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(1-피롤리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 제외한다.
- [0074] 추가의 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염이 제공된다, 다만, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 및 이의 염을 제외한다.
- [0075] 추가의 양태에서, 이전에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물 및 이의 염이 제공된다, 여기서 m 은 4 내지 6의 값을 갖는 정수이고 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 및 이의 염을 제외한다.
- [0076] 추가의 양태에서, 이전에 기재된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물 및 이의 염이 제공된다, 다만, 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(1-피롤리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 및 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 및 이의 염을 제외한다.
- [0077] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염의 실시예는 아래의 목록에 제공되며 본 발명의 추가적인 양태를 형성한다:
- [0078] 6-아미노-9-[3-(1-아제티딘일)프로필]-2-(부틸옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0079] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(1-피롤리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0080] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0081] 6-아미노-9-[4-(1-아제티딘일)부틸]-2-(부틸옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0082] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[4-(1-피롤리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0083] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0084] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0085] 6-아미노-9-[5-(1-아제티딘일)펜틸]-2-(부틸옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0086] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(1-피롤리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0087] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0088] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0089] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1(2H)-아조신일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0090] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(1-피롤리딘일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0091] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(1-피페리딘일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0092] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0093] 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0094] 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0095] 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0096] 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0097] 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0098] 6-아미노-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0099] 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0100] 6-아미노-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;

- [0101] 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸프로필}옥시}-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0102] 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸펜틸}옥시}-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0103] 6-아미노-2-[(1-메틸에틸)옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0104] 6-아미노-2-(싸이클로부틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0105] 6-아미노-2-(싸이클로펜틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0106] 6-아미노-2-(싸이클로헥실옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0107] 6-아미노-2-{{(1R)-1-메틸부틸}아미노}-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0108] 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}아미노}-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0109] 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온;
- [0110] 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸프로필}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 및;
- [0111] 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온.

과제의 해결 수단

- [0112] 추가의 구체예에서, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 염이 제공된다.
- [0113] 추가의 구체예에서, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0114] 추가의 구체예에서, 자유 염기로서 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온이 제공된다.
- [0115] 이에 따라, 본 발명의 다른 양태로서 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0116] 이에 따라, 또한 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0117] 이에 따라, 또한 자유 염기로서, 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온이 제공된다.
- [0118] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 치료에서 사용될 때, 이는 활성 치료제로서 사용된다는 것으로 인식될 것이다.
- [0119] 이에 따라, 또한 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0120] 이에 따라, 또한 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0121] 이에 따라, 또한 자유 염기로서, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온이 제공된다.
- [0122] 이에 따라, 또한 알레르기성 비염의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0123] 이에 따라, 또한 알레르기성 비염의 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0124] 이에 따라, 또한 자유 염기로서, 알레르기성 비염의 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-{{(1S)-1-메틸부틸}옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온이 제공된다.

- [0125] 이에 따라, 또한 천식의 치료에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0126] 이에 따라, 또한 천식의 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0127] 이에 따라, 또한 자유 염기로서, 천식의 치료에서 사용하기 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온이 제공된다.
- [0128] 이에 따라, 또한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 어주번트가 제공된다.
- [0129] 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물이 또한 제공된다.
- [0130] 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물이 또한 제공된다.
- [0131] 질환으로 고통당하거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 피검체에 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 면역원성 조성물을 투여함을 포함하여, 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 또한 제공된다.
- [0132] 질환으로 고통당하거나 질환에 걸리기 쉬운 인간 피검체에 항원 또는 항원 조성물, 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 투여함을 포함하여, 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 또한 제공된다.
- [0133] 질환의 치료 또는 예방을 위한, 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 면역원성 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0134] 질환의 치료 또는 예방을 위한, 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0135] 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0136] 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0137] 자유 염기로서, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온의 용도가 또한 제공된다.
- [0138] 알레르기성 비염의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0139] 알레르기성 비염의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0140] 자유 염기로서, 알레르기성 비염의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온의 용도가 또한 제공된다.
- [0141] 천식의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0142] 천식의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 또한 제공된다.
- [0143] 자유 염기로서, 천식의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 6-아미노-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온의 용도가 또한 제공된다.
- [0144] 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효

량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

- [0145] 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0146] 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 자유 염기로서 투여함을 포함하여, 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 감염성 질환, 및 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0147] 알레르기성 비염의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 알레르기성 비염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0148] 알레르기성 비염의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 알레르기성 비염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0149] 알레르기성 비염의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 자유 염기로서 투여함을 포함하여, 알레르기성 비염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0150] 천식의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 천식을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0151] 천식의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 천식을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0152] 천식의 치료를 필요로 하는 인간 피검체에 치료학적 유효량의 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 자유 염기로서 투여함을 포함하여, 천식을 치료하는 방법이 또한 제공된다.
- [0153] 본 발명은 다른 양태에서, 적어도 하나의 다른 치료학적 활성제와 함께, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0154] 본 발명은 다른 양태에서, 적어도 하나의 다른 치료학적 활성제와 함께, 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0155] 본 발명은 다른 양태에서, 적어도 하나의 다른 치료학적 활성제와 함께, 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 자유 염기로서 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0156] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물이 또한 제공된다.
- [0157] 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물이 또한 제공된다.
- [0158] 자유 염기로서, 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물이 또한 제공된다.
- [0159] 또한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 혼합함을 포함하는 약제 조성물을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0160] 또한 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 혼합함을 포함하는 약제

조성물을 제조하는 방법이 제공된다.

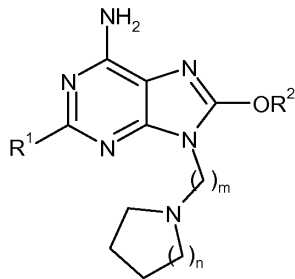
[0161] 또한, 자유 염기로서 6-아미노-2-[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 혼합함을 포함하는 약제 조성물을 제조하는 방법이 제공된다.

[0162] 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 염은 본원에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이는 본 발명의 다른 양태를 구성한다.

[0163] 이에 따라, 하기 화학식 (II)의 화합물의 탈보호화, 및 이후 요망되는 경우에, 하기의 임의적 단계 중 적어도 하나를 수행함을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다:

[0164] (i) 임의의 필수적인 보호기를 제거;

[0165] (ii) 이에 따라 형성된 화합물의 염을 제조.



(II)

[0166]

[0167] 상기 식에서, R¹, m 및 n은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에서 정의된 바와 같으며, R²는 C₁₋₆알킬이다.

[0168] 본 발명은 본원에 기술된 구체예 및 양태의 모든 조합을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0169] 본 발명은 당업자에게 공지되고 이해되는 용어로 기술된다. 참고의 용이함을 위해, 특정 용어가 이후에 정의된다. 그러나, 특정 용어가 정의되는 사실은 정의된 용어가 통상적인 의미와 일치되지 않는 방식으로 사용되거나, 다르게는 정의되지 않은 임의의 용어가 불명확하거나 통상적이며 허용되는 의미 내에서 사용되지 않음을 나타내는 것으로 간주되지 않아야 한다. 오히려, 본원에 사용된 모든 용어는 당업자가 본 발명의 범위를 이해할 수 있도록 본 발명을 설명하는 것으로 간주된다. 하기 정의는 정의된 용어를 명확히 하기 위한 것으로 제한하려는 것이 아니다.

[0170] '알킬'은 최대 6개의 탄소 원자, 예를 들어 최대 4개의 탄소 원자 또는 최대 2개의 탄소 원자를 함유한 상응하는 알킬의 직쇄 및 분지쇄 지방족 이성질체 모두를 포함한다. 이러한 '알킬'은 또한 알킬기가 다른 기, 예를 들어 알킬아미노 또는 알콕시기의 일부일 때 적용가능하다. 이러한 알킬기 및 알킬기를 함유한 기들의 예에는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬아미노, 및 C₁₋₆알콕시가 있다.

[0171] '사이클로알킬'은 3개 내지 7개의 탄소 원자, 예를 들어 4개의 탄소 원자, 또는 5개의 탄소 원자, 또는 6개의 탄소 원자를 함유한 모노사이클릭 알킬기를 의미한다. 이러한 '사이클로알킬'은 또한 사이클로알킬기가 다른 기, 예를 들어 사이클로알콕시기의 일부일 때 적용가능하다. 이러한 사이클로알킬 기의 예로는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실이다.

[0172] '헤테로사이클' 또는 '헤테로사이클릴'은 3-7개의 탄소 원자 및 질소인 하나의 헤테로원자를 함유한 모노사이클릭 포화 헤테로사이클릭 지방족 고리를 의미한다. 이러한 헤테로사이클릭 고리에는 아제티딘 또는 아제티딘일, 피롤리딘 또는 피롤리딘일, 피페리딘 또는 피페리딘일, 헥사하이드로아제핀 또는 헥사하이드로아제핀일, 및 옥타하이드로아조신 또는 헥사하이드로-(2H)-아조신일이 있다.

[0173] '할로젠'은 아이오딘, 브롬, 클로린 또는 플루오린, 통상적으로 브롬, 클로린, 또는 플루오린을 의미한다. '할로'는 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로, 통상적으로 브로모, 클로로, 또는 플루오로를 의미한다.

[0174] 본원에서 본 발명의 화합물은 자유 염기로서, 또는 염, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 염으로서 화학식 (I)

의 화합물을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

- [0175] 화학식 (I)의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로는 허용되지 않을 수 있지만 화학식의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조에서 유용할 수 있는 염을 포함한다. 염들은 특정 무기산 또는 유기산, 또는 특정 무기염기 또는 유기염기로부터 유도될 수 있다.
- [0176] 본 발명은 이의 범위내에서 화학식 (I)의 화합물의 염의 모든 가능한 입체이성질체 및 비-입체이성질체 형태를 포함한다.
- [0177] 염의 예로는 약제학적으로 허용되는 염이 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 산부가염 및 염기부가염을 포함한다. 적합한 염을 검토하기 위해서는 하기 문헌을 참조한다[Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)].
- [0178] 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염의 예는 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 설페이트, p-톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 및 페닐설포네이트 염을 포함한다.
- [0179] 염은 당해 분야에 널리 공지된 기술을 이용하여, 예를 들어 용액으로부터의 침전 후 여과에 의해, 또는 용매의 증발에 의해 형성될 수 있다.
- [0180] 통상적으로, 약제학적으로 허용되는 산부가염은 임의적으로 적합한 용매, 예를 들어 유기 용매 중에서 화학식 (I)의 화합물을 적합한 강산 (예를 들어, 브롬화수소산, 염산, 황산, p-톨루엔설포산, 메탄설포산 또는 나프탈렌설포산)과 반응시켜 염을 수득하고, 이를 대개 예를 들어 결정화 및 여과로 분리시킴으로써 형성될 수 있다.
- [0181] 여러 유기 화합물들은 반응되거나 이로부터 침전되거나 결정화되는 용매와의 착물을 형성할 수 있는 것으로 인식될 것이다. 이러한 착물들은 "용매화물"로서 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 착물은 "수화물"로서 알려져 있다. 고비등점의 갖는 용매 및/또는 물, 에탄올, 이소-프로필 알코올 및 N-메틸 피롤리디논과 같은 수소 결합을 형성하는데 높은 경향을 갖는 용매는 용매화물을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 용매화물을 확인하는 방법은 NMR 및 마이크로분석을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물의 용매화물은 본 발명의 범위내에 존재한다. 본원에서 사용되는 용어 용매화물은 자유 염기 화합물 뿐만 아니라 이의 임의의 염 모두의 용매화물을 포함한다.
- [0182] 본 발명의 특정 화합물은 키랄 원자 및/또는 다중 결합을 함유할 수 있으며, 이에 따라 이는 하나 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 개개 입체이성질체로서 또는 라세미체 변형을 포함하는 이의 혼합물로서 이든지 간에 광학적 이성질체를 포함하는, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다. 임의의 입체이성질체는 10 중량% 미만, 예를 들어 5 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 임의의 다른 입체이성질체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 임의의 광학적 이성질체는 10 중량% 미만, 예를 들어 5 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 이의 반대 이성질체(antipode)를 함유할 수 있다.
- [0183] 본 발명의 특정 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 개개 토토머로서 또는 이의 혼합물로서 이든지 간에 화합물의 모든 토토머를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0184] 본 발명의 화합물은 결정상 또는 무정형일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 결정상 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있으며, 이들 모두는 본 발명의 범위내에 포함된다. 본 발명의 화합물의 가장 열역학적으로 안정한 다형체 또는 다형체들은 특별한 관심을 갖는다.
- [0185] 본 발명의 화합물의 다형체는 X-선 분말 회절 (XRPD), 적외선 분광법 (IR), 라만 분광법, 시차 주사 열량계 (DSC), 열무게 분석 (TGA) 및 고상 핵자기공명 (ssNMR)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 통상적인 분석 기술을 이용하여 특징분석되거나 구별될 수 있다.
- [0186] 본 발명의 범위내에 포함되는 상기 화합물이 화학식 (I)의 화합물의 용매화물, 수화물, 이서질체 및 다형체, 및 이의 염 및 용매화물인 것으로 인식될 것이다.
- [0187] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 잠재적으로 유의한 효과를 갖는 질환 상태의 예는 알레르기성 질환 및 다른 염증성 질환, 예를 들어 알레르기성 비염 및 천식, 감염성 질환, 및 암을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 백신 어주번트로서 잠재적으로 사용된다.
- [0188] 이에 따라, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 면역 반응 조절체는 단독으로 또는 어주번트로서 조합하여 염증성 또는 알레르기성 질환, 예를 들어 천식, 알레르기성 비염 및 결막염, 식품 알레르기, 과민성 폐질환, 호산구성 폐렴, 지연형 과민성 장애, 죽상 경화증, 췌장염, 위염, 대장염, 골관절염, 건선, 유육종증, 폐 섬유증, 호흡 곤란 증후군, 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 부비동염, 낭포성 섬유증, 광선 각화

증, 피부 형성 이상, 만성 두드러기, 습진 및 모든 형태의 피부염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역-매개 질환의 치료 및/또는 예방에서 유용할 수 있다.

- [0189] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 기도 바이러스 악화(airways viral exacerbation) 및 편도선염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 호흡기 감염증에 대한 반응의 치료 및/또는 예방에서 유용할 수 있다. 본 화합물들은 또한 류머티즘성 관절염, 건선형 관절염, 전신 홍반성 루프스, 쇼그렌 질환, 강직성 척추염, 경피증, 피부근염, 당뇨병, 이식편 대 숙주 반응(graft-versus-host disease)을 포함하는 이식 거부, 크론 질환 및 궤양성 대장염을 포함하지만 이에 제한되는 않는 염증성 장 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 자가 면역 질환의 치료 및/또는 예방에서 유용할 수 있다.
- [0190] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 간염 바이러스 (예를 들어, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스), 인간면역결핍 바이러스, 유두종 바이러스, 헤르페스 바이러스, 호흡기 바이러스 (예를 들어, 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스, 메타뉴모바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, SARS), 및 웨스트 나일 바이러스에 의해 야기되는 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 감염성 질환의 치료에서 유용할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 예를 들어 박테리아, 균류, 또는 원생 동물에 의해 야기된 미생물 감염증의 치료에서 유용할 수 있다. 이러한 것들은 결핵, 세균성 폐렴, 아스페르길루스증, 히스토플라스마증, 칸디다증, 폐포자충증, 나병, 클라미디아, 크립토코쿠스 질환(cryptococcal disease), 크립토포리디아증(cryptosporidiosis), 독소 플라즈마증(toxoplasmosis), 리슈마니아(leishmania), 말라리아, 및 트리파노소마증(trypansomiasis)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0191] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 다양한 암의 치료, 특히 면역요법에 반응하는 것으로 알려지고 신장 세포 암종, 폐암, 유방암, 결장암, 방광암, 흑색종, 백혈병, 림프종 및 난소암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 암의 치료에서 유용할 수 있다.
- [0192] 당업자에 의해 본원에서 치료 또는 치료법은 병태에 따라 예방, 뿐만 아니라 확정된 병태의 치료로 확장할 수 있는 것으로 인식될 것이다.
- [0193] 본원에서 언급된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료제로서 유용할 수 있다.
- [0194] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 편리한 방식으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다.
- [0195] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 경구, 국소, 흡입, 비강내, 협측, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 피부내, 또는 근육내) 또는 직장 투여를 위해 제형화될 수 있다. 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여를 위해 제형화된다. 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 국소 투여, 예를 들어 비강내 또는 흡입 투여를 위해 제형화된다.
- [0196] 경구 투여를 위한 정제 및 캡슐은 통상적인 부형제, 예를 들어 결합제, 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스, 전분장, 셀룰로오스 또는 폴리비닐 피롤리돈; 충전제, 예를 들어 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 당, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트 또는 소르비톨; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예를 들어 감자 전분, 크로스카르멜로오스 소듐 또는 소듐 전분 글리콜레이트; 또는 습윤제, 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트를 함유할 수 있다. 상기 정제는 당 분야에 널리 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다.
- [0197] 구강용 액제는, 예를 들어 수성 또는 오일 현탁액, 용액, 에멀션, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있거나, 사용전 물 또는 기타 적절한 비히클을 사용하여 조성하기 위한 건조 제품으로 존재할 수 있다. 상기 액제는 통상적인 첨가제, 예를 들어 현탁화제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글루코오스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 알루미늄 스테아레이트 젤 또는 수소화된 식용 지방; 에멀션화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노-올레이트 또는 아카시아; 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있음), 예를 들어 아몬드 오일, 분획된 코코넛 오일, 오일성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올; 또는 보존제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산을 함유할 수 있다. 또한 상기 제제는 완충염, 착향제, 착색제 및/또는 감미제(예를 들어, 만니톨)를 적절하게 함유할 수 있다.
- [0198] 비내 투여(intranasal administration)를 위한 조성물은 방울에 의해 또는 가압 펌프에 의해 코로 투여되는 수성 조성물을 포함한다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위해 희석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 페 또는

코로 투여하기 위한 조성물은 하나 이상이 부형제, 예를 들어 하나 이상의 현탁제, 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 삼투압 조절제, 하나 이상의 보조-용매를 함유할 수 있고, 조성물의 pH를 조절하기 위한 성분들, 예를 들어 완충제 시스템을 포함할 수 있다. 또한, 본 조성물은 항산화제와 같은 다른 부형제, 예를 들어 소듐 메타비설피트, 및 맛차폐제(taste-masking agent)를 함유할 수 있다. 조성물들은 또한 분무화(nebulisation)에 의해 코 또는 기도의 다른 영역으로 투여될 수 있다.

[0199] 비내 조성물(intranasal composition)은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들)을 비강의 모든 구역(타겟 조직)에 전달되게 할 수 있고, 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들)을 보다 긴 시간 동안 타겟 조직과 접촉을 유지하게 할 수 있다. 비내 조성물에 대한 적합한 투약 요법은 환자가 코를 통해 서서히 흡입한 후에 세척된 비강으로 흡입하게 될 것이다. 흡입 동안에, 본 조성물은 하나의 코구멍으로 투여될 것이고 그동안 다른 콧구멍은 손으로 가압된다. 이러한 절차는 다른 콧구멍에 대해 반복될 것이다. 통상적으로, 콧구멍 당 하나 또는 두개의 스프레이가 상기 절차에 의해 하루에 1회, 2회 또는 3회, 이상적으로 하루에 1회 투여될 것이다. 특히 하루에 1회 투여를 위해 적합한 비내 조성물이 고려된다.

[0200] 현탁제(들)은 포함되는 경우에, 조성물이 전체 중량을 기준으로 하여, 통상적으로 0.1 내지 5% (w/w), 예를 들어 1.5% 내지 2.4% (w/w)의 양으로 존재할 것이다. 약제학적으로 허용되는 현탁제의 예는 Avicel® (미세결정 셀룰로즈 및 카르복시메틸셀룰로즈 소듐), 카르복시메틸셀룰로즈 소듐, 비검(veegum), 트래거겐스, 벤토나이트, 메틸셀룰로즈, 크산탄 검, 카르보폴, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0201] 폐 또는 코로 투여하기 위한 조성물은 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있으며, 이는 미생물 또는 균류 오염 및 성장으로부터 하나 이상의 보존제의 포함에 의해 보호될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 항생제 또는 보존제의 예는 4차 암모늄 화합물 (예를 들어, 벤조알코늄 클로라이드, 벤조토늄 클로라이드, 세트리미드, 세트피리디늄 클로라이드, 라우르알코늄 클로라이드 및 미리스틸 피콜리늄 클로라이드), 수은제(mercurial agent)(예를 들어, 페닐수은 니트레이트, 페닐수은 아세테이트, 및 티메로살), 알코올제 (예를 들어, 클로로부탄올, 페닐에틸알코올 및 벤질 알코올), 항박테리아제 (예를 들어, 파라-히드록시벤조산의 에스테르), 킬레이트제, 예를 들어 디소듐 에테데이트 (EDTA) 및 다른 항생제, 예를 들어 클로르헥시딘, 크로로크레졸, 소르브산 및 이의 염 (예를 들어, 칼륨 소르베이트) 및 폴리믹신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 항균제 또는 보존제의 예는 소듐 벤조에이트, 소르브산, 소듐 프로피오네이트, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤 및 부틸파라벤을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 보존제(들)는 포함되는 경우에, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 0.001 내지 1% (w/w), 예를 들어 0.015% 내지 0.5% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0202] 조성물 (예를 들어, 여기서 적어도 하나의 화합물이 현탁액에 존재함)은 조성물의 수성상 중에 약제 입자의 용해를 촉진시키는 기능을 하는 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용되는 계면활성제의 양은 혼합 동안에 포밍(foaming)을 야기시키지 않는 양이다. 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 양은 지방 알코올, 에스테르 및 에테르, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트(Polysorbate 80), 마크로콜 에테르, 및 폴록사머를 포함한다. 계면활성제는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.01 내지 10% (w/w), 예를 들어 0.01 내지 0.75% (w/w), 예를 들어 약 0.5% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0203] 하나 이상의 삼투압 조절제(들)는 신체 유체, 예를 들어 비강의 유체에 삼투압을 달성하기 위해 포함될 수 있으며, 이는 감소된 수준의 자극성을 야기시킨다. 약제학적으로 허용되는 삼투압 조절제의 예는 소듐 클로라이드, 텍스트로즈, 자일리톨, 칼슘 클로라이드, 글루코즈, 글리세린 및 소르비톨을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 삼투압 조절제는 존재하는 경우에, 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 10% (w/w), 예를 들어 4.5 내지 5.5% (w/w), 예를 들어 약 5.0% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.

[0204] 본 발명의 조성물은 적합한 완충제, 예를 들어 소듐 시트레이트, 시트르산, 트로메타몰, 포스페이트, 예를 들어 디소듐 포스페이트 (예를 들어, 도데카수화물, 헵타수화물, 디수화물 및 무수물 형태), 또는 소듐 포스페이트, 및 이의 혼합물의 첨가제 의해 완충될 수 있다.

[0205] 완충제는 존재하는 경우에 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 0.1 내지 5% (w/w), 예를 들어 1 내지 3% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.

[0206] 맛차폐제의 예는 수크랄로즈, 수크로즈, 사카린 또는 이의 염, 프룩토즈, 텍스트로즈, 글리세롤, 옥수수 시럽, 아스파르탐, 아세실팜-K, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 암모늄 글리시리히지네이트, 타우마틴, 네오탐, 만니톨, 멘톨, 에우칼립투스 오일, 캄포르, 천연 착향제, 인공 착향제, 및 이의 조합물을 포함한다.

[0207] 하나 이상의 보조 용매(들)는 약제 화합물(들) 및/또는 다른 부형제의 가용성을 보조하기 위해 포함될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 보조 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG300 또는 PEG400), 및 메탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 보조 용매는 프로필렌 글리콜이다.

