



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0090219
(43) 공개일자 2015년08월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 319/18 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/357* (2006.01)
C07C 233/66 (2006.01) *C07C 233/75* (2006.01)
C07D 321/10 (2006.01) *C07D 333/70* (2006.01)
C07D 333/72 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 319/18 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7017223
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월05일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년06월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/073319
- (87) 국제공개번호 WO 2014/089296
 국제공개일자 2014년06월12일
- (30) 우선권주장
 61/734,184 2012년12월06일 미국(US)

- (71) 출원인
바루크 에스. 블럼버그 인스티튜트
 미국 펜실베이니아주 18902 도일스타운 올드 이스턴
 로드 3805 더 펜실베이니아 바이오테크놀로지 센터
드렉셀유니버시티
 미국 펜실베이니아주 19104 필라델피아 체스트넛 스트리트 3141
- (72) 발명자
수, 시아동
 미국, 펜실베이니아 18902, 도일스타운, 4564 서머
 힐 드라이브
블록, 티모시, 엠.
 미국, 펜실베이니아 18901, 도일스타운, 90 폭스크
 로프트 드라이브
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 21 항

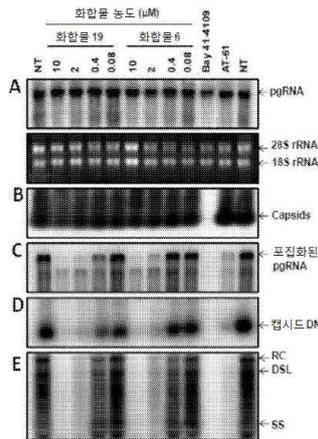
(54) 발명의 명칭 **HBV 감염에 대하여 항바이러스 물질로서 기능화된 벤자미드 유도체들**

(57) 요약

신규한 기능화된 벤자미드 유도체들이 제공된다. B형 간염 바이러스 (HBV) 감염의 치료에 유용한 프레게놈 RNA 포집화 저해제로써 기능화된 벤자미드 유도체들을 포함하고, 최소한 한 가지 약학적으로 수용가능한 부형제와 복합된 약학 조성물들 또한 제공된다. 본 발명의 기능화된 벤자미드 유도체들은 N-아릴-치환된 1-나프타미드 및 2-나프타미드 유도체들을 포함한다.

대표도 - 도1

본 발명의 화합물들의 항바이러스 기전 본 발명의 화합물들의 항바이러스 기전



(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/357 (2013.01)
C07C 233/66 (2013.01)
C07C 233/75 (2013.01)
C07D 321/10 (2013.01)
C07D 333/70 (2013.01)
C07D 333/72 (2013.01)
C07D 495/04 (2013.01)

(72) 발명자

구오, 주-타오

미국, 펜실베니아 19446, 랜스데일, 1426 옥스포드
서클

두, 안밍

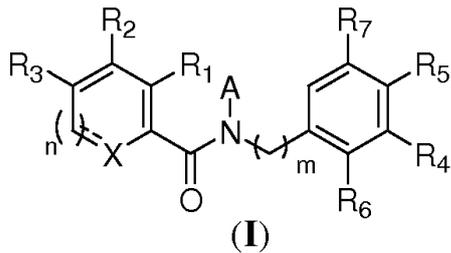
미국, 코네티컷 06410, 체셔, 6 시프턴 코트

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

X는 CH 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

A는 수소와 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R¹은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐, CO₂R⁸, CONHR⁹, NHCOR¹⁰, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고;

R¹ 및 A는 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

R²는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐, NHCOR¹⁰, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고;

R¹ 및 R²는 이들에 결합된 원자와 함께, 임의선택적으로 산소, 황 또는 질소가 포함된, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

R¹ 및 R²는 이들에 결합된 원자와 함께, 산소, 황 또는 질소로 구성된 군에서 선택된 2개의 원자를 임의선택적으로 포함하는 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

R³은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

R² 및 R³은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

R⁴는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

R⁵는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

R⁶은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

R⁷은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

R⁸은 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로

부터 선택되며;

R^9 는 수소, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^{10} 는 수소, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

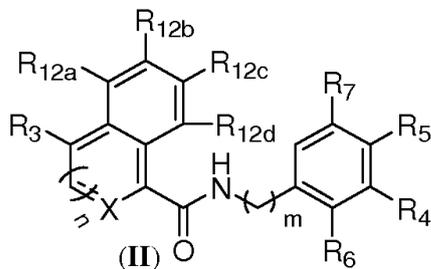
R^{11} 는 수소, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

m은 0 또는 1이며;

n은 0 또는 1이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서 화학식 (II)를 보유하는 화합물