- [0208] 보조 용매(들)는, 존재하는 경우에 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 0.05 내지 30% (w/w), 예를 들어 1 내지 25% (w/w), 예를 들어 1 내지 10% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.
- [0209] 흡입 투여를 위한 조성물은 가압 펌프 또는 흡입기, 예를 들어 저장소 건조 분말 흡입기, 단일-용량 건조 분말 흡입기, 사전 계량된 다중 용량 건조 분말 흡입기, 비강 흡입기 또는 가압 에어로졸 흡입기, 네블라이저 또는 취분기에 의해 기도로 투여되는 수성, 유기 또는 수성/유기 혼합물, 건조 분말, 또는 결정성 조성물을 포함한다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위해 희석제 또는 담체로서 물을 함유하고, 통상적인 부형제, 예를 들어 완충제, 삼투압 조절제 등이 제공될 수 있다. 수성 조성물은 또한 분무화에 의해 코 및 기도의 다른 영역에 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 액화된 추진제의 사용과 함께, 계량된 용량 흡입기와 같은 가압 팩으로부터 유도된 수성 용액 또는 현탁액 또는 에어로졸일 수 있다.
- [0210] 코 (예를 들어, 비염의 치료의 경우), 또는 폐에 국소적으로 투여하기 위한 조성물은 가압 펌프에 의해 비강으로 전달되는 가압 에어로졸 조성물 및 수성 조성물을 포함한다. 비가압되고 비강으로 국소적으로 투여하기에 적합한 조성물이 특히 고려된다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위하여 희석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 폐 또는 코로 투여하기 위한 수성 조성물에는 통상적인 부형제, 예를 들어 완충제, 삼투압-조절제 등이 제공된다. 수성 조성물은 또한 분무화에 의해 코로 전달될 수 있다.
- [0211] 유체 디스펜서는 통상적으로 유체 조성물을 비강으로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 유체 조성물은 수성 또는 비수성일 수 있지만 통상적으로 수성이다. 이러한 유체 디스펜서는 계량된 용량의 유체 조성물이 유체 디스펜서의 펌프 메카니즘에 사용자-적용된 힘을 가할 시에 분배되는 분배 노즐 또는 분배 오리피스스를 가질 수 있다. 이러한 유체 디스펜서에는 일반적으로 다중 계량 용량이 유체 조성물의 저장소가 제공되며, 이러한 용량은 후속 펌프 작동 시에 분배될 수 있다. 분배 노즐 또는 오리피스스는 유체 조성물을 비강으로 스프레이 분무하기 위해 사용자의 콧구멍으로 삽입하도록 배열될 수 있다. 상술된 타입의 유체 디스펜서는 국제특허출원 공개번호 WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited)에 기술되고 예시되어 있다. 디스펜서는 유체 조성물을 함유하기 위한 용기 상에 탑재된 압축 펌프를 구비한 유체-배출 장치를 하우징하는 하우징을 갖는다. 이러한 하우징은, 펌프가 하우징의 비강 노즐을 통해 펌프 스템(pump stem) 밖으로 계량된 용량의 조성물을 가압하고 펌핑하게 하기 위해 캠(cam)에 의해 하우징에서 용기를 상향으로 이동하도록 하우징에 대해 하향으로 이동가능한 적어도 하나의 손가락-작동가능한 측면 레버를 갖는다. 일 구체예에서, 유체 디스펜서는 WO 2005/044354호의 도 30-40에 예시된 일반적인 타입이다.
- [0212] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유한 수성 조성물은 또한 국제특허출원 공개번호 WO2007/138084 (Glaxo Group Limited)에 기술되어 있는, 예를 들어 이의 도 22-46을 참조로 하여 기술되어 있거나 영국특허출원번호 GB0723418.0 (Glaxo Group Limited)에 기술되어 있는, 예를 들어 이의 도 7-32를 참조로 하여 기술되어 있는 바와 같이 펌프에 의해 전달될 수 있다. 펌프는 GB0723418.0의 도 1-6에 기술된 바와 같은 작동기에 의해 작동될 수 있다.
- [0213] 흡입에 의해 폐로의 국소 전달을 위한 건조 분말 조성물은 흡입기 또는 취분기에서 사용하기 위한, 예를 들어, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지를, 또는 라미네이팅된 알루미늄 호일의 발포체에 존재할 수 있다. 분말 블랜드 조성물은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적합한 분말 베이스 (담체/희석제/부형제 물질), 예를 들어, 모노-, 디- 또는 폴리사카라이드 (예를 들어, 락토즈 또는 전분)의 흡입을 위한 분말 믹스(powder mix)를 함유한다. 건조 분말 조성물은 또한 약물 및 담체 이외에, 추가 부형제 (예를 들어, 삼원 체제(ternary agent), 예를 들어 당 에스테르, 예를 들어 셀로비오즈 옥타아세테이트, 갈슘 스테아레이트, 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다.
- [0214] 일 구체예에서, 흡입 투여를 위해 적합한 조성물은 적합한 흡입 장치 내측에 탑재된 약제 팩(들) 상에 제공된 복수의 밀봉된 용량 용기로 도입될 수 있다. 용기는 차례로 파열될 수 있거나 벗겨질 수 있거나, 달리 개방될 수 있으며, 건조 분말 조성물의 용량은 당해 분야에 공지된 바와 같이, 흡입 장치의 마우스피스 상에서의 흡입에 의해 투여된다. 약제 팩은 다수의 상이한 형태, 예를 들어 디스크 형태 또는 긴 스트립을 가질 수 있다. 대표적인 흡입 장치는 DISKHALER™ 및 DISKUS™ 장치로서, 이는 GlaxoSmithKline에 의해 시판된다.
- [0215] 건조 분말 흡입가능한 조성물은 또한 흡입 장치에서 벌크 저장소로서 제공될 수 있으며, 이러한 장치에는 저장

소에서 흡입 채널로 조성물의 용량을 계량하기 위한 계량 메카니즘이 제공되며, 여기서 계량된 용량은 장치의 마우스피스에서 흡입하는 환자에 의해 흡입될 수 있다. 이러한 타입의 판매되는 예시적인 장치는 TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) 및 CLICKHALER™ (Innovata)이다.

- [0216] 건조 분말 흡입가능한 조성물을 위한 다른 전달 방법은 계량 용량의 조성물을 요구시에 통상적으로 환자에 의해 흡입 장치로 로딩되는 캡슐에 제공하는 것이다 (캡슐 당 1회 용량). 이러한 장치는 장치 마우스피스에서 흡입할 때 용량이 환자의 폐로 동반될 수 있도록 캡슐을 파열시키거나 관통시키거나 달리 개방하기 위한 수단을 갖는다. 이러한 장치의 시판되는 예로서, ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) 및 HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim.)이 언급될 수 있다.
- [0217] 흡입을 위한 가압된 에어로졸 조성물은 현탁액 또는 용액일 수 있고, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적합한 추진제, 예를 들어 플루오로카본 또는 수소 함유 클로로플루오로카본 또는 이의 혼합물, 특히 히드로플루오로알칸, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판, 또는 이의 혼합물을 함유할 수 있다. 에어로졸 조성물은 임의적으로 당해 분야에 널리 공지된 추가적인 조성 부형제, 예를 들어 계면활성제, 예를 들어 올레산, 레시틴 또는 올리고락트산 또는 이의 유도체, 예를 들어 WO 94/21229 및 WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company)에 기술된 계면활성제, 및 보조 용매, 예를 들어 에탄올을 함유할 수 있다. 가압 조성물은 일반적으로 밸브 (예를 들어, 계량 밸브)로 닫혀지고 마우스피스가 제공된 작동기에 장착된 캐니스터 (예를 들어, 알루미늄 캐니스터)에 유지될 것이다.
- [0218] 연고, 크림, 및 젤은 예를 들어 적합한 증점 및/또는 겔화제 및/또는 용매의 첨가와 함께 수성 또는 오일성 베이스로 제형화될 수 있다. 이에 따라, 이러한 베이스는 예를 들어 물 및/또는 오일, 예를 들어 액체 파라핀, 또는 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일 또는 캐스터 오일, 또는 용매, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 베이스의 특성에 따라 사용될 수 있는 증점제 및 겔화제는 연질 파라핀, 알루미늄스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 울-지방, 밀랍, 카복시폴리메틸렌 및 셀룰로스 유도체, 및/또는 글리세릴 모노스테아레이트 및/또는 비이온성 에멀전화제를 포함한다.
- [0219] 로션은 수성 또는 오일성 베이스로 제형화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의에멀전화제, 안정화제, 분산제, 현탁제 또는 증점제를 함유할 것이다.
- [0220] 외부 적용을 위한 분말은 임의의 적합한 분말 베이스, 예를 들어 탈크, 락토즈 또는 전분과 함께 형성될 수 있다. 점적약(Drop)은 하나 이상의 분산제, 가용화제, 현탁제 또는 보존제를 포함하는 수성 또는 비수성 베이스로 제형화될 수 있다.
- [0221] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어 피부로 활성 성분을 전달하는 패치 또는 다른 장치 (예를 들어, 가압 가스 장치)에 조성물에 의한 경피 전달을 위해 제형화될 수 있다.
- [0222] 협측 투여를 위하여, 본 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지의 형태를 지닐 수 있다.
- [0223] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한, 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 베이스를 함유한 좌제로서 제형화될 수 있다.
- [0224] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 협측 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있고, 단일 용량 형태로, 예를 들어, 앰플, 바이알, 적은 용량의 흡입 또는 사전충전된 시린지, 또는 보존제가 첨가된 다용량 용기로 존재할 수 있다. 본 조성물은 수성 또는 비수성 비히클 중의 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서의 형태를 가질 수 있고, 제형화 제제, 예를 들어 항산화제, 완충제, 항생제, 및/또는 삼투압 조절제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균, 발열원 부재수와 구성시키기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다. 건조 고체형은 개개 멸균 용기에 무균적으로 멸균 분말을 충전시키거나 각 용기에 무균적으로 멸균 용액을 충전하고 냉동 건조시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0225] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 이의 활성을 조절하기 위해 어주번트로서 백신과 함께 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 단백질, DNA, 살아있거나 죽은 박테리아 및/또는 바이러스 또는 바이러스-유사 입자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항체(들) 또는 항체 분획(들) 또는 항원성 성분을, 알루미늄 염, 오일 또는 수 에멀전, 열 쇼크 단백질, 지질 A 제조물 및 유도체, 글리코지질, 다른 TLR 효능제, 예를 들어 CpG DNA 또는 유사한 제제, 시토카인, 예를 들어 GM-CSF 또는 IL-12 또는 유사한 제제를 포함하지만 이에 제한되는 않는 어주번트 활성을 갖는 하나 이상의 성분들과 함께 함유할 수 있다.
- [0226] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있

다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 다른 약제학적 활성제(들)는 함께 또는 별도로 투여될 수 있으며, 별도로 투여될 때, 투여는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 일어날 수 있다. 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(들), 및 다른 약제학적 활성제(들)의 양, 및 상대적인 투여 타이밍은 요망되는 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 다른 치료제와의 조합물의 투여는 둘 모두의 화합물을 포함하는 단일 약제 조성물, 또는 화합물들 중 하나를 포함하는 별도의 각 약제 조성물로 동시 투여에 의해 일어날 수 있다. 대안적으로, 조합물은 순차 방식으로 별도로 투여될 수 있으며, 여기서 하나의 치료제가 먼저 투여되고 다른 하나의 치료제가 투여되거나 반대 순서로 투여된다. 이러한 순차적 투여는 시간적으로 가깝게 또는 시간적으로 떨어지게 일어날 수 있다.

[0227] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바이러스 감염증의 예방 또는 치료에서 유용한 하나 이상의 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 제제의 예는 폴리머라제 억제제, 예를 들어 WO 2004/037818-A1에 기술된 제제, 뿐만 아니라 WO 2004/037818 및 WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626에 기술된 제제, WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245에 기술된 제제 및 유사한 제제; 복제 억제제, 예를 들어 아시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 라미부딘, 및 유사한 제제; 프로테아제 억제제, 예를 들어 HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 브레카나비르, 아타자나비르, 티프라나비르, 팔리나비르, 라시나비르, 및 HCV 프로테아제 억제제 BILN2061, VX-950, SCH503034; 및 유사한 제제; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, 예를 들어 지도부딘, 디다노신, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비르, 스타비딘, 아테포비르, 아테포비르, 디피복실, 포지부딘, 토독실, 엠트리시타빈, 알로부딘, 암독소비르, 엘부시타빈, 및 유사한 제제; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (항산화 활성을 갖는 제제, 예를 들어 이무노칼, 올티프라즈 등), 예를 들어 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 로비리드, 이무노칼, 올티프라즈, 카프라비린, TMC-278, TMC-125, 에트라비린, 및 유사한 제제; 유입 억제제, 예를 들어 엔푸비르티드 (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-헬릭스, 및 유사한 제제; 인테그라제 억제제, 예를 들어 L-870,180 및 유사한 제제; 신진 억제제, 예를 들어 PA-344 및 PA-457, 및 유사한 제제; 케모카인 수용체 억제제, 예를 들어 비크리비로크 (Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비로크 (UK-427,857), TAK449, 뿐만 아니라, WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, 및 WO 2004/054581에 기술된 제제, 및 유사한 제제; 뉴라미니다제 억제제, 예를 들어 CS-8958, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르 및 유사한 제제; 이온채널 차단제, 예를 들어 아만타딘 또는 리만타딘 및 유사한 제제; 및 간섭 RNA 및 안티센스 올리고뉴클레오티드, 및 예를 들어 ISIS-14803 및 유사한 제제; 결정되지 않은 작용 메커니즘의 항생제, 예를 들어 WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011에 기술된 제제, 리바비린, 및 유사한 제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 바이러스 감염증의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 하나 이상의 다른 제제, 예를 들어 면역 치료 (예를 들어, 인터페론 또는 다른 시토카인/케모카인, 시토카인/케모카인 수용체 조절제, 시토카인 효능제 또는 길항제 및 유사한 제제); 및 치료 백신, 항섬유화제, 항염증제, 예를 들어 코르티코스테로이드 또는 NSAIDs (비-스테로이드 항염증제) 및 유사한 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0228] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 알레르기성 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환에서 유용한 하나 이상의 제제, 즉 항원 면역치료제, 항히스타민, 스테로이드, NSAID, 기관지확장제 (예를 들어, 베타-2-효능제, 아드레날린 효능제, 항콜린 효능제, 테오필린), 메토티렉세이트, 루코트리엔 조절제 및 유사한 제제; 모노클론 항체 치료제, 예를 들어 항-IgE, 항-TNF, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-12, 항-IL-1 및 유사한 제제; 수용체 치료제, 예를 들어 엔타너셉트(entanercept) 및 유사한 제제; 항원 비특이적 면역치료제 (예를 들어, 인터페론 또는 다른 시토카인/케모카인, 시토카인/케모카인 수용체 조절제, 시토카인 효능제 또는 길항제, TLR 효능제 및 유사한 제제)와 조합하여 사용될 수 있다.

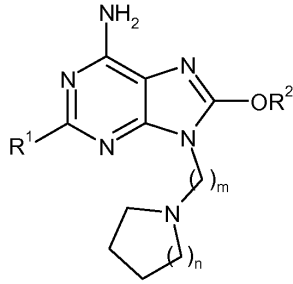
[0229] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 암의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 하나 이상의 다른 제제, 예를 들어 화학치료제, 예를 들어 알칼화제, 토포이소머라제 억제제, 항대사제, 항유사분열제, 키나제 억제제 및 유사한 제제; 모노클론 항체 치료제, 예를 들어 트라스투주마브, 겐투주마브 및 다른 유사한 제제; 및 호르몬 치료제, 예를 들어 타목시펜, 고세렐린 및 유사한 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0230] 본 발명에 따른 약제 조성물은 또한 단독으로 또는 다른 치료 영역, 예를 들어 위장 질환에서의 적어도 하나의

다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 유전 대체 치료법과 조합하여 사용될 수 있다.

- [0231] 본 발명은 다른 양태에서, 적어도 하나의 다른 치료학적 활성제와 함께, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조합물을 포함한다.
- [0232] 상기에서 언급된 조합물은 편리하게 약제 조성물의 형태로 사용하기 위한 것으로 제시될 것이며, 이에 따라 이의 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 상기 정의된 조합물을 포함하는 약제 조성물은 본 발명의 다른 양태이다.
- [0233] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량은 다수의 인자들에 따를 것이다. 예를 들어, 수용체의 종, 나이, 및 체중, 치료를 요구하는 정확한 상태 및 이의 중증도, 조성물의 특성, 및 투여 경로는 고려되어야 할 모든 인자들이다. 치료학적 유효량은 궁극적으로 수행 의사의 재량에 따를 것이다. 여하튼, 허약함(frailty)으로부터 고통당하는 인간의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 일반적으로 매일 수용체 체중 1kg 당 0.0001 내지 100 mg 범위일 것이다. 보다 일반적으로, 유효량은 매일 체중 1kg 당 0.001 내지 10 mg의 범위일 것이다. 이에 따라, 70 kg 성인의 경우에 매일 실제 양의 일 예는 대개 7 내지 700 mg일 것이다. 비강 및 흡입 투여 경로의 경우에, 70 kg 성인에 대한 통상적인 용량은 매일 1 마이크로그램 내지 1mg의 범위일 것이다. 이러한 양은 하루에 1회 용량 또는 전체 일일 용량이 동일하도록 할 수 있도록 하루에 여러번 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상)의 서브 용량으로 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량은 본질적으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 용량은 본원에서 언급된 다른 병태의 치료를 위해 적절하게 될 수 있다.
- [0234] 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 임의의 적절한 횟수, 예를 들어 1주일에 1 내지 7회 투여될 수 있다. 정확한 투약 요법은 물론 치료학적 적응(therapeutic indication), 환자의 나이 및 상태, 및 선택된 특정 투여 경로와 같은 인자에 따를 것이다.
- [0235] 약제 조성물은 단위 용량 당 사전결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위-용량 형태로 존재할 수 있다. 이러한 단위는 비제한적인 예로서 치료될 병태, 투여 경로, 및 환자의 나이, 체중 및 상태에 따라 0.5 mg 내지 1g의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다. 바람직한 단위-투약 조성물은 본원에서 상술된 바와 같이 일일 용량 또는 서브 용량, 또는 이의 적절한 분획량의 활성 성분을 함유하는 조성물이다. 이러한 약제 조성물은 약제 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0236] 이에 따라, 또한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제 조성물이 제공된다.
- [0237] 또한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 혼합함을 포함하는, 약제 조성물을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0238] 명세서 및 하기 청구범위 전반에 걸쳐, 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, 단어 '포함하다' 및 변형예, '포함하는'은 기술된 완전체(integer) 또는 완전체의 단계 또는 그룹의 포함을 내포하는 것으로서 임의의 다른 완전체 또는 완전체의 단계 또는 그룹 또는 그룹들의 배제시키지 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0239] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염은 본 발명의 다른 양태를 구성하는 하기에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0240] 이에 따라, 화학식 (II)의 화합물을 탈보호화 후에 요망되는 경우에 하기 임의적 단계들 중 하나 이상을 수행함을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다:
- [0241] (i) 임의의 필수적인 보호기를 제거;

[0242] (ii) 이에 따라 형성된 화합물의 염을 제조:



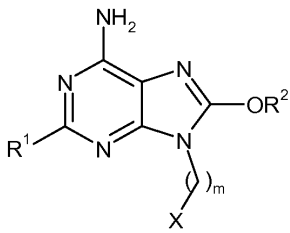
(II)

[0243]

[0244] 상기 식에서, R¹, m 및 n은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기에서 정의된 바와 같으며, R²는 C₁₋₆알킬이다.

[0245] 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물은 적합한 산의 용액, 예를 들어 1,4-디옥산 중의 염산 용액의 존재하에 적합한 용매에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 적합한 시간 동안, 예를 들어 12-24시간 동안에 교반된다. 용매는 감압하에서 제거되고 잔류물은 적합한 용매, 예를 들어 메탄올에 용해되고, 이온-교환 카트리지를, 예를 들어 아미노프로필 SPE 카트리지 상에 로딩된다. 상기 카트리지는 적합한 용매, 예를 들어 메탄올로 용리되고, 용매가 제거되어 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.

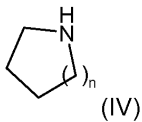
[0246] 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



(III)

[0247]

[0248] 상기 식에서, R¹ 및 m은 화학식 (I)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같으며, R²는 화학식 (II)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같으며, X는 이탈기, 예를 들어 브로모 또는 클로로와 같은 할로기이다:



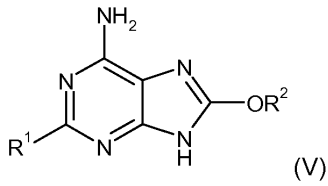
(IV)

[0249]

[0250] 여기서 n은 화학식 (I)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같다.

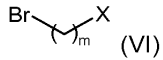
[0251] 예를 들어, 화학식 (III)의 화합물, 화학식 (IV)의 화합물, 및 적합한 염기, 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민은 적합한 용매, 예를 들어 DMF에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C에서 적합한 시간, 예를 들어 65-75시간 동안 가열된다. 필요한 경우 추가의 화학식 (IV)의 화합물 및 염기를 첨가하고 반응 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C에서 적합한 시간, 예를 들어 46-50시간 동안 가열한다. 생성물은 이후에 통상적인 수단을 이용하여, 예를 들어 적합한 유기용매와 물 사이로의 분별, 이후 유기상의 분리 및 용매의 제거, 및 요망되는 경우 정제를 이용하여 반응으로부터 추출하였다.

[0252] 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물, 예를 들어 트리플루오로아세테이트 염과 같은 화학식 (V)의 화합물의 염을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[0253]

[0254] 상기 식에서, R¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같으며, R²는 화학식 (II)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같다:



[0255]

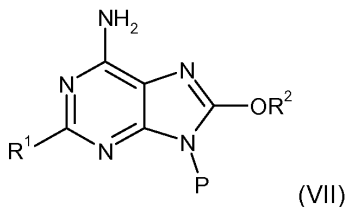
[0256] 상기 식에서, m은 화학식 (I)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같으며, X는 화학식 (III)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같다.

[0257] 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물의 트리플루오로아세테이트 염, 및 적합한 염기, 예를 들어 칼륨 카보네이트는 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중에 현탁되고, 적합한 분위기, 예를 들어 질소 분위기 하, 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C로 적합한 시간 동안, 예를 들어 20-120분 동안 가열된다. 혼합물은 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도로 냉각되고, 화학식 (VI)의 화합물이 교반되고, 주변 온도에서 적합한 시간, 예를 들어 18-24시간 동안 계속 교반된다. 용매는 감압하에서 증발되고, 잔류물을 적합한 용매, 예를 들어 DCM 및 물 사이로 분별된다. 미정제 생성물은 이후에 유기상으로부터 분리되고, 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 정제하였다.

[0258] 대안적으로, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물, 예를 들어 트리플루오로아세테이트 염과 같은 화학식 (V)의 화합물의 염, 화학식 (VI)의 화합물 (여기서, X는 브롬임), 및 화학식 (IV)의 화합물을 '원-스팟' 공정으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0259] 예를 들어, 화학식 (V)의 화합물의 트리플루오로아세테이트 염은 적합한 용매, 예를 들어 DMF에 용해되고, 적합한 염기, 예를 들어 칼륨 카보네이트가 첨가된다. 반응 혼합물은 적합한 분위기, 예를 들어 질소의 분위기하, 적합한 온도, 예를 들어 45-60°C에서 적합한 시간, 예를 들어 1-2시간 동안 교반되고, 이후에 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도로 냉각된다. 화학식 (VI)의 화합물 (여기서, X는 브롬임)은 이후에 첨가되고, 적합한 시간, 예를 들어 40-60분 동안 교반한 후에, 적합한 용매, 예를 들어 DMF 중의 화학식 (IV)의 화합물 및 적합한 염기, 예를 들어 트리ethyl아민이 첨가된다. 반응 혼합물은 이후에 적합한 시간, 예를 들어 12-24시간 동안 교반된다. 용매가 제거되고, 잔류물은 적합한 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄과 물 사이로 분별된다. 화학식 (II)의 미정제 생성물은 통상적인 수단에 의해 분리되고, 예를 들어 크로마토그래피로 정제된다.

[0260] 화학식 (V)의 화합물의 염은 적합한 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산의 존재하에 화학식 (VII)의 화합물을 탈보호화함으로써 제조될 수 있다:



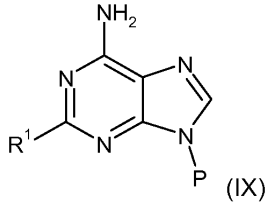
[0261]

[0262] 상기 식에서, R¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같으며, R²는 화학식 (II)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, P는 보호기, 예를 들어 테트라히드로-2H-피란-2-일기이다.

[0263] 예를 들어, 적합한 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산은 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중의 화학식 (VII)의 화합물의 용액에 첨가된다. 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 적합한 시간, 예를 들어 48-72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 이후에 감압하에서 농축된 후에 적합한 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트로 희석된다. 얻어진 혼합물은 여과되고 소량의 적합한 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트로 여액이 무색이 될 때까지 세척된다. 잔류물은 공기 중에 건조된 후에 감압하에서 건조되어 화학식 (V)의 화합물의 염을

수득한다. 여액은 농축될 수 있고, 농축물은 소량의 적합한 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트로 희석되고, 이후에 여과되고 건조되어 화학식 (V)의 화합물의 염의 제 2 수확물을 수득한다.

[0264] 화학식 (V)의 화합물의 염, 예를 들어 트리플루오로아세테이트 염은 또한 화학식 (IX)의 화합물을 적합한 할로젠화 제제, 예를 들어 N-브로모숙신이미드와 반응시킨 후에, 알콕사이드 음이온, 예를 들어, 메톡사이드 음이온과 반응시키고, 이후에 적합한 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산의 존재하에 분리함으로써 제조될 수 있다:

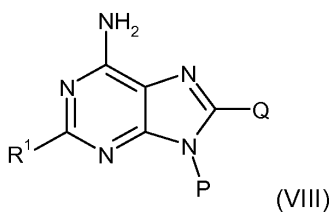


[0265]

[0266] 상기 식에서, R¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 이전에 정의된 바와 같으며, P는 화학식 (VII)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0267] 예를 들어, 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 적합한 건조 용매, 예를 들어 건조 클로로포름 중의 화학식 (IX)의 미정제 화합물의 용액에, 적합한 할로젠화 제제, 예를 들어, N-브로모숙신이미드가 적합한 시간, 예를 들어 5분에 걸쳐 일부씩 첨가된다. 이러한 용액은 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 적합한 시간, 예를 들어 25-35분 동안에 교반된다. 반응 혼합물은 이후에 물로 세척되고, 유기상을 예를 들어 소수성 프리트로 통과시킴으로써 건조되고, 감압하에서 농축된다. 얻어진 고체는 적합한 건조 용매, 예를 들어 건조 메탄올에 용해되고, 적합한 알콕사이드, 예를 들어 메탄올 중 소듐 메톡사이드의 용액이 불활성 분위기, 예를 들어 질소의 분위기하, 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 첨가된다. 반응 혼합물은 적합한 온도, 예를 들어 60-70°C에서 부착된 컨테이너와 함께 적합한 시간, 예를 들어 12-18시간 동안 가열된다. 반응 혼합물은 이후에 냉각되고 감압하에 농축된다. 잔류물은 이후에 적합한 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트에 용해되고, 적합한 수성 매질, 예를 들어 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액에 부위진다. 유기층은 분리되고 물로 추가로 세척되고, 예를 들어 마그네슘 실레이트 상에서 건조되고, 여과되고 감압하에서 농축된다. 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 적합한 건조 용매, 예를 들어 건조 메탄올 중의 이러한 물질의 용액에 적합한 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산이 첨가된다. 반응물은 적합한 시간, 예를 들어 25-35시간 동안 교반되고, 감압하에서 농축되어 화학식 (V)의 화합물을 수득한다.

[0268] 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물을 알콕사이드 음이온, 예를 들어 메톡사이드 음이온과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[0269]

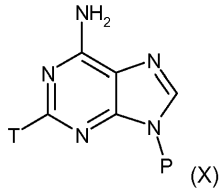
[0270] 상기 식에서, R¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, P는 화학식 (VII)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, Q는 할로겐 원자, 예를 들어 브롬 원자이다.

[0271] 예를 들어, 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중의 화학식 (VIII)의 화합물의 용액은 적합한 시간, 예를 들어 4-5 시간 동안 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 중의 적합한 알콕사이드, 예를 들어 소듐 메톡사이드의 용액과 함께 환류하에서 가열된다. 반응 혼합물은 감압하에서 농축되고, 적합한 유기 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트와 적합한 수성 매질, 예를 들어 포화 수성 암모늄 클로라이드 용액 사이로 분별된다. 유기상은 분리되고, 예를 들어 염수로 세척되고 예를 들어 소수성 프리트로 통과시킴으로써 건조된다. 용매는 이후에 감압하에서 제거되어 화학식 (VII)의 화합물을 수득한다.

[0272] 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (IX)의 화합물을 적합한 할로젠화 제제, 예를 들어, N-브로모숙신이미드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0273] 예를 들어, 화학식 (IX)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어 클로로포름에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 0-0.5℃로 냉각된다. 온도를 약 3℃ 미만으로 유지시키면서, 이러한 용액에 적합한 할로겐화 제제, 예를 들어 N-브로모모숙신이미드가 첨가된다. 용액은 적합한 온도, 예를 들어 2-3℃에서 적합한 시간, 예를 들어 30-45분 동안 교반된 후에, 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도로 가온되고, 적합한 시간, 예를 들어 5-7시간 동안 교반된다. 반응 혼합물은 이후에 물로 세척되고, 유기상은 건조되고, 예를 들어 소수성 프리트를 이용하여 수성상으로부터 분리된다. 유기 용매는 이후에 제거되고, 미정제 생성물은 예를 들어 크로마토그래피에 의해 정제되어 화학식 (VIII)의 화합물을 수득한다.

[0274] R¹이 C₁₋₆알콕시인 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (XIIIS)의 용매 중에서 제조된 화학식 (XIII)의 화합물의 용액과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[0275] [0276] 상기 식에서, P는 화학식 (VII)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, T는 적합한 이탈기, 예를 들어 할로겐 원자, 예를 들어 염소 원자 또는 불소 원자이다.

R¹-M (XIII)

[0277] [0278] 상기 식에서, R¹은 C₁₋₆알콕시이며, m은 적합한 알칼리 금속 리간드, 예를 들어 소듐이다.

R¹-H (XIIIS)

[0279] [0280] 상기 식에서, 화학식 (XIII)의 화합물에서 R¹ 기는 화학식 (XIIIS)의 용매에서 R¹ 기와 동일하다.

[0281] 예를 들어, 화학식 (XIII)의 화합물, 예를 들어 소듐 t-부톡사이드는 화학식 (XIIIS)의 용매에 첨가된다. 혼합물은 균질할 때까지 교반되고, 이후에 화학식 (X)의 화합물이 첨가된다. 반응 혼합물은 적합한 온도, 예를 들어 100℃로, 적합한 시간, 예를 들어 12-18시간 동안 가열된다. 용매는 실질적으로 감압하에서 제거되고, 적합한 용매, 예를 들어 디에틸 에테르와 물 사이로 분별된다. 유기상은 분리되고, 수성상은 추가 용매로 다시 추출된다. 유기상은 이후에 분리되고, 합쳐지고, 적합한 건조제, 예를 들어 무수 마그네슘 설페이트를 이용하여 건조된다. 건조제는 여과에 의해 제거되고, 용매는 감압에서 생성물로부터 제거되어 R¹이 C₁₋₆알콕시인 화학식 (IX)의 화합물을 수득한다.

[0282] R¹은 C₁₋₆알킬아미노인 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (XIV)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

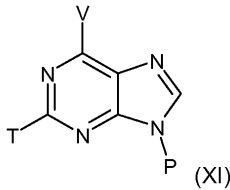
R¹-H (XIV)

[0283] [0284] 상기 식에서, R¹은 C₁₋₆알킬아미노이다.

[0285] 예를 들어, 화학식 (XIV)의 화합물은 적합한 건조 용매, 예를 들어 건조 에틸렌 글리콜 중의 화학식 (X)의 화합물의 용액에 적합한 불활성 분위기, 예를 들어 질소의 분위기하, 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서, 첨가된다. 반응 혼합물은 적합한 온도, 예를 들어 110-130℃에서 적합한 시간, 예를 들어 12-18시간 동안 가열된다. 반응물은 이후에 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도로 냉각되고, 적합한 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트로 희석되고, 물로 세척된다. 유기층은 적합한 건조제, 예를 들어 무수 마그네슘 설페이트로 건조되고,

여과되고, 감압하에서 농축되어 R¹이 C₁₋₆알킬아미노인 화학식 (IX)의 화합물을 수득한다.

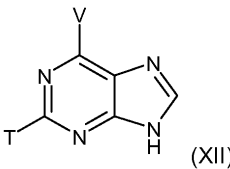
[0286] 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물을 암모니아의 알코올성 용액, 예를 들어 이소-프로필 알코올 중 암모니아의 용액과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



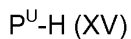
[0287] 상기 식에서, P는 화학식 (VII)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, T는 화학식 (X)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, V는 적합한 이탈기, 예를 들어 할로젠 원자, 예를 들어 염소 원자이다.

[0288] 예를 들어, 화학식 (XI)의 화합물은 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C에서 적합한 시간, 예를 들어 5-6시간 동안에 암모니아의 알코올성 용액, 예를 들어 이소-프로필 알코올 중 암모니아의 2M 용액과 함께 가열된다. 반응 혼합물을 이후에 적합한 온도, 예를 들어 주변 온도에서 적합한 시간, 예를 들어 12-18시간 동안 정치된다. 추가 양의 암모니아의 알코올성 용액, 예를 들어 이소-프로필 알코올 중 암모니아의 2M 용액이 첨가되어 얻어진 케이크를 분쇄하고, 얻어진 혼합물은 추가 시간, 예를 들어 8-10시간 동안에 반응이 완결될 때까지 가열된다. 물은 반응 혼합물에 첨가되고, 고체는 여과에 의해 제거되고, 적합한 세척 매질, 예를 들어 이소-프로필 알코올과 물의 혼합물로 세척되고, 이후에 예를 들어 흡입하에 공기-건조에 의해 건조되어 화학식 (X)의 화합물의 제 1 수확물을 수득한다. 여액은 추가 시간, 예를 들어 12-18시간 동안 정치되고, 화학식 (X)의 화합물의 얻어진 제 2 수확물은 여과에 의해 분리되고, 건조된다.

[0289] 화학식 (X)의 화합물은 또한 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (XV)의 화합물과 반응시킨 후에 암모니아의 알코올성 용액, 예를 들어 이소-프로필 알코올 중의 암모니아 용액과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



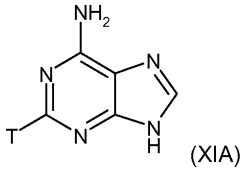
[0291] 상기 식에서, T는 화학식 (X)의 화합물에 대해 정의된 바와 같으며, V는 화학식 (XI)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다:



[0292] 상기 식에서, P^U는 보호기 P에 대한 적합한 전구체, 예를 들어 3,4-디히드로-2H-피라닐기이다.

[0293] 예를 들어, p-톨루엔설폰산 모노수화물은 적합한 건조 용매, 예를 들어 건조 에틸 아세테이트 중 화학식 (XII)의 화합물의 용액에 첨가된다. 반응 혼합물은 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C로 가열되고, 화학식 (XV)의 화합물이 첨가된다. 반응물은 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C에서 적합한 시간, 예를 들어 1-2시간 동안 교반되고, 용매를 감압하에서 제거된다. 암모니아의 알코올성 용액, 예를 들어 이소-프로필 알코올 중의 암모니아의 2M 용액 중의 얻어진 고체의 현탁액은 부착된 콘덴서와 함께 적합한 불활성 분위기, 예를 들어 질소의 분위기하, 적합한 온도, 예를 들어 60-70°C에서, 적합한 시간, 예를 들어 4-5시간 동안에 가열된다. 반응 혼합물은 물에 부워지고, 적합한 시간, 예를 들어 12-18시간 동안에 냉각된다. 얻어진 침전물은 여과에 의해 분리되고 건조되어 화학식 (X)의 화합물을 수득한다.

[0294] 화학식 (X)의 화합물은 또한 화학식 (XIA)의 화합물을 적합한 보호 제제, 예를 들어 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드와 같은 실릴화제와 반응시킨 후에, 화학식 (XIA)의 보호된 화합물을 화학식 (XVE)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[0297]

[0298]

상기 식에서, T는 불소 원자이다.

P^U -E (XVE)

[0299]

[0300]

상기 식에서, P^U 는 보호기 P에 대한 적합한 전구체, 예를 들어 3,4-디히드로-2H-피라닐기이며, E는 An 아실옥시 기, 예를 들어 아세테이트기이다.

[0301]

예를 들어, 적합한 보호 제제, 예를 들어 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드는 적합한 무수 용매, 예를 들어 무수 아세트니트릴 중의 화학식 (XIA)의 화합물, 예를 들어 2-플루오로-1H-퓨린-6-아민의 교반 현탁액에 첨가되고, 얻어진 혼합물을 환류하에 적합한 시간, 예를 들어 1-3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 이후에 적합한 온도, 예를 들어 0-5°C로 냉각된다. 적합한 무수 용매, 예를 들어 아세트니트릴 중의 화학식 (XVE)의 화합물, 예를 들어 테트라하이드로피란일 아세테이트의 용액은 이후에 서서히 첨가된 후에 루이스 산, 예를 들어 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트가 첨가된다. 반응 온도는 적합한 온도, 예를 들어 8-12°C로 조절되고, 추가의 시간, 예를 들어 1-2시간 동안에 교반이 유지된다. 혼합물은 이후에 1M 소듐 카보네이트의 첨가에 의해 켄칭된다. 유기층은 교반과 함께 0°C로 냉각된다. 침전된 고체는 이후에 예를 들어 여과에 의해 수거되고 건조된다.

[0302]

화학식 (XI)의 화합물은 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (XV)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0303]

예를 들어, 화학식 (XII)의 화합물에 적합한 유기 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트가 첨가된 후에, p-톨루엔설펜산이 첨가된다. 혼합물은 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C로 가열되고, 이후에 3,4-디하이드로-2H-피란이 첨가된다. 반응 혼합물은 이후에 적합한 온도, 예를 들어 50-60°C에서 적합한 시간, 예를 들어 4-5시간 동안 가열된다. 용매는 이후에 감압하에서 반응 혼합물로부터 제거되어 화학식 (XI)의 화합물을 수득한다.

[0304]

약어

[0305]

아래의 목록은 여기에 사용된 바와 같은 소정의 약어의 정의를 제공한다. 본 목록은 완전하지 않음을 인식하여야 하며, 여기 아래에 정의된 이들 약어들의 의미는 당업자에게 이미 잘 알려져 있다.

[0306]

DCM 디클로로메탄

[0307]

DMF N,N-디메틸포름아미드

[0308]

DMSO 디메틸설폭사이드

[0309]

EtOAc 에틸 아세테이트

[0310]

Et₂O 디에틸 에테르

[0311]

HCl 염산

[0312]

HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0313]

ISCO Companion Presearch Limited, Basingstoke, Hants., RG24

[0314]

8PZ, UK로부터 구매 가능한 UV 흡수에 의한 분취물

[0315]

분석 기능이 있는 자동화된 플래쉬 크로마토그래피

[0316]

장치

[0317]

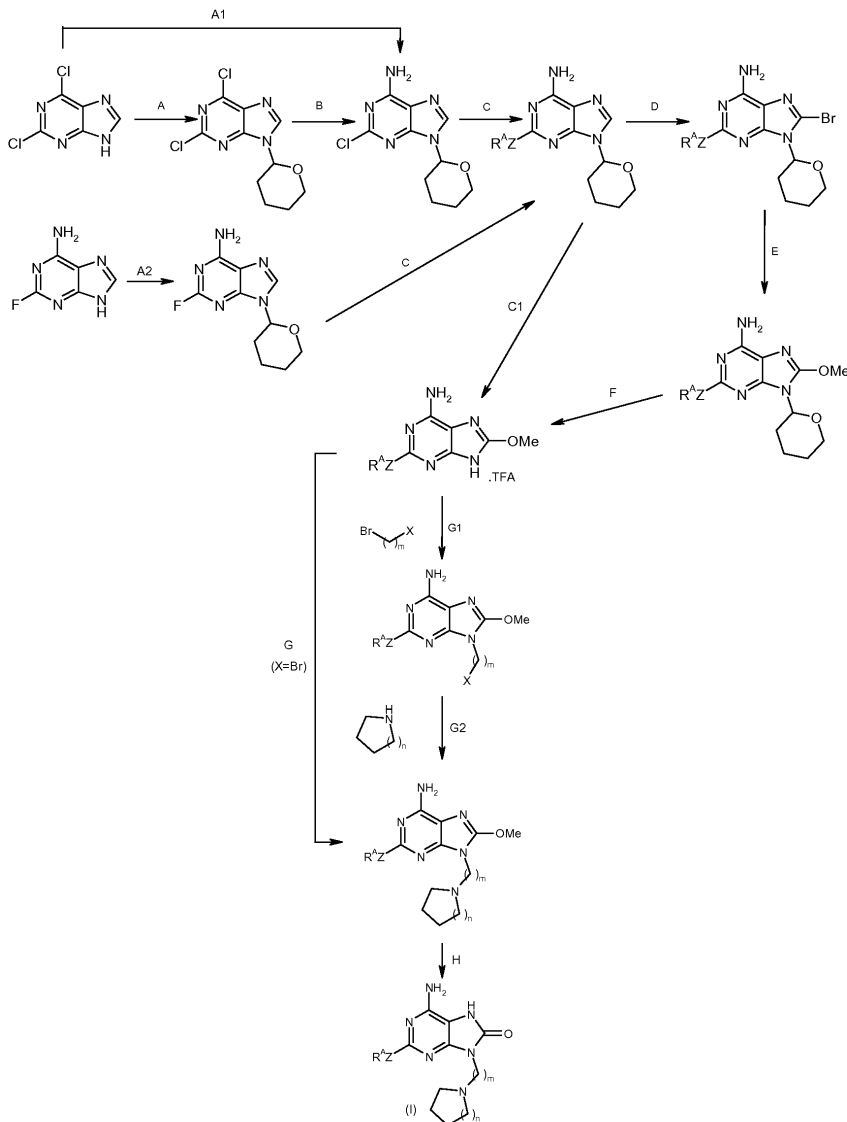
MDAP HPLC 이중-용매 구배, 및 전자스프레이 질량 분석기에

[0318]

의한 분취물 분석을 사용하는 C₁₈ 컬럼 상의 역상

[0319]		HPLC
[0320]	SPE	고체상 추출
[0321]	MeOH	메탄올
[0322]	mins	분
[0323]	Stripped	감압하에 용매 제거
[0324]	TFA	트리플루오로아세트산
[0325]	iPr	이소-프로필
[0326]	t-Bu	tert-부틸
[0327]	Ms	메실
[0328]	Ac	아세틸
[0329]	n-Bu	n-부틸
[0330]	Ph	페닐
[0331]	rt	실온
[0332]	상술한 합성 공정을 도식 1에 요약하였다.	

[0333] 도식 1



[0334]

[0335] 도식 1의 각각의 합성 단계에 대한 일반적인 반응 조건을 아래에 기재하였다:

[0336] A 디하이드로피란/파라톨루엔 설펡산, 예를 들어 50°C에서 3-6시간.

[0337] A1 디하이드로피란/파라톨루엔 설펡산, 예를 들어 50°C에서 1시간, 이후 암모니아/iPrOH, 예를 들어 60°C에서 4시간, 이후 물을 첨가하고 주위 온도로 12-18시간에 걸쳐 냉각.

[0338] A2 MeCN 중 BSA, 환류, 0°C로 냉각, 이후 MeCN 중 THP 아세테이트, 10°C로 가온, 이후 NaHCO₃ (aq.)

[0339] B 암모니아/iPrOH, 예를 들어 50°C에서 5시간, 이후 주위 온도에서 12-18시간, 이후 50°C에서 9시간.

[0340] C X = NH에 대해, R^A = C₁₋₆알킬: R^ANH₂/에틸렌 글리콜 예를 들어 120°C에서 12-18시간.

[0341] Z = O에 대해, R^A = C₁₋₆알킬: R^AONa/BuOH/디메톡시에탄 예를 들어 93-110°C에서 12-18시간.

[0342] C1 CHCl₃ 중 NBS 예를 들어 0-5°C에서 30분 이후 주위 온도에서 0.5-1시간, 이후 예를 들어 NaOMe/메탄올 N₂하/60-70°C/12-18시간, 이후 TFA/MeOH 예를 들어 주위 온도에서 18-65시간.

[0343] D CHCl₃ 중 NBS 예를 들어 0-5°C에서 30분 이후 주위 온도에서 36-48시간.

- [0344] E NaOMe/MeOH 예를 들어 환류 4-6시간.
- [0345] F TFA/MeOH 예를 들어 주위 온도에서 18-65시간.
- [0346] G K₂CO₃/DMF 이후 50℃에서 1-1.5시간, 이후 (VI)를 첨가하고, 40분간 교반하고, 이후 (IV)/Et₃N을 첨가, 이후 주위 온도에서 18시간.
- [0347] G1 K₂CO₃/DMF, 이후 50℃에서 N₂하에 30분, 이후 주위 온도에서 (VI)를 첨가하고, 20시간 교반.
- [0348] G2 N,N-디이소프로필에틸아민과 함께 DMF 중 용액, 이후 50℃에서 48시간, 이후 추가로 (IV)를 첨가하고 추가로 50℃에서 48시간.
- [0349] H HCl/메탄올, 이후 주위 온도에서 18시간.
- [0350] 화학식 (IV), (VI), (XIA), (XII), (XIII), (XIV), 및 (XV)의 화합물들은 문헌에 알려져 있거나 예를 들어 시그마 알드리치, UK로부터 상업적으로 구매가능하거나, 또는 예를 들어, 합성 방법 예컨대 이러한 공정과 관련하여 여기에 참조로 포함되는, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6th Edition (2007), WileyBlackwell, 또는 *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. and Fleming I., (Eds.), Pergamon Press, 1991)의 표준 참조 문헌에 공지된 공정과 유사하게 제조될 수 있다.
- [0351] 여기에 기재된 합성 경로에서 사용될 수 있는 다른 보호기의 실시예 및 이의 제거 수단은, 이러한 공정과 관련하여 여기에 참조로 포함되는, T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006에서 찾아볼 수 있다.
- [0352] 소정의 이전에 기재된 반응 또는 공정에 대해, 가열 및 냉각의 일반적인 방법, 예를 들어 온도-조절 오일 중탕 또는 온도-조절 핫-블럭, 및 얼음/염 중탕 또는 건조된 얼음/아세톤 중탕이 각각 사용될 수 있다. 분리의 일반적인 방법은, 예를 들어 수용성 또는 비수용성 용매로부터 또는 용매로 추출하는 방법이 사용될 수 있다. 유기 용매, 용액, 또는 추출물을 건조하는 일반적인 방법은, 예컨대 무수 마그네슘 설페이트, 또는 무수 소듐 설페이트와 함께 흔들어서거나, 소수성 프리트를 통과시키는 방법이 사용될 수 있다. 정제의 일반적인 방법은, 예를 들어 결정화 및 크로마토그래피, 예를 들어 실리카 크로마토그래피 또는 역상 크로마토그래피가 필요한 대로 사용될 수 있다. 결정화는 일반적인 용매 예컨대 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 또는 부탄올, 또는 이의 수용성 혼합물을 사용하여 수행될 수 있다. 특정 반응 시간, 온도는 일반적으로 반응-모니터링 기술, 예를 들어 박막 크로마토그래피 및 LC-MS에 의해 결정될 수 있음을 인식하여야 한다.
- [0353] 본 발명의 화합물의 적절한 각각의 이성질체 형태는 일반적인 공정 예컨대 부분입체이성질체 유도체의 부분적 결정화 또는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피 (키랄 HPLC)를 사용하여 개개의 이성질체로서 제조될 수 있다.
- [0354] 화합물의 완전한 입체화학은 일반적인 방법, 예컨대 X-레이 결정학을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0355] 본 발명의 양태는 아래의 실시예를 참고로 설명되지만, 어떤 방식으로든 이들로 제한되지 않는다.
- [0356] 일반적인 실험적 세부사항
- [0357] 화합물은 Advanced Chemistry Developments Inc. (토론토, 온타리오, M5H2L3, 캐나다)의 ACD/Name PRO 6.02 화학적 명명 소프트웨어를 사용하여 명명하였다.
- [0358] 여기서 나타낸 바와 같은 LCMS 시스템 A-D의 실험적 세부사항은 아래와 같다:
- [0359] 시스템 A
- [0360] 컬럼: 50mm × 2.1mm ID, 1.7m Acquity UPLC BEH C₁₈
- [0361] 흐름 속도: 1mL/분
- [0362] 온도: 40℃
- [0363] UV 검출 영역: 210 내지 350nm
- [0364] 질량 스펙트럼: 택일적-스캔 포지티브 및 네거티브 모드 전자스프레이 이온화를 사용한 질량 분광기상에서 기록
- [0365] 용매: A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액

[0366] B = 아세트니트릴 중 포름산의 0.1% v/v 용액

[0367]	구배: <u>시간 (분)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0368]	0	97	3
[0369]	0.1	97	3
[0370]	1.4	0	100
[0371]	1.9	0	100
[0372]	2.0	97	3

[0373] 시스템 B

[0374] 컬럼: 30mm × 4.6mm ID, 3.5 μ m Sunfire C₁₈ 컬럼

[0375] 흐름 속도: 3mL/분

[0376] 온도: 30°C

[0377] UV 검출 영역: 210 내지 350nm

[0378] 질량 스펙트럼: 택일적-스캔 포지티브 및 네거티브 모드 전자스프레이 이온화를 사용한 질량 분광기상에서 기록

[0379] 용매: A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액

[0380] B = 아세트니트릴 중 포름산의 0.1% v/v 용액

[0381]	구배: <u>시간 (분)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0382]	0	97	3
[0383]	0.1	97	3
[0384]	4.2	0	100
[0385]	4.8	0	100
[0386]	4.9	97	3
[0387]	5.0	97	3

[0388] 시스템 C

[0389] 컬럼: 50mm × 2.1mm ID, 1.7 μ m Acquity UPLC BEH C₁₈

[0390] 흐름 속도: 1mL/분

[0391] 온도: 40°C

[0392] UV 검출 영역: 210 내지 350nm

[0393] 질량 스펙트럼: 택일적-스캔 포지티브 및 네거티브 모드 전자스프레이 이온화를 사용한 질량 분광기상에서 기록

[0394] 용매: A = 암모니아 용액으로 pH 10으로 조절된 10 mM 암모늄 바이카보네이트 수용액

[0395] B = 아세트니트릴

[0396]	구배: <u>시간 (분)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0397]	0	99	1
[0398]	1.5	3	97
[0399]	1.9	3	97
[0400]	2.0	0	100

- [0401] 시스템 D
- [0402] 컬럼: 50mm × 4.6mm ID, 3.5 μ m XBridge C₁₈ 컬럼
- [0403] 흐름 속도: 3mL/분
- [0404] 온도: 30°C
- [0405] UV 검출 영역: 210 내지 350nm
- [0406] 질량 스펙트럼: 택일적-스캔 포지티브 및 네거티브 모드 전자스프레이 이온화를 사용한 질량 분광기상에서 기록
- [0407] 용매: A = 암모니아 용액으로 pH 10으로 조절된 10 mM 암모늄 바이카보네이트 수용액
- [0408] B = 아세토니트릴
- [0409] 구배:

시간 (분)	A%	B%
0	99	1
0.1	99	1
4.0	3	97
5.0	3	97
- [0410] 0
- [0411] 0.1
- [0412] 4.0
- [0413] 5.0
- [0414] 크로마토그래피 정제는 일반적으로 사전 포장된 실리카겔 카트리지를 사용하여 수행하였다. 플래쉬마스터 II는 일회용, 정상 (normal phase), 고체상 추출 (SPE) 카트리지 (2 g 내지 100 g)로 활용하는 Argonaut Technologies Ltd로부터 구매가능한 자동화 멀티-유저 플래쉬 크로마토그래피 시스템이다. 이는 구동하기 위한 구배 방법을 가능하게 하는 사차 온-라인 용매 믹싱을 제공한다. 샘플은 용매, 흐름 속도, 구배 프로파일 및 수집 조건을 관리하는 다기능 오픈 액세스 소프트웨어를 사용하여 열을 지었다. 시스템은 Knauer 가변성 과장 UV-검출기 및 자동화된 피크-커팅, 수집 및 트래킹이 가능한 두 대의 Gilson FC204 프랙션-컬렉터를 구비한다.
- [0415] 질소의 흐름을 사용한 용매 제거는 30-40°C에서 Radleys Discovery Technologies (Saffron Walden, Essex, CB11 3AZ. UK)로부터 구매가능한 GreenHouse Blowdown 시스템상에서 수행하였다.
- [0416] ¹H NMR 스펙트럼은 모두 400 MHz에서 작동하는 Bruker DPX 400 또는 Bruker Avance DRX 또는 Varian Unity 400 분광기상에서 CDCl₃ 또는 DMSO-d₆에서 기록되었다. 사용된 내부 표준물질은 테트라메틸실란 또는 CDCl₃에 대해 7.25 ppm 또는 DMSO-d₆에 대해 2.50 ppm에서 잔류 양성자화된 용매이다.
- [0417] 질량에 의한 자동분취형 (Mass directed autoperparative) HPLC는 아래에 주어진 조건하에서 수행하였다. UV 검출은 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 평균된 신호이고 질량 스펙트럼은 택일적-스캔 포지티브 및 네거티브 모드 전자스프레이 이온화를 사용한 질량 분광기상에서 기록하였다.
- [0418] 방법 A:
- [0419] 방법 A를 주위 온도에서 XBridge C₁₈ 컬럼 (일반적으로 150mm × 19mm i.d. 5 μ m 패키징 직경) 상에서 수행하였다. 사용된 용매들은 다음과 같다:
- [0420] A = 암모니아 용액으로 pH 10으로 조절된 10 mM 암모늄 바이카보네이트 수용액.
- [0421] B = 아세토니트릴.
- [0422] 방법 B:
- [0423] 방법 B를 주위 온도에서 Sunfire C₁₈ 컬럼 (일반적으로 150mm × 30mm i.d. 5 μ m 패키징 직경) 상에서 수행하였다. 사용된 용매들은 다음과 같다:
- [0424] A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액.
- [0425] B = 아세토니트릴 중 포름산의 0.1% v/v 용액.
- [0426] 방법 C:

[0427] 방법 C를 주위 온도에서 Sunfire C₁₈ 컬럼 (일반적으로 150mm × 30mm i.d. 5 μ m 패킹 직경) 상에서 수행하였다. 사용된 용매들은 다음과 같다:

[0428] A = 물 중 트리플루오로아세트산의 0.1% v/v 용액.

[0429] B = 아세토니트릴 중 트리플루오로아세트산의 0.1% v/v 용액.

[0430] 방법 D:

[0431] 방법 D를 주위 온도에서 Atlantis C₁₈ 컬럼 (일반적으로 100mm × 30mm i.d. 5 μ m 패킹 직경) 상에서 수행하였다. 사용된 용매들은 다음과 같다:

[0432] A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액.

[0433] B = 아세토니트릴 중 포름산의 0.1% v/v 용액.

[0434] 방법 E:

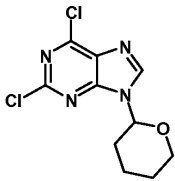
[0435] 방법 E를 주위 온도에서 Supelcosil ABZ+Plus 컬럼 (일반적으로 100mm × 21.2mm i.d. 5 μ m 패킹 직경) 상에서 수행하였다. 사용된 용매들은 다음과 같다:

[0436] A = 물 중 포름산의 0.1% v/v 용액.

[0437] B = 아세토니트릴: 물 95:5+0.05% 포름산.

[0438] 실시예

[0439] 중간체 1: 2,6-디클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린

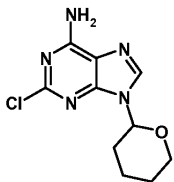


[0440]

[0441] 2,6-디클로로퓨린 (25.0 g) (예를 들어, Aldrich, UK로부터 구매가능한)에 에틸 아세테이트 (260 mL)를 첨가하고, p-톨루엔설폰산 (0.253 g)을 첨가하였다. 혼합물을 50 $^{\circ}$ C로 가열한 후 3,4-디하이드로-2H-피란 (16.8 g)을 첨가하였다. 후에 반응 혼합물을 50 $^{\circ}$ C로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 증발시켜 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (36.9g).

[0442] ¹H NMR (CDCl₃): 8.35 (1H, s), 5.77 (1H, dd), 4.20 (1H, m), 3.79 (1H, m), 2.20-1.65 (6H, m).

[0443] 중간체 2: 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

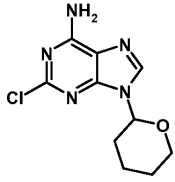


[0444]

[0445] 2,6-디클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (36.9 g)을 이소프로판올 (250 mL) 중 2M 암모니아와 함께 50 $^{\circ}$ C에서 5시간 동안 가열하였다. 주위 온도에서 밤새도록 방치한 후, 추가량의 이소프로판올 (100 mL) 중 2M 암모니아를 첨가하여 결과적으로 얻은 케이크를 부수고 반응이 완결될 때까지 반응 혼합물을 추가로 9시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물 (70 mL)을 첨가하고 황색 고체를 여과하였다. 고체를 이소프로필 알코올:물 (5:1 (v/v), 60 mL)로 세척한 후 석션하에 공기 건조시켜 일차 생성물을 얻었다. 여과액을 재여과한 후 밤새도록 방치하여 침전물을 분리하고 양쪽의 고체를 진공하에 건조시켰다. 일차 생성물을 동일한 부분을 제외하면 매우 미량의 불순물 (일차 생성물에 볼 수 없는 3.5 ppm에서 분리된 넓은 시그널)을 보여주는 이차 생성물과 함께 정제하였다. 고체 일차 생성물 (28.4g), 고체 이차 생성물 (3.42g).

[0446] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.01 (1H, s), 5.98 (2H, broad s), 5.70 (1H, dd), 4.16 (1H, m), 3.78 (1H, m), 2.15-1.60 (6H, overlapping m).

[0447] 중간체 2 (택일적인 방법): 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민



[0448]

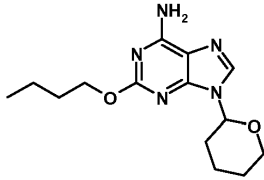
[0449] 건조된 에틸 아세테이트 (200 ml) 중 2,6-디클로로퓨린 (25 g) (예를 들어, Aldrich, UK로부터 구매가능한)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물 (235 mg)을 첨가하였다. 반응물을 50°C로 가열하고 3,4-디하이드로-2H-피란 (18.1 ml)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 용매를 제거하였다. 황색 고체를 얻었다. 이소프로판올 (460 ml) 중 2.0M 암모니아에서 이 고체 (~36 g)의 현탁액을 질소하에 60°C에서 4시간 동안 부착된 콘덴서와 함께 가열하였다. 반응물을 물 (50 ml)에 붓고 밤새도록 방치하여 냉각시켰다. 침전물을 여과하고 회전식 증발기 (60°C)에서 30분간 건조시켜 황백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다, 31g (93%, 2 단계).

[0450] 계산된 MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$) $^+$ = 254, 256

[0451] 검출된 MS (전자스프레이): (M) $^+$ = 254, 256 (3:1)

[0452] $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8.43 (1H, s), 7.82 (2H, s), 5.55 (1H, dd), 4.00 (1H, m), 3.69 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.95 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.56 (2H, m).

[0453] 중간체 3: 2-(부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

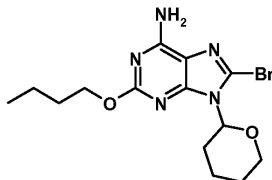


[0454]

[0455] 부탄-1-올 (76 mL)에 소듐 tert-부톡사이드 (15.2 g)를 일부씩 첨가하였다 (주: 반응 혼합물이 따뜻해졌다). 이를 균질화될 때까지 교반하고 (약 15분) 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (10.0 g)을 결과물인 옅은 황색 용액에 첨가하였다. 후에 반응 혼합물을 100°C로 밤새도록 가열하였다. 디에틸 에테르 및 물 사이에 분배시키기 이전에 반응 혼합물로부터 가능한 많은 부탄-1-올을 제거하였다. 디에틸 에테르 상을 분리하고 수용액 층을 추가의 디에틸 에테르로 재추출하였다. 모은 유기층을 마그네슘 설페이트 (무수)로 건조시켰다. 마그네슘 설페이트를 여과하고 여과액을 톨루엔 (3시간)과 공비시켜 제거하여 갈색 점성 오일을 얻었고 고 진공하에 밤새도록 방치하고, 디클로로메탄과 함께 새로운 플라스크에 옮기고, 용매를 제거하고, 고 진공하에 방치하여 갈색 유리 결정으로서 표제 화합물을 얻었다 (9.45g).

[0456] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.85 (1H, s), 5.92 (2H, broad s), 5.64 (1H, d), 4.32 (2H, t), 4.14 (1H, m), 3.75 (1H, m), 2.10-1.95 (3H, overlapping m), 1.81?1.58 (5H, overlapping m), 1.50 (2H, m), 0.97 (3H, t).

[0457] 중간체 4: 8-브로모-2-(부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

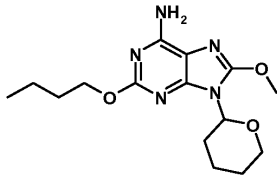


[0458]

[0459] 2-(부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (9.45 g)을 클로로포름 (50 mL)에 용해시키고 0 °C (얼음-중탕)로 냉각하였다. 이 용액에 온도를 3°C 미만으로 유지하면서 N-브로모석신이미드 (6.07 g)를 일 부씩 첨가하였다. 이 어두운 초록색의 용액을 2.5°C에서 30분간 교반하고 실온으로 가온한 후 6시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL, 2회)로 세척하였다. 유기상을 소수성 프릿을 사용하여 건조/분리시키고 증발시켜 어두운 갈색 검을 얻었으며 이를 0-50% 에틸 아세테이트:싸이클로헥산의 구배 용리를 사용하는 실리카 크로마토그래피 (120 g) (ISCO)로 정제하여 옅은 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (8.37g).

[0460] ¹H NMR (CDCl₃): 5.61 (1H, dd), 5.49 (2H, broad s), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.11 (1H, broad d), 1.89-1.45 (6H, overlapping m), 1.50 (2H, m), 0.97 (3H, t).

[0461] 중간체 5: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민



[0462]

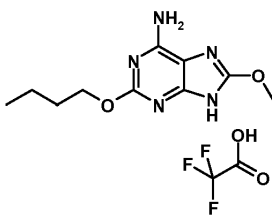
[0463] 8-브로모-2-(부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (8.37g)을 메탄올 (14.4 mL) 중 25% 소듐 메톡사이드 및 메탄올 (65 mL)에서 가열하여 4.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 에틸 아세테이트 및 포화된 암모늄 클로라이드 용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고 에틸 아세테이트로 반복하여 추출하였다. 유기상을 모으고 브라인 (2회)으로 세척하였다. 수용액층을 분리하고 유기상은 소수성 프릿을 통과시키고 증발시켜 밝은 갈색 검을 얻었으며 이를 고 진공하에 방치하여 폼 (7.52g)을 얻었고 이는 주위 압력에서 검 (7.34g)으로 붕괴되고 밤새도록 고체화하여 황색 무정형 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0464] 계산된 MS (C₁₅H₂₃N₅O₃)⁺ = 321

[0465] 검출된 MS (전자스프레이): (M+H)⁺ = 322

[0466] ¹H NMR (CDCl₃): 5.50 (1H, dd), 5.17 (2H, broad s), 4.29 (2H, t), 4.12 (3H, s 및 1H, m), 3.70 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.82-1.63 (6H, overlapping m), 1.50 (2H, m), 0.97 (3H, t).

[0467] 중간체 6: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트염



[0468]

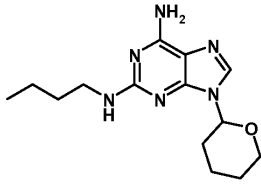
[0469] 메탄올 (100 mL) 중 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (7.34g)의 용액에 트리플루오르아세트산 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 주말에 걸쳐 교반하여 현탁액을 얻었다. 반응 혼합물을 적은 부피 (얇은 슬러리)로 농축시키고 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 얻은 슬러리를 여과하고 여과액이 무색이 될 때까지 적은 부피의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 잔여 고체를 공기 및 후에 진공으로 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (6.20g). 이전에 얻은 여과액을 농축시켜 슬러리를 얻고 이를 적은 부피의 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석한 후 이전에 여과하고 건조시켰다. 이 이차 생성물을 백색 고체 (0.276g)로서 분리하였다. NMR에 의할 때 두 생성물은 동일하였다.

[0470] 계산된 MS (C₁₀H₁₅N₅O₂)⁺ = 237

[0471] 검출된 MS (전자스프레이): (M+H)⁺ = 238

[0472] ^1H NMR (CD_3OD): 4.47 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.99 (3H, t) (교환될 수 있는 NH_2 , NH 및 COOH 양성자는 관찰되지 않았다).

[0473] 중간체 7: N^2 -부틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민



[0474]

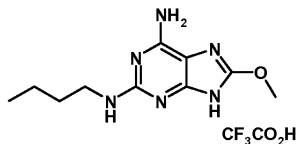
[0475] 실온에서 질소하에 건조된 에틸렌 글리콜 (50 ml) 중 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (10 g)의 용액에 n-부틸아민 (16 ml)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 120°C에서 밤새도록 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 ml)로 희석하고 물 (2 × 50 ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 이로써 점성의 초록색 오일로서 표제 화합물을 얻었으며 (10.2g) 더 이상의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0476] 계산된 MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6$) $^+$ = 290

[0477] 검출된 MS (전자스프레이): (M+H) $^+$ = 291

[0478] ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 7.8 (1H, s), 6.6 (2H, s), 6.2 (1H, t), 5.4 (1H, dd), 4.0 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.2 (2H, m), 2.2 (1H, m), 1.9 (1H, m), 1.8 (1H, m), 1.7 (1H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.3 (2H, m), 0.9 (3H, t).

[0479] 중간체 8: N^2 -부틸-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세트산염



[0480]

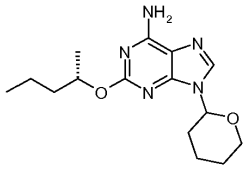
[0481] 실온에서 건조된 클로로포름 (100 ml) 중 정제하지 않은 N^2 -부틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 (~10.2 g)의 용액에 N-브로모석신아미드 (6.3 g)를 5분에 걸쳐 부분적으로 첨가하였다. 어두운 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 세척하였다. 유기상을 소수성 프릿에 통과시키고 진공하에 농축하였다. 이로써 베이지색 고체를 얻었으며 이를 건조된 메탄올 (100 ml)에 용해시키고 실온에서 질소하에 소듐 메톡사이드 용액 (메탄올 중 25 wt.%, 24 ml)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 부착된 콘테이너와 함께 65°C에서 밤새도록 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 진공하에 농축하였다. 얻은 오렌지색 잔여물을 에틸 아세테이트 (150 ml)에 취하고 포화된 암모늄 클로라이드 수용액 (50 ml)에 부었다. 유기층을 분리하고 추가의 물 (50 ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 실온에서 건조된 메탄올 (70 ml) 중 상기 물질에 트리플루오르아세트산 (7 ml)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 30 시간 동안 교반하고 진공하에 농축하여 어두운 갈색 고체를 얻었다. 이를 디에틸 에테르 (20 ml)에 취하고 분말화시켰다. 고체를 여과하여 베이지색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (3.3g, 35%, 4 단계).

[0482] 계산된 MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$) $^+$ = 236

[0483] 검출된 MS (전자스프레이): (M+H) $^+$ = 237

[0484] ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 13.3-12.3 (1H, br.m), 8.6-7.3 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.28 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.33 (2H, m), 0.89 (3H, t) (잔여 교환가능한 양성자는 명확하지 않다).

[0485] 중간체 9: 2-[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민



[0486]

[0487] 방법 A

[0488] 실온에서 소듐 t-부톡사이드 (48.5g, 505mmol)를 (S)-2-펜탄올 (185ml) (예를 들어, Julich Chiral 용액s, Germany로부터 구매 가능한)에 균질화될 때까지 일부씩 첨가하였다 (발열반응임을 주의하라). 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (32g, 126mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 70°C에서 72시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (500ml) 및 물(500ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 포화된 소듐 클로라이드 용액 (100ml)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 에테르로 분말화시키고 고체 물질을 여과하였다. 침전물을 에테르로 재세척하고 여과액을 모으고 증발시켰다. 정제하지 않은 물질 (약 30g)을 DMSO:메탄올 (1:1)로 용해시키고 8 컬럼 부피에 걸쳐 25-65% 아세토니트릴 (+ 0.1%TFA)-물(+ 0.1%TFA)의 구배를 사용하여 역상 (C18) 컬럼 (330g) 상에서 크로마토그래피로 정제하고, 분취물을 포화된 소듐 카보네이트 수용액으로 즉시 중성화하였다. 적합한 분취물을 모으고 디클로로메탄 및 포화된 소듐 하이드로젠 카보네이트 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 소수성 프릿을 통과시켜 분배시켜 건조시키고, 여과하고 증발시켜 옅은 크림 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (14.97g).

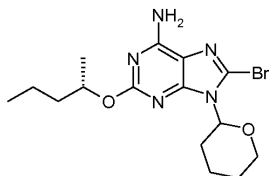
[0489] LCMS (시스템 B): t_{RET} = 2.21분; MH⁺ 306

[0490] 방법 B

[0491] 2L 둥근 바닥 플라스크에서 소듐 t-부톡사이드 (206g, 2.144mol)를 (S)-2-펜탄올 (720ml, 6.58mol) (예를 들어, Julich Chiral 용액s, Germany로부터 구매 가능한) 첨가하였다. 혼합물을 모든 소듐 t-부톡사이드가 용해될 때까지 50°C에서 교반하였다. 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (130g, 548mmol)을 첨가하고 5분간 일부씩 첨가하였다. 3시간 후 LCMS 분석은 출발 물질이 완전히 소진된 것으로 나타났다 혼합물을 얼음/물(3L)에 부은 후 메틸 t-부틸 에테르로 추출하였다. 이는 에멀전 형태로 되었고 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하고 유기상을 분리하였다. 수용액층을 고체 NaCl로 처리한 후 메틸 t-부틸 에테르로 재추출하였다. 유기 추출물을 모으고 브라인으로 세척하고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과한 후 증발시켜 옅은 갈색 검으로서 표제 화합물을 얻었다 (158.59g).

[0492] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 2.65분; MH⁺ 306

[0493] 중간체 10: 8-브로모-2-[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

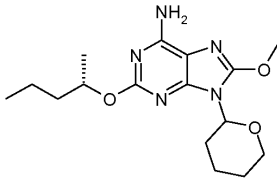


[0494]

[0495] N-브로모석신이미드 (12.16g, 68.3mmol)를 질소 대기하에 <5°C에서 클로로포름 (80ml) 중 2-[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (14.9g, 48.8mmol)의 교반되는 용액에 5분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 <5°C에서 5시간 동안 교반한 후 포화된 소듐 하이드로젠 카보네이트 수용액 (80ml) 후 물(80ml)에 세척하였다. 폼을 DCM (50ml)에 용해시키고 물(50ml)로 세척한 후 브라인 (50ml)으로 세척하였다. 모은 수용액 상을 DCM (50ml)으로 세척하였다. 모은 유기층은 소수성 프릿을 통과시켜 건조시키고, 진공하에 용매를 제거하여 옅은 갈색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (18.5g).

[0496] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 3.06분; MH⁺ 384/386

[0497] 중간체 11: 2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

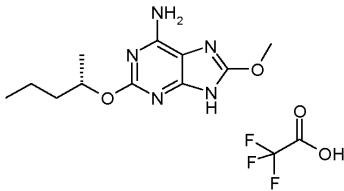


[0498]

[0499] 8-브로모-2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (7.1g, 18.48mmol)을 무수 메탄올 (70ml)에 용해시키고 메탄올 (8ml) 중 소듐 메톡사이드 (25%)의 용액을 질소 대기하에 방울로 첨가하였다. 용액을 질소 대기하에 90℃로 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 추가적인 메탄올 (25% 용액, 3ml) 중 소듐 메톡사이드를 첨가하고 반응물을 60℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 추가량의 메탄올 (25% 용액, 5ml) 중 소듐 메톡사이드를 첨가하고 반응물을 90℃에서 추가로 7시간 동안 교반하였다. 용매를 회전식 증발기에서 제거하고 정제하지 않은 생성물을 EtOAc (75ml) 및 포화된 암모늄 클로라이드 용액 (75ml)에 분배시켰다. 유기층을 브라인 (75ml)으로 세척하였다. 용매를 회전식 증발기에서 제거하여 옅은 오렌지색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (6g).

[0500] LCMS (시스템 C): $t_{RET} = 1.14$ 분; MH^+ 336, 337

[0501] 중간체 12: 2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세트레이트염

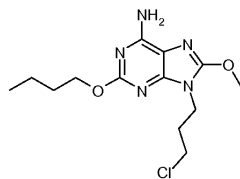


[0502]

[0503] 2-([(1S)-1-메틸부틸]옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (6g, 17.89mmol)을 메탄올 (50ml)에 용해시켰다. 트리플루오르아세트산 (20.67ml, 268mmol)을 방울로 첨가하고, 및 혼합물을 질소 대기하에 2℃에서 72시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고 여과하였다. 여과액을 제거하고 잔여물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 모은 고체 잔여물을 진공 오븐에서 2시간 동안 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (5.3g).

[0504] LCMS (시스템 C): $t_{RET} = 0.76$ 분; MH^+ 252, 253

[0505] 중간체 13: 2-(부틸옥시)-9-(3-클로로프로필)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민



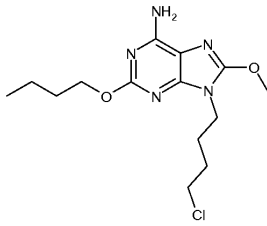
[0506]

[0507] 질소하에, 건조된 DMF (50ml) 중 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세트레이트 (4.7g, 13.38mmol) 및 포타슘 카보네이트 (4.62g, 33.4mmol)을 교반하고 50℃에서 75분간 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 0℃로 냉각하고 1-브로모-3-클로로프로판 (2.106g, 13.38mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 10℃에서 약 5시간 동안 교반한 후 실온으로 가온하고 LCMS가 약 70%의 원하는 생성물을 보여주는 추가로 약 40시간을 교반하였다. 혼합물을 가만히 두었다가 상청액을 피펫으로 빼내고 용매를 약 23℃에서 고 진공 펌프를 사용하는 회전식 증발기에서 증발시켰다. 교반되고 소수성 프리트를 사용하여 분리된 모은 잔여물에 클로로포름 및 물을 첨가하였다. 수용액 상을 추가량의 클로로포름으로 재추출하고 모은 클로로포름 추출물을 23℃에서 고 진공하에 증발시켜 황색 고체를 얻었다 (2.798g). 이 정제되지 않은 물질을 두 유사한 침전 (0.56g and 0.995g)으로부터 얻은 유사 물질과 함께 모으고 2:1 에틸 아세테이트/클로로포름을 용리액으로서 사용하는 실리

카상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (3.011g).

[0508] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.79$ 분; $MH^+ = 314, 316$

[0509] 중간체 14: 2-(부틸옥시)-9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

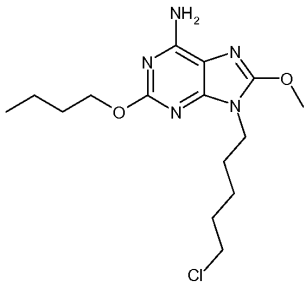


[0510]

[0511] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 (2g, 5.69mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.967g, 14.23mmol)를 DMF (20ml)에 현탁시키고, 질소하에 30분간 50℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-4-클로로부탄 (0.656ml, 5.69mmol)을 첨가하고 실온에서 20시간 동안 연속적으로 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔여물을 DCM (40ml) 및 물 (40ml) 사이에 분배시켰다. 층들을 소수성 프리트를 사용하여 분리하고 수용액층을 DCM (10ml)으로 세척하였다. 모은 유기 추출물을 진공하에 농축시켜 정제되지 않은 물질을 얻었고, 이를 30분에 걸쳐 싸이클로헥산:에틸 아세테이트 0-100% 구배로 용리시키는 FlashMaster (70g 카트리지를 사용하여 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물-함유 분취물을 모으고 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.4g).

[0512] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.92$ 분; $MH^+ = 328, 330$

[0513] 중간체 15: 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

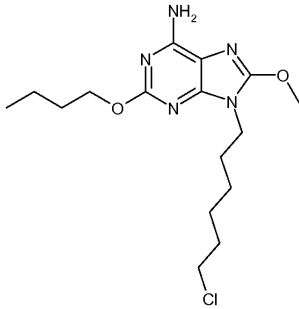


[0514]

[0515] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 (2g, 5.69mmol) 및 포타슘 카보네이트 (1.967g, 14.23mmol)를 DMF (20ml)에 현탁시키고, 질소하에 1시간 동안 50℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-5-클로로펜탄 (0.75ml, 5.69mmol)을 첨가하고 실온에서 18시간 동안 연속적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (40ml) 및 물 (40ml) 사이에 분배시키고 층들을 소수성 프리트를 사용하여 분리시켰다. 수용액층을 DCM (10ml)으로 다시 추출하고 모은 유기물을 포화된 리튬 클로라이드 용액으로 세척하고, 분리하고 (소수성 프리트) 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (1.946g).

[0516] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 2.58$ 분; $MH^+ = 342, 344$

[0517] 중간체 16: 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로헥실)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

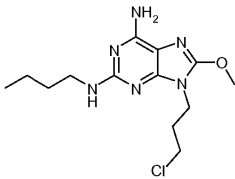


[0518]

[0519] DMF (30ml) 중 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세트레이트염 (3g, 8.54mmol)의 용액에 포타슘 카보네이트 (2.95g, 21.35mmol)를 첨가하고 혼합물을 질소의 대기하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1-브로모-6-클로로헥산 (1.27ml, 8.54mmol)을 첨가하고 반응물을 질소의 대기하에 50℃로 가열하고 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (약 50ml)로 희석하고 에틸 아세테이트 (2 × 70 ml)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 여과액을 농축하여 오렌지색 오일 (약 3.5g)을 얻었다. 이 물질을 디클로로메탄 중에 용해시키고 60분에 걸쳐 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 Flashmaster II (70g 아미노프로필 카트리지)상에서 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 엷은 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.2g).

[0520] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 3.59분; MH⁺ = 356, 358

[0521] 중간체 17: N²-부틸-9-(3-클로로프로필)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민

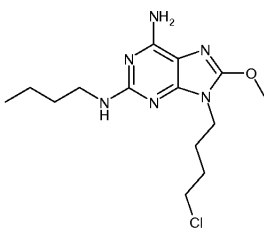


[0522]

[0523] N²-부틸-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세트레이트 (701mg, 2.001mmol) 및 포타슘 카보네이트 (690 mg, 4.99 mmol)를 DMF (10ml)에 현탁시키고, 질소하에 2시간 동안 50℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-3-클로로프로판 (198 μl, 2.002mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새도록 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 물 및 DCM (각 25ml) 사이에 분배시켰다. 수용액층을 추가의 DCM (2 × 20ml)으로 추출하였다. 모은 DCM 추출물을 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 진공하에 농축하여 일부 고체와 함께 엷은 황색 오일로서 불순한 표제 화합물을 얻었다를 얻었으며 (0.76g) 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0524] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 2.75분; MH⁺ = 313, 315

[0525] 중간체 18: N²-부틸-9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민



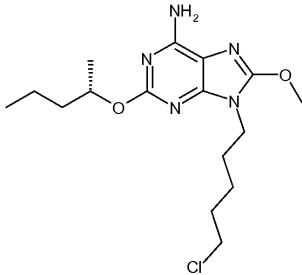
[0526]

[0527] N²-부틸-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세트레이트 (5g, 14.27mmol) 및 포타슘 카보네이트

(4.93g, 35.7mmol)를 DMF (40ml)에 현탁시키고, 질소하에 30분 동안 50℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-4-클로로부탄 (1.645ml, 14.27mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 연속적으로 교반하였다. 용매를 진공하에 농축시키고 잔여물을 DCM (100ml) 및 물 (100ml) 사이에 분배시켰다. 소수성 프리트를 사용하여 층을 분리시키고 수용액층을 DCM (100ml)으로 재추출하였다. 모은 유기 추출물을 진공하에 건조시키고, 잔여물을 진공하에 농축하고 40분에 걸쳐 DCM:메탄올 0-25% 구배를 사용한 크로마토그래피로 정제하였다. 바람직한 분취물을 모으고 진공하에 농축시켜 황색 오일로서 표제 화합물을 얻었다 (5.1g).

[0528] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.88$ 분; $MH^+ = 327, 329$

[0529] 중간체 19: 9-(5-클로로펜틸)-2-[[1(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

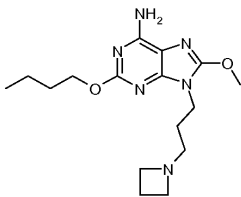


[0530]

[0531] 2-[[1(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 (600mg, 1.642 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (567mg, 4.11mmol)를 DMF (10ml) 중에서 질소하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 1-브로모-5-클로로펜탄 (0.216ml, 1.642mmol) 및 트리에틸아민 (0.343ml, 2.464mmol)을 첨가하고 혼합물을 질소하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10ml) 및 브라인 (10ml)으로 희석하고 DCM (2 × 10ml)으로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 증발시키고 잔여물을 DCM에 용해시키고 40분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배를 갖는 Flashmaster II (70g 아미노프로필 카트리지)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 황색 검으로서 표제 화합물을 얻었다 (430mg).

[0532] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 4.15$ 분; $MH^+ = 356, 358$

[0533] 중간체 20: 9-[3-(1-아제티딘일)프로필]-2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

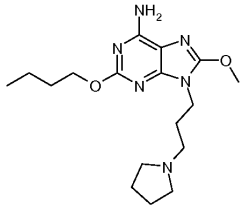


[0534]

[0535] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 (100mg, 0.285mmol)를 DMF (1ml)에 용해시키고 포타슘 카보네이트 (98mg, 0.712mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 50℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 1,3-디브로모프로판 (0.029ml, 0.285mmol)을 첨가하고 추가로 40분간 교반 후, DMF (1ml) 중 아제티딘 (0.038ml, 0.569mmol) 및 트리에틸아민 (0.079ml, 0.569mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔여물을 디클로로메탄 (2ml) 및 물 (2ml) 사이에 분배시켰다. 소수성 프리트를 사용하여 층을 분리시키고 수용액 상을 DCM (2ml)으로 재추출하였다. 모은 유기 추출물을 농축하고 잔여물을 1:1 MeOH:DMSO (1 ml)에 용해시키고 MDAP (방법 A)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분취물을 질소의 흐름하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (13mg).

[0536] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.07$ 분; $MH^+ = 335$

[0537] 중간체 21: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[3-(1-피롤리딘일)프로필]-9H-퓨린-6-아민

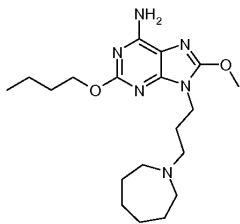


[0538]

[0539] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1,3-디브로모프로판 및 피롤리딘으로부터 중간체 20과 유사하게 제조하였다.

[0540] LCMS (시스템 C): $t_{RET} = 0.60$ 분; $MH^+ = 349$

[0541] 중간체 22: 2-(부틸옥시)-9-[3-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)프로필]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

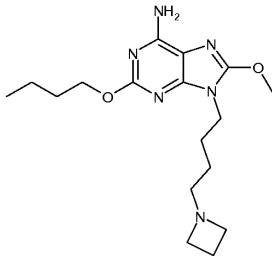


[0542]

[0543] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1,3-디브로모프로판 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 중간체 20과 유사하게 제조하였다.

[0544] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.24$ 분; $MH^+ = 377$

[0545] 중간체 23: 9-[4-(1-아제티딘일)부틸]-2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

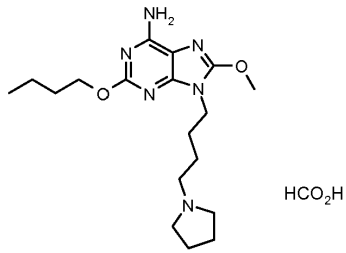


[0546]

[0547] 2-(부틸옥시)-9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 (100mg, 0.305mmol), 아제티딘 (0.021ml, 0.305mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.107ml, 0.610mmol)을 DMF (2ml)에 용해시키고 50°C에서 48시간 동안 가열하였다. LCMS에 반응이 불완전한 것으로 나타났고 추가의 아제티딘 (0.021ml, 0.305mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.107ml, 0.610mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 50°C에서 추가로 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM (4ml) 및 물 (4ml) 사이에 분배시키고 소수성 프릿을 사용하여 층들을 분리시켰다. 수용액 상을 DCM (4ml)으로 재추출하고 모은 유기 추출물을 농축하고 잔여물을 MDAP (방법 A)로 정제하였다. 생성물-함유 분취물을 질소의 흐름하에 증발시켜 투명한 검으로서 표제 화합물을 얻었다 (7.6mg).

[0548] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.15$ 분; $MH^+ = 349$

[0549] 중간체 24: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피롤리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민 포름산 염

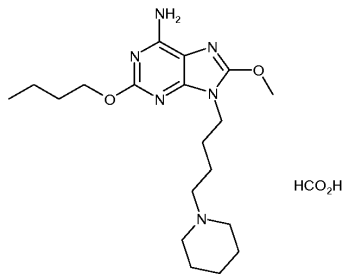


[0550]

[0551] 방법 D를 사용한 MDAP (mass directed autoprparations)를 제외하고는, 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1,4-디브로모부탄 및 피롤리딘으로부터 중간체 20과 유사하게 제조하였다.

[0552] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.19$ 분; $MH^+ = 363$

[0553] 중간체 25: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민 포름산 염

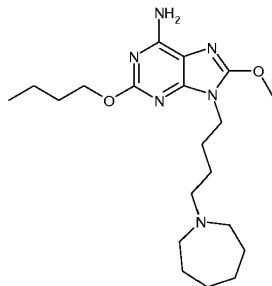


[0554]

[0555] 방법 A 이후 방법 D를 사용한 순차적 MDAP를 제외하고는, 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1,4-디브로모부탄 및 피페리딘으로부터 중간체 20과 유사하게 제조하였다.

[0556] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.22$ 분; $MH^+ = 377$

[0557] 중간체 26: 2-(부틸옥시)-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

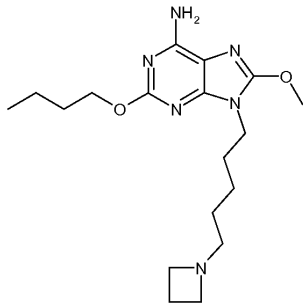


[0558]

[0559] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1,4-디브로모부탄 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 중간체 20과 유사하게 제조하였다.

[0560] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.30$ 분; $MH^+ = 391$

[0561] 중간체 27: 9-[5-(1-아제티딘일)펜틸]-2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

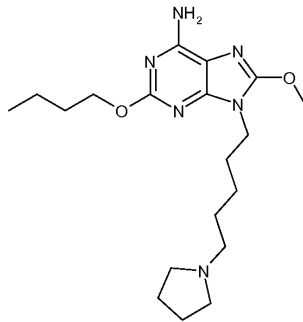


[0562]

[0563] 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 (100mg, 0.293mmol), 아제티딘 (0.020ml, 0.293mmol) 및 N,N-디소프로필에틸아민 (0.102ml, 0.585mmol)을 DMF (2ml)에 용해시키고 50°C에서 72시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔여물을 DCM (5ml) 및 물 (5ml) 사이에 분배시키고 소수성 프리트를 사용하여 층을 분리하였다. 수용액 상을 DCM (5ml)으로 재추출하고 모은 유기 추출물을 농축하고 잔여물을 1:1 MeOH:DMSO (1ml)에 용해시키고 MDAP (방법 A)로 정제하였다. 생성물-함유 분취물을 질소의 흐름하에 증발시켜 투명한 검으로서 표제 화합물을 얻었다 (6.8mg).

[0564] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.26$ 분; $MH^+ = 363$

[0565] 중간체 28: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피롤리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민

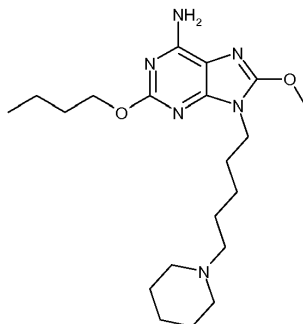


[0566]

[0567] 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피롤리딘으로부터 중간체 27과 유사하게 제조하였다.

[0568] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.27$ 분; $MH^+ = 377$

[0569] 중간체 29: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민

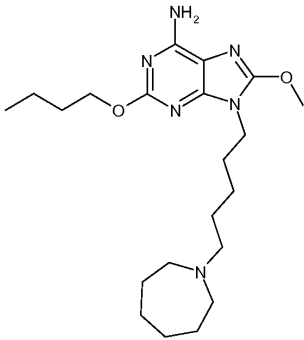


[0570]

[0571] 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 중간체 27과 유사하게 제조하였다.

[0572] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.33$ 분; $MH^+ = 391$

[0573] 중간체 30: 2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

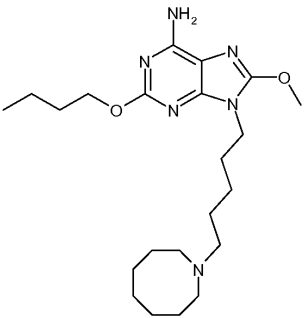


[0574]

[0575] 방법 A 이후 방법 E를 사용한 순차적 MDAP를 제외하고는, 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 중간체 27과 유사하게 제조하였다.

[0576] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.38$ 분; $MH^+ = 405$

[0577] 중간체 31: 2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1(2H)-아조신일)펜틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

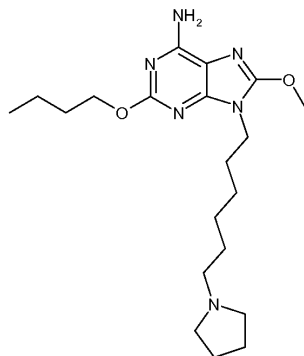


[0578]

[0579] 2-(부틸옥시)-9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 옥타하이드로아조신으로부터 중간체 38과 유사하게 제조하였다.

[0580] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.45$ 분; $MH^+ = 419$

[0581] 중간체 32: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[6-(1-피롤리딘일)헥실]-9H-퓨린-6-아민

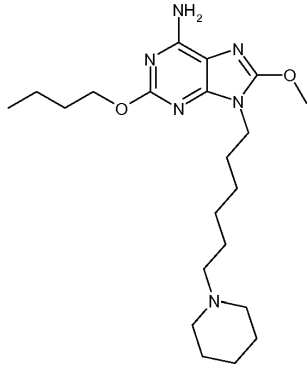


[0582]

[0583] 2-(부틸옥시)-9-(6-클로로헥실)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피롤리딘으로부터 중간체 38과 유사하게 제조하였다.

[0584] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.97$ 분; $MH^+ = 391$

[0585] 중간체 33: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[6-(1-피페리딘일)헥실]-9H-퓨린-6-아민

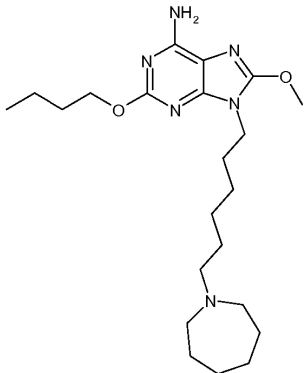


[0586]

[0587] 2-(부틸옥시)-9-(6-클로로헥실)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 중간체 38과 유사하게 제조하였다.

[0588] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.12$ 분; $MH^+ = 405$

[0589] 중간체 34: 2-(부틸옥시)-9-[6-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)헥실]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

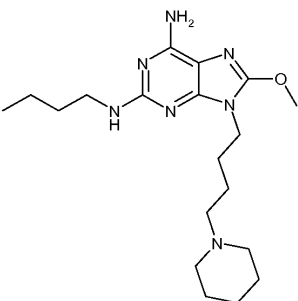


[0590]

[0591] 2-(부틸옥시)-9-(6-클로로헥실)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 중간체 38과 유사하게 제조하였다.

[0592] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.20$ 분; $MH^+ = 419$

[0593] 중간체 35: N²-부틸-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-2,6-디아민



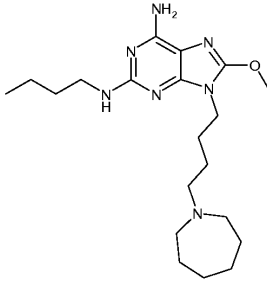
[0594]

[0595] N²-부틸-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세트레이트 (192mg, 0.547mmol) 및 포타슘 카보네이트 (189mg, 1.368mmol)를 DMF (3ml)에 현탁시키고 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-4-클로로부탄 (0.063ml, 0.547mmol)을 첨가하고 반응물을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 피페리딘 (0.054ml, 0.547mmol) 및 트리에틸아민 (0.076ml, 0.547mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 60°C에서 72

시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔여물을 DCM (2ml) 및 물 (2ml)에 분배시켰다. 수용액 상을 DCM (2ml)으로 재추출하고 모은 유기 추출물을 농축하였다. 잔여물 (약 200mg)을 1:1 MeOH:DMSO (1ml)에 용해시키고 MDAP (방법 A)로 정제하였다. 생성물 함유 분취물을 진공하에 증발시켜 황색 검으로서 불순한 표제 화합물을 얻었고 (106mg) 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0596] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.11$ 분; $MH^+ = 376$

[0597] 중간체 36: N²-부틸-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민



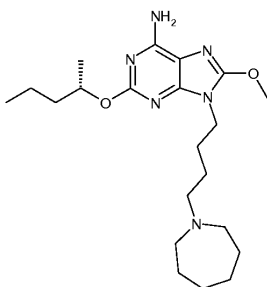
[0598]

[0599] N²-부틸-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세테이트 (192mg, 0.547mmol) 및 포타슘 카보네이트 (189mg, 1.368 mmol)를 DMF (3ml)에 현탁시키고 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-4-클로로부탄 (0.063ml, 0.547mmol)을 첨가하고 반응물을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 헥사하이드로-1H-아제핀 (54.2mg, 0.547mmol) 및 트리에틸아민 (0.076ml, 0.547mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔여물을 DCM (5ml) 및 물 (5ml)에 분배시켰다. 수용액 상을 DCM (5ml)으로 재추출하고 모은 유기 추출물을 진공하에 농축하였다. 잔여물을 1:1 MeOH:DMSO (2ml)에 용해시키고 MDAP (방법 B)로 2회 주입하여 정제하였다. 생성물 함유 분취물을 진공하에 증발시켜 황색 검으로서 불순한 표제 화합물을 얻었고 (106mg) 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0600] 여전히 불순한 이 제공된 물질 (74mg)을 MDAP (방법 A)로 정제하였다. 생성물 함유 분취물을 질소의 흐름하에 증발시켜 투명한 검으로서 표제 화합물을 얻었다 (13mg).

[0601] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.12$ 분; $MH^+ = 390$

[0602] 중간체 37: 9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

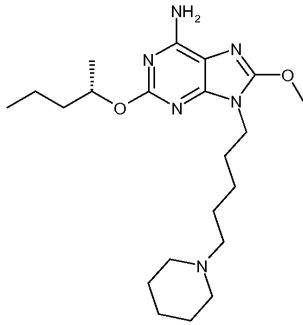


[0603]

[0604] 방법 B 이후 방법 A (x2)를 사용한 3회의 순차적 MDAPs를 제외하고는, 2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1-브로모-4-클로로부탄, 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 중간체 36과 유사하게 제조하였다.

[0605] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.41$ 분; $MH^+ = 405$

[0606] 중간체 38: 2-{[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

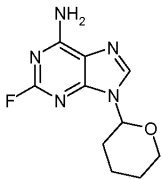


[0607]

[0608] 9-(5-클로로펜틸)-2-{[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 (80mg, 0.225mmol), 트리에틸아민 (0.031ml, 0.225mmol) 및 피페리딘 (0.045ml, 0.45mmol)을 DMF (3ml)에 현탁시키고 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 잔여물을 DCM (4ml) 및 포화된 소듐 비카보네이트 (4ml)에 분배시켰다. 수용액 상을 추가의 DCM으로 재추출하고 모은 유기 추출물을 농축하고 잔여물을 1:1 MeOH:DMSO (1ml)에 용해시키고 MDAP (방법 A)로 정제하였다. 생성물 함유 분취물을 모으고 질소의 흐름하에 증발시켜 표제 화합물을 얻었다 (47.2mg).

[0609] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.11$ 분; $MH^+ = 405$

[0610] 중간체 39: 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

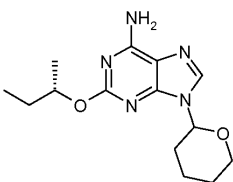


[0611]

[0612] 10 L 조절 랩 반응기에서 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (975 ml, 3.988 mol)를 무수 아세트니트릴 (4 L) 중 2-플루오로-9H-퓨린-6-아민 (200 g, 1.306 mmol) (예를 들어, AlliedSignal, US에서 구매가능한)의 교반되는 현탁액에 첨가하고 얻은 혼합물을 가열하여 환류시키고 상기 온도에서 2시간 동안 유지시켰다. 순환 장치를 재 프로그래밍하고 반응 혼합물 0℃로 냉각시켰다. 이후 무수 아세트니트릴 (500 ml) 중 테트라하이드로피란일 아세테이트 (Tetrahedron Letters 2006, 47(27), 4741에서 기재된 제법) (282g, 1.959mol)의 용액을 드랩핑 편뱀을 통해 천천히 적가하고 드랩핑 편뱀을 통해 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (283 ml, 1.567 mol)를 방울로 적가하였다. 뚜렷한 발열은 관찰되지 않았다. 순환 장치 온도를 10℃로 제조절하고 추가로 1시간 동안 교반을 유지하였다. 혼합물을 1M 소듐 카보네이트 (4 L)의 첨가로 퀴칭하였다. 고체 침전물을 관찰하였고 염기성이 되도록 pH를 체크하였다. 추가적인 물을 현탁액 (1 L)에 첨가하고 상당한 고체 무기물을 함유한 수용액층으로 층들을 분리시켜 두었다. 대부분의 수용성 및 무기 고체를 분리하였다. 유기층은 여전히 상당한 고체를 함유하며 교반하면서 0℃로 냉각하여 추가의 침전을 촉진하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 패드를 물로 잘 세척한 후 진공하에 40℃에서 밤새도록 건조시켜 크림색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (152.8g).

[0613] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 1.71$ 분; $MH^+ = 238$

[0614] 중간체 40: 2-{[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

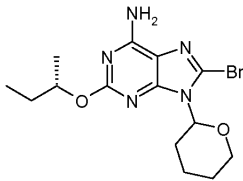


[0615]

[0616] 소듐 tert-부톡사이드 (3.24g, 33.7mmol)를 교반되는 (2S)-2-부탄올 (10g, 135mmol)에 일부씩 첨가하였다. 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2g, 8.43mmol)을 얻은 현탁액에 첨가하고 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 가열하였으며, LCMS는 반응이 완결되었음을 보여주었다. 냉각 후 혼합물을 에틸 아세테이트 (100ml)로 희석하고, 물 (50ml)로 세척하고 수용액 층을 에틸 아세테이트 (50ml)로 재추출하였다. 모은 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 소수성 프리트를 사용하여 건조시키고 진공하에 증발시켰다(과량의 알코올을 제거하기 위해 62℃에서). 잔여물 (2.52g)을 디클로로메탄에 용해시키고 Flashmaster II 장치를 사용하는 아미노프로필 카트리지 (110g) 상에서 60분에 걸친 사이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시켜 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.935g).

[0617] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.41$ 분; $MH^+ = 292$

[0618] 중간체 41: 8-브로모-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

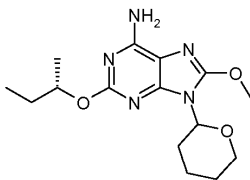


[0619]

[0620] 0-5℃에서 N-브로모석신이미드 (1.182g, 6.64mmol)를 클로로포름 (50ml) 중 2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (1.935g, 6.64mmol)의 용액에 일부씩 첨가하였다. 얻은 초록색 용액을 적색으로 변환될 때까지 0-5℃에서 1시간 동안 교반하고 혼합물을 실온으로 가온한 후 밤새도록 교반하였다. 얻은 초록색 용액을 물 (2×20ml)로 세척하고, 소수성 프리트를 사용하여 층을 분리시키고 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 Flashmaster II 장치를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피 (100g 카트리지)에서 60분에 걸친 사이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시켜 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 황색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.79 g).

[0621] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 2.58$ 분; $MH^+ = 370/372$

[0622] 중간체 42: 8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

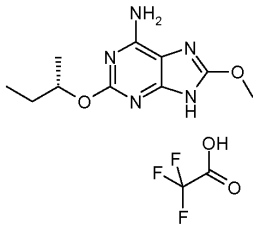


[0623]

[0624] 8-브로모-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (1.79g, 4.83mmol)을 메탄올 (15ml)에 용해시키고 메탄올 중 25% 소듐 메톡사이드 (3.2ml, 4.83mmol)를 첨가하고 혼합물을 2.5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 방치하고 진공하에 농축하고 잔여물을 디클로로메탄 (40ml) 및 포화된 암모늄 클로라이드 용액 (40ml)에 분배시켰다. 소수성 프리트를 사용하여 층을 분리하고 수용액 상을 디클로로메탄 (40ml)으로 재추출하였다. 모은 유기 추출물을 진공하에 농축시켜 황색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.65g).

[0625] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 2.11$ 분; $MH^+ = 322$

[0626] 중간체 43: 8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트

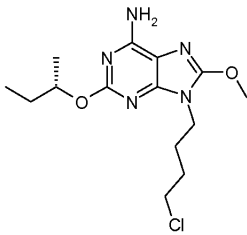


[0627]

[0628] 8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민으로부터 중간체 12와 유사하게 제조하였다.

[0629] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.19$ 분; $MH^+ = 238$

[0630] 중간체 44: 9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-9H-퓨린-6-아민

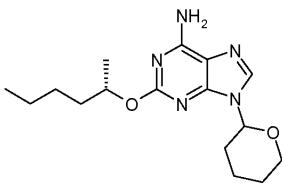


[0631]

[0632] 8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸프로필]옥시]-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-4-클로로부탄 으로부터 중간체 18과 유사하게 제조하였고, 0-100% 에틸 아세테이트 - 싸이클로헥산 구배를 사용하는 아미노프로필 (NH₂) 카트리지 상에서 정제하였다.

[0633] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.83$ 분; $MH^+ = 328/330$

[0634] 중간체 45: 2-[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

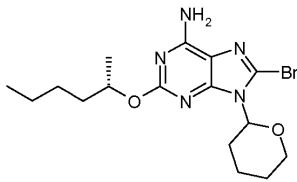


[0635]

[0636] 소듐 t-부톡사이드 (4.86g, 50.6mmol)를 교반되는 (S)-2-헥산을 (12g, 117mmol) 및 1,2-디메톡시에탄 (12ml)의 혼합물에 일부씩 첨가하였다. 얻은 혼합물을 질소 대기하에 50℃로 가열하고 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (3g, 12.65mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 20시간 동안 50℃에서 유지시켰고 LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (100ml) 및 물 (100ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 (100ml)로 세척하고 포화된 브라인 (50ml)으로 세척하였으며, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 40분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 아미노프로필 (NH₂) 카트리지 (100g) 상에서 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.665g).

[0637] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.88$ 분; $MH^+ = 320$

[0638] 중간체 46: 8-브로모-2-[[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

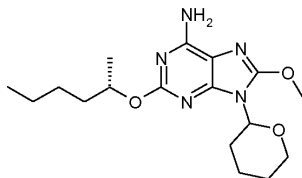


[0639]

[0640] 얼음 중탕에서 냉각된 클로로포름 (50ml) 중 2-[[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2.453g, 7.68mmol)의 교반되는 용액에 N-브로모석신이미드 (1.504g, 8.45mmol)를 질소 대기하에 일부씩 첨가하였다. 3시간 후 LCMS는 반응이 80% 완결되었음을 나타내었고 추가의 N-브로모석신이미드 (0.68g)를 첨가하고 추가로 2시간 동안 연속적으로 교반하였다. 물 (40ml)을 첨가하고 소수성 프리트를 사용하여 상을 분리시켰다. 유기상을 증발시키고 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 60분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배 후 0-20% 메탄올 (+1% 트리에틸아민) 구배를 사용하는 아미노프로필 (NH₂) 카트리지 (100g)로 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (2.38g).

[0641] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 3.24분; MH⁺ = 398/400

[0642] 중간체 47: 8-(메틸옥시)-2-[[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

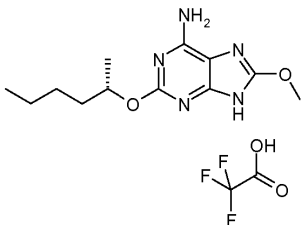


[0643]

[0644] 메탄올 중 소듐 메톡사이드 (0.5M, 20ml, 10mmol)의 용액을 메탄올 (10ml) 중 8-브로모-2-[[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2.368g, 5.95mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 추가의 메탄올 중 소듐 메톡사이드 (4ml, 2mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가로 2시간 동안 환류시킨 후 냉각시키고 증발시켰다. 잔여물을 에틸 아세테이트 (100ml) 및 물 (100ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 포화된 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 40분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 아미노프로필 (NH₂) 카트리지 (100g) 상에서 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.725g).

[0645] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 3.06분; MH⁺ = 350

[0646] 중간체 48: 8-(메틸옥시)-2-[[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트

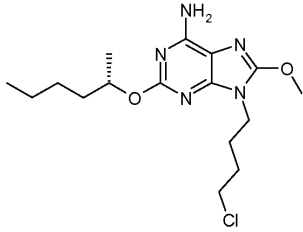


[0647]

[0648] 트리플루오르아세트산 (2.3ml, 3.40g, 29.9mmol)을 메탄올 (25ml) 중 8-(메틸옥시)-2-[[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (1.479g, 4.23mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 질소의 대기하에 66시간 동안 교반하고 증발시키고 진공하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.65g).

[0649] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.14$ 분; $MH^+ = 266$

[0650] 중간체 49: 9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9H-퓨린-6-아민

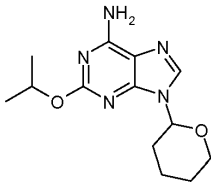


[0651]

[0652] 8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸펜틸]옥시]-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세트레이트 및 1-브로모-4-클로로부탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0653] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.22$ 분; $MH^+ = 356/358$

[0654] 중간체 50: 2-[(1-메틸에틸)옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

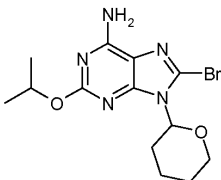


[0655]

[0656] 소듐 t-부톡사이드 (1.30 g, 13.53 mmol)를 교반되는 2-프로판올 (16.95 ml, 220 mmol)에 5분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2 g, 8.43 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 가열하고 50°C에서 4시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (75 ml)로 희석하고, 물 (3×25 ml)로 세척하고 모은 수용액 층을 에틸 아세테이트 (2×25 ml)로 재추출하였다. 모은 유기층을 소수성 프리트를 통과시켜 건조시키고, 여과하고 증발시켜 황백색 고체 (2.30g)를 얻었다. 이 물질을 디클로로메탄에 용해시켜 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시키는 아미노프로필 SPE 카트리지 (70g)를 사용하여 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 증발시켜 백색 고체 (1.6g)를 얻었으며 이를 MeOH/DMSO에서 로딩하는 역상 (C₁₈) Flashmaster II 시스템을 사용하고 40분에 걸친 물 (+0.1% TFA) 중 0-50% 아세토니트릴 (+ 0.1% TFA) 구배를 사용하여 용리하는 컬럼 크로마토그래피에서 추가로 정제하고 약 2 mL의 포화된 소듐 비카보네이트 수용액을 함유한 바이알에 분취물을 수집하였다. 적합한 분취물을 모으고, 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 소수성 프리트를 통과시켜 건조시키고 증발시켜 백색고체로서 표제 화합물을 얻었다 (888 mg).

[0657] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.76$ 분; $MH^+ = 278$

[0658] 중간체 51: 8-브로모-2-[(1-메틸에틸)옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민



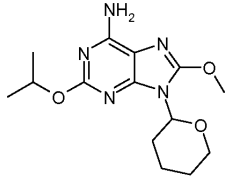
[0659]

[0660] 0-5°C에서 질소하에 N-브로모석신이미드 (604 mg, 3.39 mmol)를 클로로포름 (30ml) 중 2-[(1-메틸에틸)옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (888 mg, 3.20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 붉은 갈색으로 변환될 때까지 0-5°C에서 1시간 동안 교반하고 혼합물을 실온으로 가온한 후 추가로 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 불완전함을 나타내었으며 추가의 N-브로모석신이미드 (114 mg, 0.641 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (30 ml)에 용해시키고, 물 (2×20m

1)로 세척하고, 소수성 프리트를 사용하여 층을 분리시키고 증발시켜 적색 고체 (1.16 g)를 얻었다. 이 물질을 디클로로메탄에 용해시키고 용리액으로서 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배를 사용하는 SPE 카트리지 (50g) 상의 실리카겔 크로마토그래피에서 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 증발시켜 옅은 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (712mg).

[0661] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 2.36$ 분; $MH^+ = 356/358$

[0662] 중간체 52: 2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

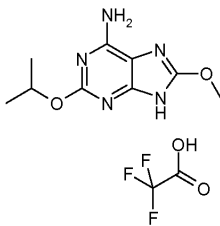


[0663]

[0664] 교반되는 메탄올 (15 ml) 중 8-브로모-2-[(1-메틸에틸)옥시]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (690 mg, 1.937 mmol)의 현탁액에 소듐 메톡사이드 (메탄올 중 30% wt/v 용액, 2.4 ml)를 첨가하고 반응 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 70°C로 가열하고 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 포화된 암모늄 클로라이드 수용액 (15 ml) 및 에틸 아세테이트 (20 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수용액 상을 추가의 에틸 아세테이트 (2×10 mL)로 추출하고 유기 추출물을 모으고, 소수성 프리트를 통과시켜 건조시키고 증발시켜 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (573 mg).

[0665] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.92$ 분; $MH^+ = 308$

[0666] 중간체 53: 2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트

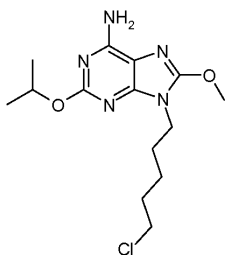


[0667]

[0668] 트리플루오르아세트산 (1ml, 12.98mmol)을 교반되는 메탄올 (10ml) 중 2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (568mg, 1.848mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 추가의 트리플루오르아세트산 (0.2ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하고 진공하에 증발시켰다. 고체 잔여물을 에틸 아세테이트로 분말화하고, 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 진공하에 밤새도록 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (405mg).

[0669] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.02$ 분; $MH^+ = 224$

[0670] 중간체 54: 9-(5-클로로펜틸)-2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

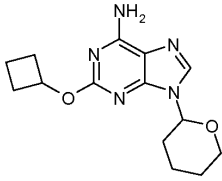


[0671]

[0672] 2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-5-클로로펜탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0673] LCMS (시스템 A): $t_{RET} = 0.93$ 분; $MH^+ = 328/330$

[0674] 중간체 55: 2-(싸이클로부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

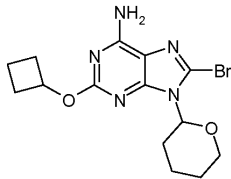


[0675]

[0676] 실온에서 소듐 t-부톡사이드 (3.31g, 34.2mmol)를 싸이클로부탄올 (10ml)에 일부씩 첨가하였다. 혼합물은 매우 진해졌고 50°C로 가열하였다. 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2g, 8.43mmol)을 첨가하고 1,2-디메톡시에탄 (3ml)을 첨가하고 혼합물을 50°C에서 90분간 교반하였고, 냉각시키고 에틸 아세테이트 (50ml) 및 물 (50ml) 사이에 분배시켰다. 두 상에 용해되지 않은 침전물은 여과에 의해 제거하였다. 유기상을 분리하고, 포화된 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 크립품을 얻었다. 이 물질을 디클로로메탄에 용해시키고 40분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배 후 0-20% 메탄올 (+1% 트리에틸아민) 구배를 사용하는 아미노프로필 (NH₂) 카트리지 (110g)로 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 황백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (2.38g).

[0677] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.98$ 분; $MH^+ = 290$

[0678] 중간체 56: 8-브로모-2-(싸이클로부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

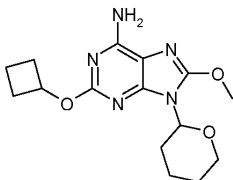


[0679]

[0680] 0°C에서 클로로포름 (15ml) 중 2-(싸이클로부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (1.248g, 4.31mmol)의 교반되는 용액에 N-브로모석신이미드 (1.152g, 6.47mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 물을 첨가하고 밤새도록 방치하여 상을 분리시켰다. 수용액 층을 디클로로메탄으로 추출하고 유기 추출물을 모으고, 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고 증발시켜 오렌지색 폼으로 표제 화합물을 얻었다 (1.79g).

[0681] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.72$ 분; $MH^+ = 368/370$

[0682] 중간체 57: 2-(싸이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

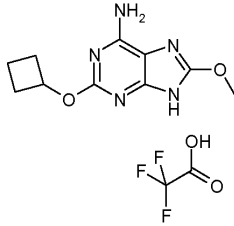


[0683]

[0684] 8-브로모-2-(싸이클로부틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (1.79g, 4.86mmol)을 무수 메탄올 (25ml)에 용해시키고 질소하에 메탄올 중 25% 소듐 메톡사이드 (2.274ml, 9.72mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 67°C에서 24시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고 층을 분리시켰다. 수용액 층을 에틸 아세테이트로 2회 이상 추출하고, 유기 추출물을 모으고, 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 증발시켜 크립 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.27g).

[0685] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.53$ 분; $MH^+ = 320$

[0686] 중간체 58: 2-(사이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트

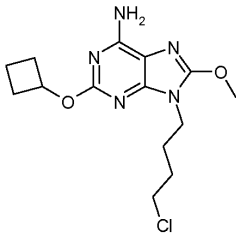


[0687]

[0688] 트리플루오르아세트산 (3ml, 38.9mmol)을 메탄올 (50ml) 중 2-(사이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (1.27g, 3.98mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 질소의 대기하에 20℃에서 21시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔여 고체를 1,1-디메틸에틸 메틸 에테르로 분말화시킨 후 여과에 의해 모으고 진공하에 건조시켜 크림색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.0922g).

[0689] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 1.17$ 분; $MH^+ = 236$

[0690] 중간체 59: 9-(4-클로로부틸)-2-(사이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

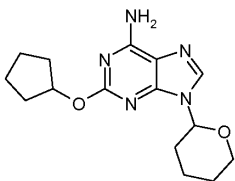


[0691]

[0692] 2-(사이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-4-클로로부탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0693] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.76$ 분; $MH^+ = 326/328$

[0694] 중간체 60: 2-(사이클로펜틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

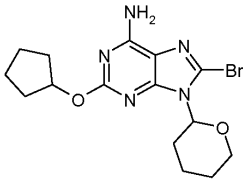


[0695]

[0696] 사이클로펜탄올 (25ml, 275mmol)을 소듐 tert-부톡사이드 (4.05g, 42.2mmol)에 첨가하여 진한 현탁액을 얻었고 이를 1,2-디메톡시에탄 (35ml)으로 희석하고 50℃로 가열하였다. 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2.5g, 10.54mmol)을 얻은 용액에 첨가하고 이를 질소하에 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 층을 분리시키고 수용액 층을 에틸 아세테이트로 다시 세척하였다. 유기 추출물을 모으고, 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고 40℃에서 감압하에 농축하였다. 잔여물을 330g 실리카 카트리지를 상에 사이클로헥산 (50ml) 중에 로드하고 우선 10 컬럼 부피에 걸쳐 사이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배 후 에틸 아세테이트 중 0-30% 메탄올 구배로 용리시켰다. 생성물-함유 분취물을 모으고 증발시켜 백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (2.51g).

[0697] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.51$ 분; $MH^+ = 304$

[0698] 중간체 61: 8-브로모-2-(싸이클로펜틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

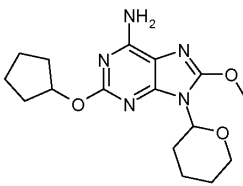


[0699]

[0700] 2-(싸이클로펜틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민으로부터 중간체 56과 유사하게 제조하였다.

[0701] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.88$ 분; $MH^+ = 382/384$

[0702] 중간체 62: 2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

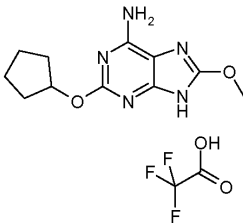


[0703]

[0704] 8-브로모-2-(싸이클로펜틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민으로부터 중간체 57과 유사하게 제조하였다.

[0705] LCMS (시스템 C): $t_{RET} = 1.11$ 분; $MH^+ = 334$

[0706] 중간체 63: 2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트

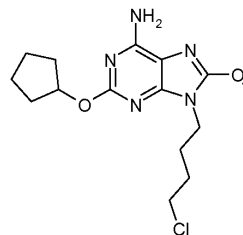


[0707]

[0708] 2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민으로부터 중간체 58과 유사하게 제조하였다.

[0709] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.27$ 분; $MH^+ = 250$

[0710] 중간체 64: 9-(4-클로로부틸)-2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

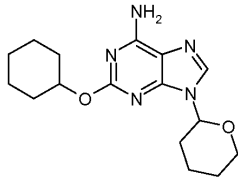


[0711]

[0712] 2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-4-클로로부탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0713] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.90$ 분; $MH^+ = 340/342$

[0714] 중간체 65: 2-(싸이클로헥실옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

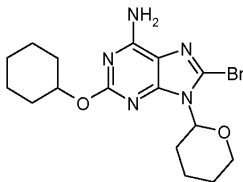


[0715]

[0716] 실온에서 소듐 t-부톡사이드 (3.29g, 34.2mmol)를 싸이클로헥산올 (15ml)에 일부씩 첨가하였다. 혼합물은 매우 진해졌고 싸이클로헥산올 (10ml)을 추가로 첨가하고 50°C로 가열하였다. 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (2g, 8.43mmol)을 첨가하고 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였고, 60°C로 가온하고 LCMS가 반응이 완결됨을 보여주는 시점인 추가 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (150ml) 및 물 (150ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 포화된 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 60°C에서 물 증탕에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 30분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배 후 0-20% 메탄올 (+1% 트리에틸아민) 구배를 사용하는 70g 아미노프로필 (NH₂) 카트리지로 정제하였다. 일부 생성물-함유 분취물은 싸이클로헥산올로 오염되었고 이들은 40분에 걸친 0-100% 에틸 아세테이트-싸이클로헥산 구배를 사용하는 70g 실리카 카트리지로 재정제하였다. 두 정제로부터 생성물-함유 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 엷은 황색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (1.59g).

[0717] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.65$ 분; $MH^+ = 318$

[0718] 중간체 66: 8-브로모-2-(싸이클로헥실옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

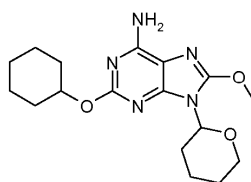


[0719]

[0720] 0°C에서 N-브로모석신이미드 (0.214g, 1.2mmol)를 클로로포름 (5ml) 중 2-(싸이클로헥실옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (0.254g, 0.80mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하고 실온으로 가온하고 추가로 2시간 동안 교반하였다. 물 (5ml)을 첨가하고 소수성 프릿을 사용하여 상을 분리시켰다. 유기상을 증발시키고 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 40분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배로 용리시키는 70g 아미노프로필 (NH₂) 카트리지로 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.252g).

[0721] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 2.83$ 분; $MH^+ = 396/398$

[0722] 중간체 67: 2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민

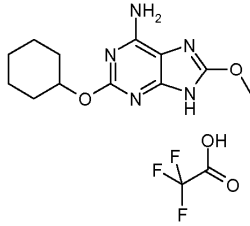


[0723]

[0724] 8-브로모-2-(싸이클로헥실옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민으로부터 중간체 57과 유사하게 제조하였다.

[0725] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.86$ 분; $MH^+ = 348$

[0726] 중간체 68: 2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트

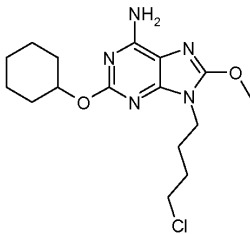


[0727]

[0728] 2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민으로부터 중간체 58과 유사하게 제조하였다.

[0729] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.43$ 분; $MH^+ = 264$

[0730] 중간체 69: 9-(4-클로로부틸)-2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

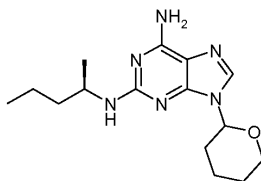


[0731]

[0732] 2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-4-클로로부탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0733] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.05$ 분; $MH^+ = 354/356$

[0734] 중간체 70: N^2 -[(1R)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민

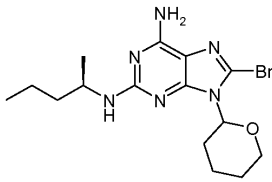


[0735]

[0736] (2R)-2-펜탄아민을 함유한 디클로로메탄 (약 3.1g, 35.6mmol의 아민을 함유한 11.12g)의 정제되지 않은 샘플을 에틸렌 글리콜 (50ml) 중 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 (5.00g, 21.08mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 110°C로 20시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시키고 물 (200ml) 및 에틸 아세테이트 (200ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 포화된 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 40분에 걸친 0-100% 에틸 아세테이트 - 싸이클로헥산 구배로 용리시키는 110g 아미노프로필 (NH₂) 카트리지로 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시키고 잔여물을 디에틸 에테르로 분말화하고 일부 용해되지 않은 출발 물질을 여과에 의해 제거하였다. 에테르 여과액을 증발시켜 황백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (2.34g).

[0737] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.63$ 분; $MH^+ = 305$

[0738] 중간체 71: 8-브로모-N²-[(1R)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민

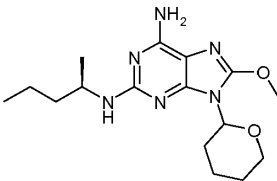


[0739]

[0740] 0°C에서 질소의 대기하에 N-브로모석신이미드 (2.08g, 11.69mmol)를 클로로포름 (30ml) 중 N²-[(1R)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 (2.27g, 7.46mmol)의 교반되는 용액에 일부씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고 클로로포름 (20ml) 및 물 (50ml)을 첨가하였다. 혼합한 후 소수성 프릿을 사용하여 층을 분리시키고, 수용액 층을 추가량의 클로로포름으로 세척하고 모은 유기 추출물을 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 40분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배를 사용하는 110g 아미노프로필 (NH₂) 카트리지로 정제하였다. 적합한 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 황백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (0.846g).

[0741] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 3.05분; MH⁺ = 383/385

[0742] 중간체 72: N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민

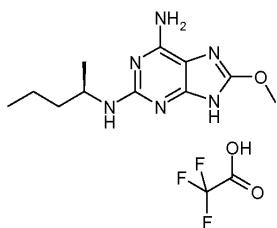


[0743]

[0744] 메탄올 중 소듐 메톡사이드의 용액 (0.5M, 9ml, 4.5mmol)을 메탄올 (12ml) 중 8-브로모-N²-[(1R)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 (0.844g, 2.20mmol)의 용액에 첨가하고 23.5시간 동안 얻은 용액을 가열하여 환류시켰다. 추가의 메탄올 중 소듐 메톡사이드 (0.5M, 4.5ml)를 첨가하고 추가로 4시간 동안 연속적으로 환류시켰다. 추가의 메탄올 중 소듐 메톡사이드 (0.5M, 4.5ml)를 다시 첨가하고 LCMS가 반응이 완결됨을 나타내는 추가의 16.5시간 동안 연속적으로 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시키고 잔여물을 에틸 아세테이트 (75ml) 및 물 (75ml) 사이에 분배시켰다. 수용액 상을 에틸 아세테이트 (75ml)로 재추출하고 모은 유기상을 포화된 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 15분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배 후 0-20% 메탄올 (+1% 트리에틸아민) 구배를 사용하는 100g 아미노프로필 (NH₂) 카트리지로 정제하였다. 생성물-함유 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (0.614g).

[0745] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 2.83분; MH⁺ = 335

[0746] 중간체 73: N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세트산



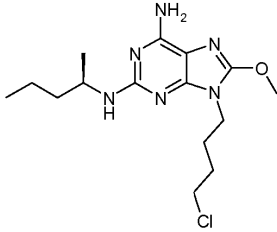
[0747]

[0748] 트리플루오르아세트산 (1ml, 1.48g, 7.08mmol)을 메탄올 (10ml) 중 N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9-(테트라

라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 (0.613g, 1.833mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 질소의 대기하에 66시간 동안 교반하고 증발시켜 황백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.690g).

[0749] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 1.89$ 분; $MH^+ = 251$

[0750] 중간체 74: 9-(4-클로로부틸)-N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민

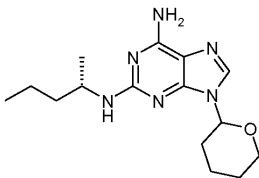


[0751]

[0752] N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-4-클로로부탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0753] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.02$ 분; $MH^+ = 341/343$

[0754] 중간체 75: N²-[(1S)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민

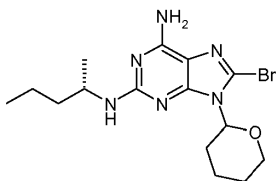


[0755]

[0756] 2-플루오로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-아민 및 (2S)-2-펜탄아민으로부터 중간체 70과 유사하게 제조하였다.

[0757] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.63$ 분; $MH^+ = 305$

[0758] 중간체 76: 8-브로모-N²-[(1S)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민

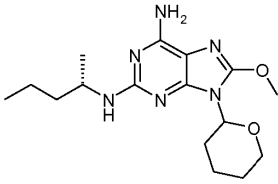


[0759]

[0760] N²-[(1S)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민으로부터 중간체 71과 유사하게 제조하였다.

[0761] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.05$ 분; $MH^+ = 383/385$

[0762] 중간체 77: N²-[(1S)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민

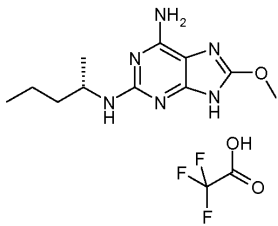


[0763]

[0764] 메탄올 중 소듐 메톡사이드의 용액 (0.5M, 13ml, 6.5mmol)을 메탄올 (10ml) 중 8-브로모-N²-[(1S)-1-메틸부틸]-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 (1.26g, 3.29mmol)의 용액에 첨가하고 4시간 동안 얻은 용액을 가열하여 환류시켰다. 추가의 메탄올 중 소듐 메톡사이드 (0.5M, 12ml, 6mmol)를 첨가하고 추가로 18시간 동안 연속적으로 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 증발시키고 잔여물을 에틸 아세테이트 (75ml) 및 물 (75ml) 사이에 분배시켰다. 수용액 상을 에틸 아세테이트 (75ml)로 재추출하고 모은 유기상을 포화된 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 15분에 걸친 싸이클로헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트 구배 후 0-20% 메탄올 (+1% 트리에틸아민) 구배를 사용하는 100g 아미노프로필 (NH₂) 카트리지로 정제하였다. 생성물-함유 분취물을 모으고 진공하에 증발시켜 백색 폼으로서 표제 화합물을 얻었다 (0.848g).

[0765] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 2.83분; MH⁺ = 335

[0766] 중간체 78: N²-[(1S)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세테이트

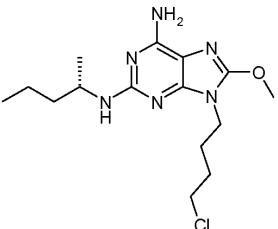


[0767]

[0768] N²-[(1S)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-2,6-디아민으로부터 중간체 73과 유사하게 제조하였다.

[0769] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 1.89분; MH⁺ = 251

[0770] 중간체 79: 9-(4-클로로부틸)-N²-[(1S)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민

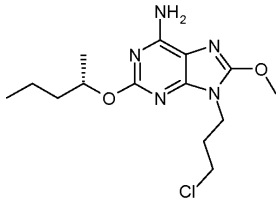


[0771]

[0772] N²-[(1S)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-4-클로로부탄으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0773] LCMS (시스템 D): t_{RET} = 3.02분; MH⁺ = 341/343

[0774] 중간체 80: 9-(3-클로로프로필)-2-{[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민

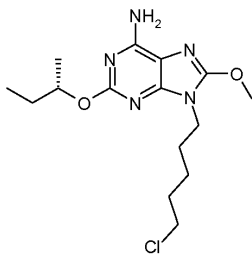


[0775]

[0776] 2-{[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-3-클로로프로판 으로부터 중간체 44와 유사하게 제조하였다.

[0777] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.90$ 분; $MH^+ = 328/330$

[0778] 중간체 81: 9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸옥시)-2-{[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9H-퓨린-6-아민

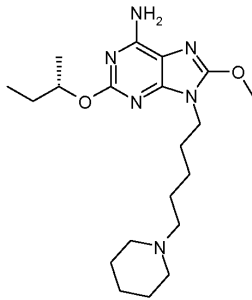


[0779]

[0780] 8-(메틸옥시)-2-{[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트 및 1-브로모-5-클로로펜탄 으로부터 중간체 14와 유사하게 제조하였다.

[0781] LCMS (시스템 A): $t_{RET} = 1.00$ 분; $MH^+ = 342/344$

[0782] 중간체 82: 8-(메틸옥시)-2-{[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민

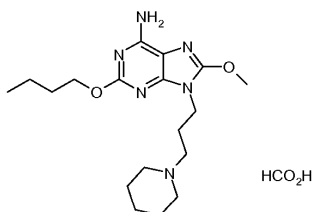


[0783]

[0784] 디클로로메탄 중 0-25% 메탄올 구배를 사용한 실리카상에서 분리한 것을 제외하고는, 9-(5-클로로펜틸)-8-(메틸 옥시)-2-{[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘 으로부터 중간체 38과 유사하게 제조하였다.

[0785] LCMS (시스템 A): $t_{RET} = 0.61$ 분; $MH^+ = 391$

[0786] 중간체 83: 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-9H-퓨린-6-아민, 포름산 염

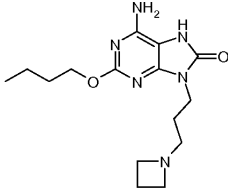


[0787]

[0788] 방법 A 이후 방법 D를 사용한 MDAP에 의한 순차적 정제를 제외하고는, 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1,3-디브로모프로판 및 피페리딘으로부터 중간체 20과 유사하게 제조하였다.

[0789] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.16$ 분; $MH^+ = 363$

[0790] 실시예 1: 6-아미노-9-[3-(1-아제티딘일)프로필]-2-(부틸옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

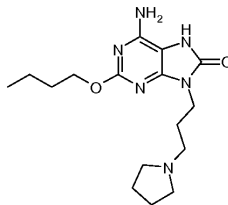


[0791]

[0792] 9-[3-(1-아제티딘일)프로필]-2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 (13mg, 0.039mmol)을 메탄올 (3ml)에 용해시키고 1,4-디옥산 중 4M 염산 (0.243ml, 0.972mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔여물을 메탄올에 용해시키고 아미노프로필 SPE 카트리지 (2g) 상에 로드하였다. 카트리지를 메탄올로 용리시키고 용매를 제거하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (13mg).

[0793] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.12$ 분; $MH^+ = 321$

[0794] 실시예 2: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(1-피롤리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

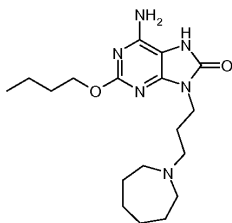


[0795]

[0796] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[3-(1-피롤리딘일)프로필]-9H-퓨린-6-아민 (49mg, 0.141mmol)을 메탄올 (5ml)에 용해시키고 1,4-디옥산 중 4M 염산 (0.879ml, 3.52mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 얻은 크림색 고체를 메탄올에 용해시키고 아미노프로필 SPE 카트리지 (2g) 상에 로드하고 메탄올로 용리시켰다. 용매를 제거하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (43mg).

[0797] LCMS (시스템 C): $t_{RET} = 0.70$ 분; $MH^+ = 335$

[0798] 실시예 3: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

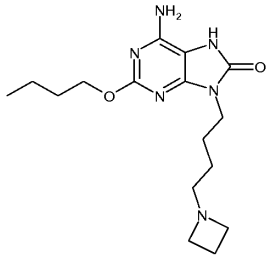


[0799]

[0800] 2-(부틸옥시)-9-[3-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)프로필]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0801] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.33$ 분; $MH^+ = 363$

[0802] 실시예 4: 6-아미노-9-[4-(1-아제티딘일)부틸]-2-(부틸옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

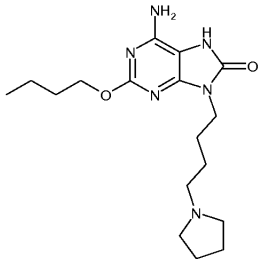


[0803]

[0804] 9-[4-(1-아제티딘일)부틸]-2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0805] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.16$ 분; $MH^+ = 335$

[0806] 실시예 5: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[4-(1-피롤리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

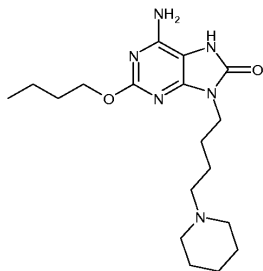


[0807]

[0808] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피롤리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민 포름산 염으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0809] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.23$ 분; $MH^+ = 349$

[0810] 실시예 6: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

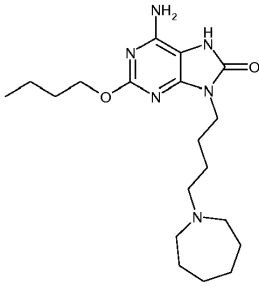


[0811]

[0812] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민 포름산 염으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0813] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.29$ 분; $MH^+ = 363$

[0814] 실시예 7: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

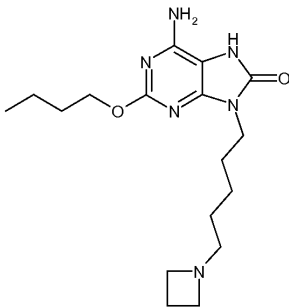


[0815]

[0816] 2-(부틸옥시)-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0817] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.37$ 분; $MH^+ = 377$

[0818] 실시예 8: 6-아미노-9-[5-(1-아제티딘일)펜틸]-2-(부틸옥시)-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

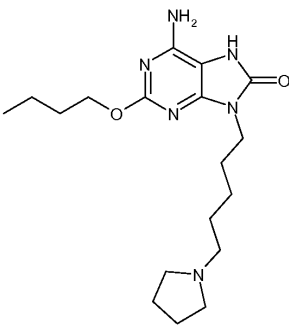


[0819]

[0820] 9-[5-(1-아제티딘일)펜틸]-2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0821] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.25$ 분; $MH^+ = 349$

[0822] 실시예 9: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(1-피롤리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

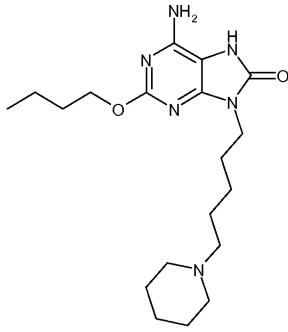


[0823]

[0824] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피롤리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0825] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.28$ 분; $MH^+ = 363$

[0826] 실시예 10: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

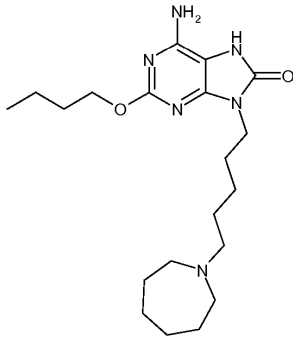


[0827]

[0828] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0829] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.35$ 분; $MH^+ = 377$

[0830] 실시예 11: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0831]

[0832] 방법 A

[0833] 2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 2와 유사하게 제조하였다.

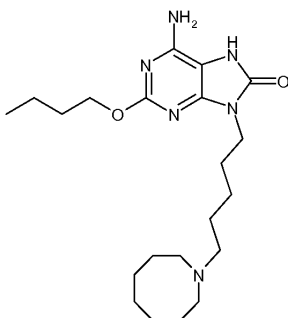
[0834] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.55$ 분; $MH^+ = 391$

[0835] 방법 B

[0836] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1-브로모-5-클로로펜탄 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 실시예 19와 유사하게 제조하였다.

[0837] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.54$ 분; $MH^+ = 391$

[0838] 실시예 12: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1(2H)-아조신일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

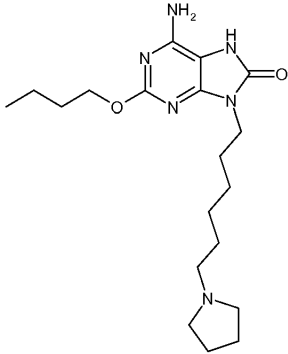


[0839]

[0840] 2-(부틸옥시)-9-[5-(헥사하이드로-1(2H)-아조신일)펜틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0841] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.17$ 분; $MH^+ = 405$

[0842] 실시예 13: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(1-피롤리딘일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

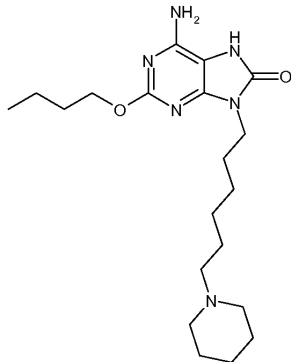


[0843]

[0844] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[6-(1-피롤리딘일)헥실]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0845] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.47$ 분; $MH^+ = 377$

[0846] 실시예 14: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(1-피페리딘일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

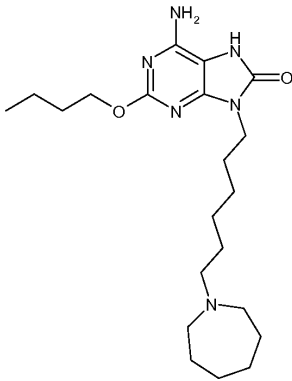


[0847]

[0848] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[6-(1-피페리딘일)헥실]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0849] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.68$ 분; $MH^+ = 391$

[0850] 실시예 15: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[6-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)헥실]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

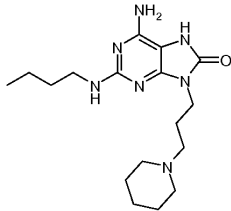


[0851]

[0852] 2-(부틸옥시)-9-[6-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)헥실]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0853] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.76$ 분; $MH^+ = 405$

[0854] 실시예 16: 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

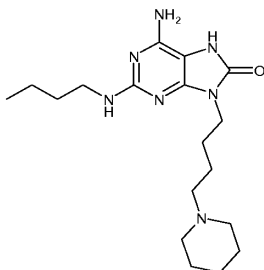


[0855]

[0856] THF (8ml) 중 N^2 -부틸-9-(3-클로로프로필)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민 (250mg, 0.8mmole), 피페리딘 (340mg, 4mmole) 및 소듐 아이오다이드 (360mg, 2.4mmole)의 48시간 동안 혼합물을 가열하여 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔여물을 분취형 TLC로 정제하고 메탄올 (5ml)에 용해하였다. 메탄올 (0.5ml) 중 염산을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 소듐 비카보네이트 용액의 첨가에 의해 잔여물의 pH를 7-8로 조절하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 증발시키고 잔여물을 분취형 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (16mg).

[0857] LCMS (시스템 A): $t_{RET} = 0.55$ 분; $MH^+ = 348$

[0858] 실시예 17: 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

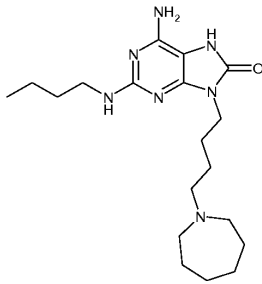


[0859]

[0860] N^2 -부틸-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-2,6-디아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0861] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 0.96$ 분; $MH^+ = 362$

[0862] 실시예 18: 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

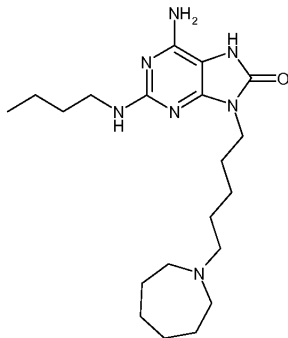


[0863]

[0864] N²-부틸-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0865] LCMS (시스템 B): t_{RET} = 1.12분; MH⁺ = 376

[0866] 실시예 19: 6-아미노-2-(부틸아미노)-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

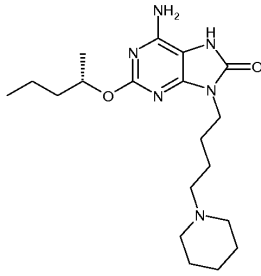


[0867]

[0868] N²-부틸-8-(메틸옥시)-3H-퓨린-2,6-디아민 트리플루오르아세트레이트 (192mg, 0.547mmol) 및 포타슘 카보네이트 (189mg, 1.368mmol)를 DMF (3ml) 중에 현탁시키고 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1-브로모-5-클로로펜탄 (0.072ml, 0.547mmol)을 첨가하고 반응물을 추가로 18시간 동안 교반하였다. 헥사하이드로-1H-아제핀 (54.2mg, 0.547mmol) 및 트리에틸아민 (0.076ml, 0.547mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 70°C로 24시간 동안 가열하였다. LCMS는 N²-부틸-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민의 형성과 일치하는 MH⁺ 404 주 피크를 보여준다. 용매를 진공하에 제거하고 잔여물을 DCM (2ml) 및 물 (2ml) 사이에 분배시켰다. 수용액을 DCM (2ml)으로 재추출하고 모은 유기 추출물을 농축시키고 잔여물을 1:1 MeOH:DMSO (2ml)에 용해시켜 MDAP (방법 C)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분취물을 증발시켜 아마도 TFA가 존재하는 농도에서 TFA 염을 얻었고 LCMS에서는 8-메톡시 기의 가수분해가 수행된 것으로 나타났다. 이 정제되지 않은 물질을 1:1 MeOH:DMSO (2ml)에 한번 더 용해시키고 MDAP (방법 A)로 재정제하였다. 생성물-함유 분취물을 질소의 흐름하에 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (39mg).

[0869] LCMS (시스템 B): t_{RET} = 1.18분; MH⁺ = 390

[0870] 실시예 20: 6-아미노-2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

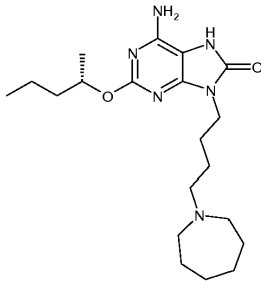


[0871]

[0872] 2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1-브로모-4-클로로부탄 및 피페리딘으로부터 실시예 19와 유사하게 제조하였다.

[0873] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.38$ 분; $MH^+ = 377$

[0874] 실시예 21: 6-아미노-9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

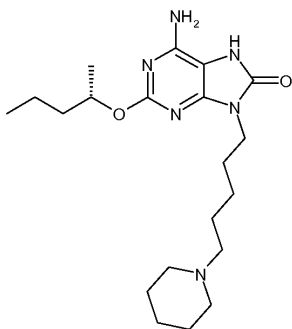


[0875]

[0876] 9-[4-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)부틸]-2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0877] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.48$ 분; $MH^+ = 391$

[0878] 실시예 22: 6-아미노-2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0879]

[0880] 아래와 같이 2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다:

[0881] 디옥산 중 염산의 용액 (4M, 0.71ml)을 메탄올 (3ml) 중 2-[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민 (0.046g, 0.126mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 밤새도록 방치하고 질소하에 증기를 증발시켰다. 잔여물을 메탄올에 용해시키고 2g 아미노프로필 SPE 카트리지를 (메탄올로 전처리) 상에 로드하고, 메탄올로 용리시키고 얻은 용액을 질소하에 증기를 증발시켜 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (40.97mg).

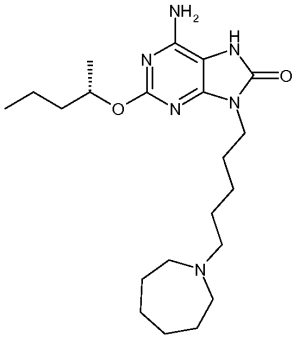
[0882] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.70$ 분; $MH^+ = 391$

[0883] 유사하게 제조된 샘플 (1.7g)을 에틸 아세테이트 (약, 50ml)로 재결정하였다. 결정을 수집하고, 얼음-냉각된 에틸 아세테이트 (15ml)로 세척하고 진공하에 건조시키고 진공하에 50°C에서 3시간 동안 건조시켜 크림색 결정 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (1.33g).

[0884] 녹는점 온셋 (DSC): 207.4°C (도 2 참조)

[0885] XRPD: (도 1 및 표 1 참조)

[0886] 실시예 23: 6-아미노-9-[5-(헥사하이드로-1H-아제핀-1-일)펜틸]-2-[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온

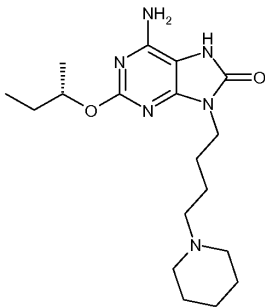


[0887]

[0888] 2-[(1S)-1-메틸부틸]옥시}-8-(메틸옥시)-1H-퓨린-6-아민 트리플루오르아세테이트, 1-브로모-5-클로로펜탄 및 헥사하이드로-1H-아제핀으로부터 실시예 19와 유사하게 제조하였다.

[0889] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.54$ 분; $MH^+ = 405$

[0890] 실시예 24: 6-아미노-2-[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0891]

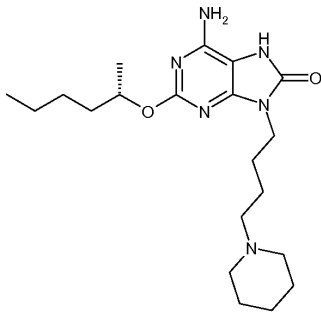
[0892] 9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-2-[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0893] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.27$ 분; $MH^+ = 363$

[0894] 중간체 8-메톡시 유도체 8-(메틸옥시)-2-[(1S)-1-메틸프로필]옥시}-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민의 샘플을 분리하였다.

[0895] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.56$ 분; $MH^+ = 377$

[0896] 실시예 25: 6-아미노-2-[[(1S)-1-메틸헨틸]옥시]-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0897]

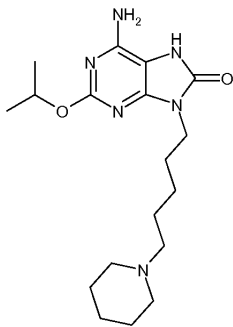
[0898] 9-(4-클로로부틸)-8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸헨틸]옥시]-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0899] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.72$ 분; $MH^+ = 391$

[0900] 중간체 8-메톡시 유도체 8-(메틸옥시)-2-[[(1S)-1-메틸헨틸]옥시]-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민의 샘플도 분리하였다.

[0901] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 3.01$ 분; $MH^+ = 405$

[0902] 실시예 26: 6-아미노-2-[(1-메틸에틸)옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)헨틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0903]

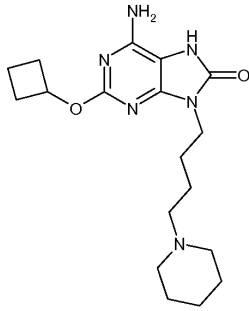
[0904] 9-(5-클로로헨틸)-2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0905] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.18$ 분; $MH^+ = 363$

[0906] 중간체 8-메톡시 유도체 2-[(1-메틸에틸)옥시]-8-(메틸옥시)-9-[5-(1-피페리딘일)헨틸]-9H-퓨린-6-아민의 샘플도 분리하였다.

[0907] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.43$ 분; $MH^+ = 377$

[0908] 실시예 27: 6-아미노-2-(싸이클로부틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0909]

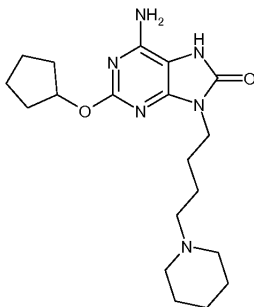
[0910] 9-(4-클로로부틸)-2-(싸이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0911] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.24$ 분; $MH^+ = 361$

[0912] 중간체 8-메톡시 유도체 2-(싸이클로부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민의 샘플도 분리하였다.

[0913] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.49$ 분; $MH^+ = 375$

[0914] 실시예 28: 6-아미노-2-(싸이클로펜틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0915]

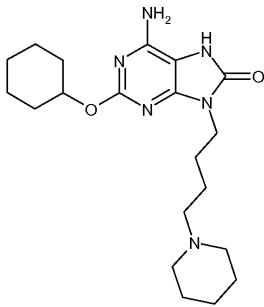
[0916] 9-(4-클로로부틸)-2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0917] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.38$ 분; $MH^+ = 375$

[0918] 중간체 8-메톡시 유도체 2-(싸이클로펜틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민의 샘플도 분리하였다.

[0919] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.64$ 분; $MH^+ = 389$

[0920] 실시예 29: 6-아미노-2-(싸이클로헥실옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0921]

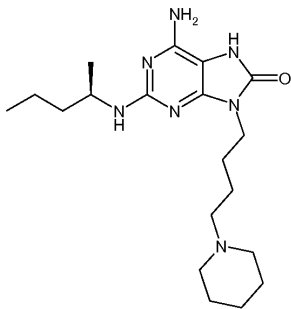
[0922] 소듐 아이오다이드 (0.006g, 0.04mmol)를 DMF (1.5ml) 중 9-(4-클로로부틸)-2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 (0.103g, 0.303mmol), N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.105ml, 0.079g, 0.609mmol) 및 피페리딘 (0.120ml, 0.103g, 1.215mmol)의 교반되는 혼합물에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 80°C로 20시간 동안 가열하였고 LCMS는 두 생성물의 형성을 보여주었는데, 하나는 피페리딘에 의한 클로라이드의 이동에 상응하는 것이고 다른 하나는 8-메톡시 모이어티의 수반되는 가수분해에 상응하는 것이다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (6ml) 및 물 (6ml)에 분배시키고 소수성 프리트를 사용하여 상을 분리시켰다. 용매를 블로우-다운 유닛에서 질소의 흐름하에 유기상으로부터 제거하고 잔여물을 1:1 MeOH:DMSO (2ml)에 용해시키고 MDAP (방법 A)에 의해 분리하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (16.6mg).

[0923] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.53$ 분; $MH^+ = 389$

[0924] 중간체 2-(싸이클로헥실옥시)-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-6-아민도 무색 고체로서 분리하였다 (55.2mg).

[0925] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.80$ 분; $MH^+ = 403$

[0926] 실시예 30: 6-아미노-2-[(1R)-1-메틸부틸]아미노-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0927]

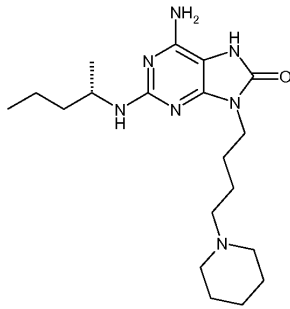
[0928] 9-(4-클로로부틸)-N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0929] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.47$ 분; $MH^+ = 376$

[0930] 중간체 8-메톡시 유도체 N²-[(1R)-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-2,6-디아민의 샘플도 분리하였다.

[0931] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.76$ 분; $MH^+ = 390$

[0932] 실시예 31: 6-아미노-2-[[*(1S)*-1-메틸부틸]아미노]-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0933]

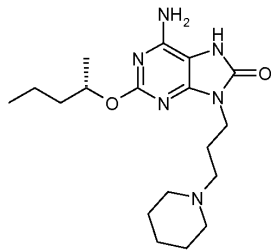
[0934] 9-(4-클로로부틸)-N2-[[*(1S)*-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-2,6-디아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0935] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.47$ 분; $MH^+ = 376$

[0936] 중간체 8-메톡시 유도체 N²-[[*(1S)*-1-메틸부틸]-8-(메틸옥시)-9-[4-(1-피페리딘일)부틸]-9H-퓨린-2,6-디아민의 샘플도 분리하였다.

[0937] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.76$ 분; $MH^+ = 390$

[0938] 실시예 32: 6-아미노-2-[[*(1S)*-1-메틸부틸]옥시]-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0939]

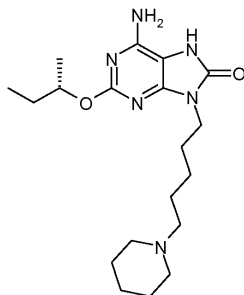
[0940] 9-(3-클로로프로필)-2-[[*(1S)*-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9H-퓨린-6-아민 및 피페리딘으로부터 실시예 29와 유사하게 제조하였다.

[0941] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.52$ 분; $MH^+ = 363$

[0942] 중간체 8-메톡시 유도체 2-[[*(1S)*-1-메틸부틸]옥시]-8-(메틸옥시)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-9H-퓨린-6-아민의 샘플도 분리하였다.

[0943] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.87$ 분; $MH^+ = 377$

[0944] 실시예 33: 6-아미노-2-[[*(1S)*-1-메틸프로필]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



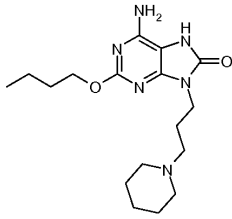
[0945]

[0946] 8-(메틸옥시)-2-[[*(1S)*-1-메틸프로필]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사

하게 제조하였다.

[0947] LCMS (시스템 D): $t_{RET} = 2.39$ 분; $MH^+ = 377$

[0948] 실시예 34: 6-아미노-2-(부틸옥시)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온



[0949]

[0950] 2-(부틸옥시)-8-(메틸옥시)-9-[3-(1-피페리딘일)프로필]-9H-퓨린-6-아민으로부터 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

[0951] LCMS (시스템 B): $t_{RET} = 1.23$ 분; $MH^+ = 349$

[0952] 다형성

[0953] X-레이 분말 회절 (XRPD) 및 시차 주사 열량계 (DSC)를 아래 방법에 따라 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온 상에서 수행하였다.

[0954] XRPD

[0955] XRPD 데이터를 X'Celerator 검출기가 장착된 PANalytical X'Pert Pro powder diffractometer로부터 얻었다. 인수 조건: 방사선: Cu K α , 제너레이터 텐션: 40 kV, 제너레이터 전류: 45 mA, 스타트 앵글: 2.0° 2 θ , 엔드 앵글: 40.0° 2 θ , 스텝 사이즈: 0.0167° 2 θ . 스텝 당 시간은 31.750초이었다. Si 웨이퍼 (제로 백그라운드) 플레이트 상에 몇 밀리그램의 샘플을 위치시키고 분말의 얇은 층으로 샘플을 제조하였다.

[0956] 특징적인 피크 위치 및 계산된 d-스페이싱을 표 1에 요약하였다. 이들은 하이스코어 소프트웨어를 사용한 로 데이터로부터 계산된다. 피크 위치 내의 실험적 오차는 약 $\pm 0.1^\circ$ 2 θ 이었다. 상대적인 피크 세기는 바람직한 배향에 기인하여 다양하게 변할 것이다.

표 1

6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온의 고체상 폼 1에 대한 특징적인 XRPD 피크 위치

폼 1	
2θ / °	d-스페이싱 / Å
5.0	17.6
10.0	8.8
12.7	7.0
13.5	6.5
13.8	6.4
16.6	5.3
18.9	4.7
20.0	4.4
22.2	4.0
23.3	3.8
24.2	3.7
26.1	3.4

[0957]

[0958] 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온의 대표적인 XRPD 디프랙토그램을 도 1에 나타내었다.

[0959] DSC

[0960] DSC 써모그램을 TA Instruments 칼로리미터를 사용하여 얻었다. 중량을 쟈 샘플을 알루미늄 팬에 넣고, 상부에 팬 뚜껑을 놓고 팬을 밀폐하지 않은 채 가볍게 틀을 잡았다. 실험은 10°C min⁻¹의 가열 속도를 사용하여 수행하였다.

[0961] 6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온의 대표적인 DSC 써모그램을 도 2에 나타내었다.

[0962] 생물학적 데이터

[0963] 본 발명의 화합물들을 아래의 검정, 또는 유사한 에세이 검정에 따라 시험관내 생물학적 활성에 대해 시험하였다:

[0964] 냉동 보관된 인간 말초혈액단핵세포 (PBMCs)를 사용한 인터페론-α의 유도를 위한 검정

[0965] 화합물 준비

[0966] 화합물을 DMSO 중에 용해시켰다. DMSO로 계단식 2배 희석액을 제조하고 384-웰 클리어 그레이너 폴리프로필렌 플레이트에 0.25μl를 분배하였다.

[0967] PBMCs의 준비

- [0968] 200ml 이하의 혈액 샘플을 건강한 인간 기증자로부터 얻었다. 25ml 부피의 전체 혈액을 루코셉 튜브 중 15ml 피콜 구배 (Ficoll gradients)에 넣고, 20분 동안 1000g에서 원심분리하였다. 플라즈마/히스토파크 (histopaque) 인터페이스에서 밴드 내의 세포를 조심스럽게 제거하고 PBS (400g에서 5분간 수집을 위해 원심분리)로 2회 세척하였다. 최종 펠렛을 4×10^7 cells/ml의 세포농도로 냉동 미디어 (90% 열-비활성된 세럼, 10% DMSO)에 재현탁하였다. 후에 재현탁된 세포를 속도 조절 냉동고를 사용하여 냉동 보관 (냉동)하고 -140°C 에서 4개월까지 보관하였다.
- [0969] 인터페론- α 에 대한 배양 및 검정
- [0970] 검정 바로 이전에, 냉동 보관된 (냉동) PBMCs의 바이알을 37°C , 물중탕에서 재빨리 녹였다. 트리판 블루 중 세포의 1:10 희석액을 제조하고 계수하였다. 후에 PBMCs를 성장 미디어 [10% 소태아혈청 함유 RPMI 1640 (인비트로젠), 페니실린+스트렙타미딘 (Gibco cat. # 25030-024, 1:50), L-글루타민 2mM, 및 1000 units/ml 재조합 인간 IFN-감마 (Preprotech catalogue #300-02)]에 1×10^6 cells/ml의 밀도로 희석하고, 0.25 μl DMSO 또는 0.25 μl DMSO 중 시험 화합물을 함유한 384-웰 클리어 그레이너 폴리프로필렌 플레이트에 50 $\mu\text{l}/\text{well}$ 로 분배하였다. 화합물의 최종 농도는 일반적으로 50 μM 또는 5 μM (높은 활성 화합물에 대한 적합한 곡선을 얻기 위한)이었다. 플레이트를 5% CO_2 에서 24시간 동안 37°C 에서 배양하였다.
- [0971] 다중-이소형 면역검정을 PBMC 상청액 중 IFN- α 를 정량하는데 사용하였다. 인간 IFN- α (카탈로그 번호 31101, Stratech Scientific)에 대한 토끼의 다클론성 항체를 검정 버퍼 (10% 소태아혈청 함유 RPMI 1640, Invitrogen) 중에 1:10000으로 희석하고 20 μl 를 MSD (Meso-Scale Discovery) 싱글 스몰-스팟 384-웰 GAR (goat anti-rabbit antibody coated) 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 격렬히 흔들어 주면서 실온에서 1시간 동안 배양하였다. PBS로 3회 세척한 후, 20 μl 의 세포 상청액을 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 이후 플레이트를 격렬히 흔들어 주면서 실온에서 1시간 동안 배양하였다. IFN- α (카탈로그 번호 21100 및 21112, Stratech Scientific)에 대한 한 쌍의 단일클론성 항체를 설포-TAG (MSD)로 라벨링하고, 1:1000으로 검정 버퍼 중에 희석하고 플레이트의 각 웰에 20 μl 를 첨가하였다. 플레이트를 격렬히 흔들어 주면서 실온에서 추가로 1시간 동안 배양하였다. PBS로 3회 세척한 후, 30 μl 의 x2 T 버퍼 (MSD)를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 MSD 섉터 6000 플레이트 리더에서 읽었다.
- [0972] 데이터를 1 μM 레시퀴모드(resiquimod) (n=16) 및 DMSO (n=16)의 내부 플레이트 컨트롤로 정규화하였다. pEC₅₀ 값은, 화합물의 11 포인트, 2배 계단식 희석으로부터 활성베이스 중 IRLS와 함께 4-파라미터 커브 피트에 의해 유도하였다.
- [0973] 결과
- [0974] 실시예 1 내지 34는 평균 pEC₅₀ of >5.5를 갖는다.
- [0975] 프레쉬 인간 말초혈액단핵세포 (PBMCs)를 사용한 인터페론- α 및 TNF- α 의 유도를 위한 검정
- [0976] 화합물 준비
- [0977] 화합물을 DMSO에 용해시키고 Biomek 2000을 사용하여 계단식으로 희석하여 $100 \times$ 필요 농도 영역을 얻었다. 1 μl 의 시험 화합물을 Biomek FX를 사용하여 96-웰 조직 배양 플레이트로 옮겼다. 각 화합물을 각 도너(donor)에 대해 복수로 검정하였다. 각 플레이트는 표준물질로서 TLR7/8 작용제 레시퀴모드의 희석 시리즈를 함유하며 컬럼 11은 1 μl 의 200 μM 레시퀴모드 (2 μM 최종 농도를 주며, 레시퀴모드에 대한 대략적인 최대 반응을 정하는데 사용)을 함유한다.
- [0978] PBMCs의 준비
- [0979] 최종 펠렛을 4×10^7 cells/ml의 세포농도로 냉동 미디어 (90% 열-비활성된 세럼, 10% DMSO)에 재현탁하였다. 후에 재현탁된 세포를 속도 조절 냉동고를 사용하여 냉동 보관 (냉동)하고 -140°C 에서 4개월까지 보관하였다.
- [0980] 두 인간 기증자로부터의 혈액 샘플을 소듐 헤파린 (10U/ml) 내로 수집하였다. 25ml 부피의 전체 혈액을 루코셉 튜브 중 15ml 히스토파크에 넣고 이를 20분 동안 800g에서 원심분리하고 플라즈마/히스토파크 인터페이스에서 밴드를 조심스럽게 제거하였다. 수집한 세포를 2500rpm에서 10 분간 원심분리하고 펠렛을 10ml의 미디어 (10% v/v 태아송아지혈청 (FCS, 저 엔도톡신) 100U/ml 페니실린 G로 보충된 RPMI 1640 (저 엔도톡신), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신, 10mM L-글루타민 및 1x 비-필수 아미노산)에 현탁시켰다. 트리판블루 & 헤모사이토미터를 사용

하여 계수된 세포를 사용하여 세포의 1:20 희석을 제조하였다. PBMCs를 희석하여 2×10^6 /ml의 최종 농도를 얻었고 이 세포의 100 μ l 현탁액을 1 μ l의 희석된 시험 화합물을 함유한 웰에 첨가하였다.

[0981] 인터페론- α 및 TNF- α 에 대한 배양 및 검정

[0982] 세포 침전물을 24시간 동안 배양한 후 (37 $^{\circ}$ C, 95% 공기, 5% CO₂) 상청액의 샘플을 Biomek FX를 사용하여 제거하고 MSD (Mesoscale Discovery) 전기화학발광 검정 플랫폼을 사용하여 IFN- α 및 TNF- α 모두에 대해 검정하였다. IFN- α 검정을 상술한 바와 유사하게 수행하였다. TNF- α 검정을 키트 (Cat No K111BHB) 지시를 따라 수행하였다.

[0983] 방출된 시토카인을 2 μ M 레시퀴모드 컨트롤 (컬럼 11)의 퍼센티지로서 표현하였다. 이 퍼센티지를 비선형 최소 제곱법 커브 피팅에 의해 결정된 반응에 대한 화합물 농도 및 pEC₅₀에 대해 도시하였다. IFN- α 반응에 대한 일반적인 4 파라미터 로지스틱 모델을 선별하였다. TNF 반응에 대해 명백한 최대 반응이 얻어졌고 (즉, 반응중에 잘 정의된 플라토가 관찰된다) 그리고는 4 파라미터 모델이 일반적으로 사용되었다. 곡선의 상부 점근선이 잘 정의되지 않는다면 커브 피팅은 일반적으로 100%의 최대 반응 (즉, 2 μ M 레시퀴모드에 대한 반응) 또는 레시퀴모드 반응보다 훨씬 크다면 시험된 최대 농도의 반응을 제약한다. 일부 커브가 하나에 대해 중 모양이거나 시토카인 및 중 모양 반응의 아래 기울기 상의 시토카인 데이터 (즉, 상술한 농도는 최대 반응을 준다)가 통상적으로 상술한 피크 반응 직후 농도를 제외하고는 일반적으로 피트 (fit)로부터 배제된다. 커브 피팅은 따라서 투여량 반응 곡선의 상부 기울기 상으로 집중되었다.

[0984] 결과

[0985] 실시예 5 및 9는 각각 >7.5 및 <5.5의 IFN- α 및 TNF- α 의 유도에 대한 평균 pEC₅₀을 보여준다. 실시예 6, 7, 10 내지 12, 14, 및 18은 각각 ≥ 8 및 <6의 IFN- α 및 TNF- α 의 유도에 대한 평균 pEC₅₀을 보여준다. 실시예 13, 15 및 20 내지 23은 각각 ≥ 9 및 ≤ 6 의 IFN- α 및 TNF- α 의 유도에 대한 평균 pEC₅₀을 보여준다.

[0986] 아토피성 자원자로부터의 프레쉬 인간 말초혈액단핵세포 (PBMCs)를 사용한 알레르기 항원 구동 시토카인 검정

[0987] 알레르기 항원을 갖는 아토피성 인간 donor로부터 유래된 말초혈액단핵세포 (PBMCs) 및 시험 화합물의 공동-배양에 기반한 검정이 개발되었다. 5-6일 배양 후, 세포 상청액을 시토카인의 범위에 대해 검정하였다.

[0988] 화합물 준비

[0989] 화합물을 DMSO에 용해시키고 성장 미디움 (100U/ml 페니실린 G로 보충된 RPMI 1640 미디움, 100 μ g/ml 스트렙토마이신, 10mM L-글루타민)에 계단식으로 희석하여 0.04% DMSO의 존재하에 4x 필요 농도 범위로 얻었다. 각 화합물은 모든 농도에서 삼중으로 검정되었다.

[0990] PBMCs의 준비

[0991] 티모시 그래스에 대한 알레르기 환자로 알려진 자원자로부터의 피브린 제거된 인간 혈액을 2500rpm에서 15분간 원심분리하였다. 세럼의 상부층을 수집하고 56 $^{\circ}$ C에서 30분간 (HI-자가 세럼) 열-비활성화시켰다. 세포의 저층은 50ml PBS (+Ca +Mg)에 재현탁하고, 25ml 희석된 혈액을 50ml 튜브 중 20ml 림포프랩에 넣은 후 실온에서 2500rpm에서 20분간 원심분리하였다. 세럼/림포프랩 인터페이스에서의 밴드를 조심스럽게 제거하였다. 수집한 세포들을 PBS로 세척하고 HI-자가 세럼과 성장 미디움에 4×10^6 /ml로 재현탁하였다. 200 μ l의 전체 부피에서 10 μ g/ml 티모시 그래스 항원 (Alk Abello) 및 적절한 농도의 시험 화합물이 존재하는 평평한 바닥의 96웰 플레이트에 PBMCs를 0.4×10^6 cells/well에서 시딩하였다.

[0992] 배양 및 시토카인 검정

[0993] 플레이트를 37 $^{\circ}$ C에서 5% CO₂에서 6일간 배양하였다. 각 웰로부터의 세포 미디움을 채취하고 분석 이전에 -20 $^{\circ}$ C에서 보관하였다. 상청액 내 시토카인 및 케모카인을 인간 TH1/Th2 시토카인에 대한 Meso Scale Discovery 10스팟 플레이트를 사용하여 검출하였다.

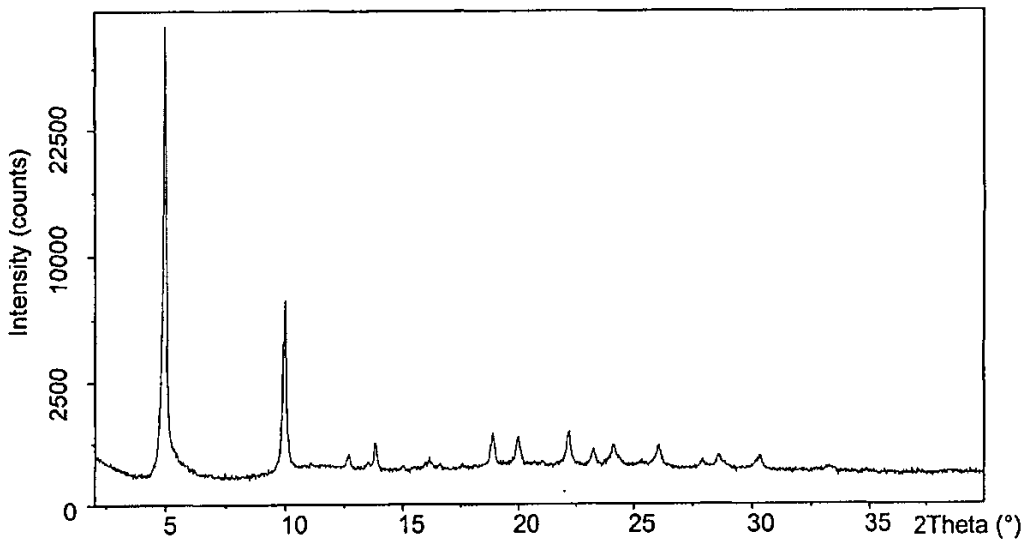
[0994] 상술한 검정, 셋 이상의 알레르기성 donor로부터의 PBMCs를 갖는 분리된 연구로부터의 데이터에서, 실시예 22는 알레르기 항원 컨트롤과 비교하여 0.04 μ M에서 관찰된 $\geq 50\%$ 감소가 있는 투여량 반응 방식으로 Th2 시토카인 IL-5 및 IL-13의 생성을 감소시킴을 보여준다.

- [0995] 본 발명의 실시예 21 및 22도 아래의 모델에서 생체내 생물학적 활성을 시험하였다:
- [0996] 마우스에 비강내 투여 후 인터페론- α 의 유도에 대한 검정
- [0997] 화합물을 셀린 중 0.2% Tween 80에 용해시키고 일반적인 마취 상태하의 암컷 BALB/c 마우스 (n=6)에 비강내 (비공 사이에 전체 5 μ l) to female BALB/c 마우스 (n=6) 투여하였다. 동물은 투여 2시간 후 안락사시키고 터미널 혈액 샘플을 취하고 ELISA 검정을 사용하여 인터페론- α 의 세럼 수준을 측정하였다.
- [0998] 이 모델에서 실시예 21은 20326 pg/ml의 인터페론- α 의 평균 세럼 수준을 보여주며 실시예 22는 21029 pg/ml의 인터페론- α 의 평균 세럼 수준을 보여준다. 비히클로 처리된 컨트롤에서는 인터페론- α 가 검출되지 않았다.

도면

도면1

6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-
 디하이드로-8H-퓨린-8-온의 XRPD 디프랙토그램



도면2

6-아미노-2-[[[(1S)-1-메틸부틸]옥시]-9-[5-(1-피페리딘일)펜틸]-7,9-
디하이드로-8H-퓨린-8-온의 DSC 써모그램