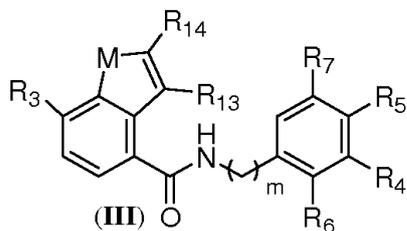


이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , 그리고 R^{12d} 는 수소, 할로젠, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

청구항 3

청구항 1에 있어서 화학식 (III)를 보유하는 화합물



이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

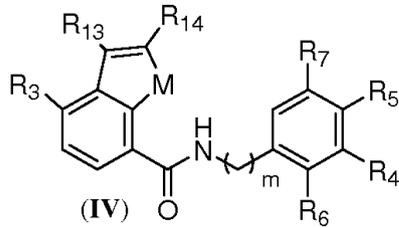
R^{13} 는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^{14} 는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
 M 은 O, S, 그리고 NH로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 4

청구항 1에 있어서 화학식 (IV)을 보유하는 화합물



이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

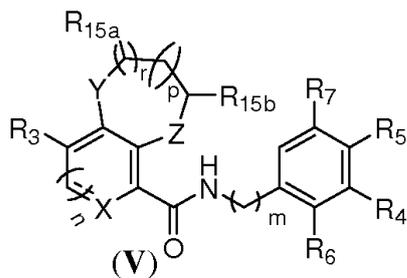
R^{13} 은 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^{14} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
 그리고 M 은 O, S, 그리고 NH로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 5

청구항 1에 있어서 화학식 (V)를 보유하는 화합물



이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

R^{15a} 및 R^{15b} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

R^{15a} 및 R^{15b} 는 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

Y 는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

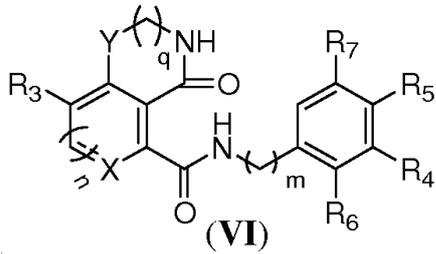
Z 는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

p 는 0 또는 1이고;

그리고 r 은 0 또는 1이다.

청구항 6

청구항 1에 있어서 화학식 (VI)를 보유하는 화합물



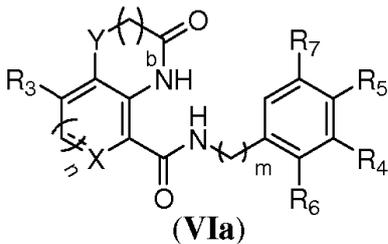
이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

Y는 CH₂, 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

그리고 q는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 7

청구항 1에 있어서 화학식 (VIa)를 보유하는 화합물



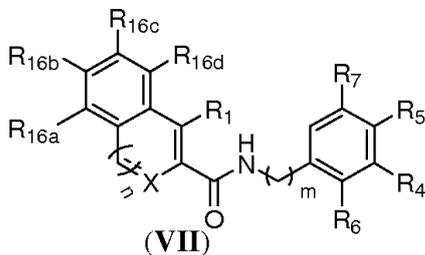
이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

Y는 CH₂, 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

b는 0, 1, 또는 2이다;

청구항 8

청구항 1에 있어서 화학식 (VII)를 보유하는 화합물

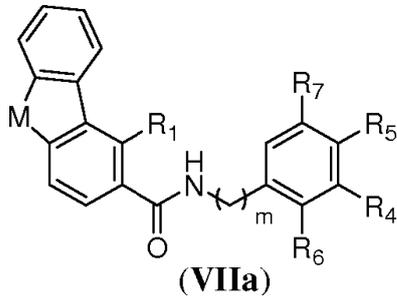


이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, 그리고 R^{16d}는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 OR¹¹로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

청구항 9

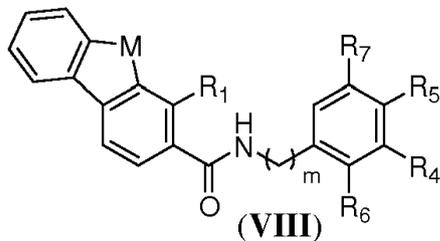
청구항 1에 있어서 화학식 (VIIa)를 보유하는 화합물



수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 및 이들의 복합물들이 포함된다.

청구항 10

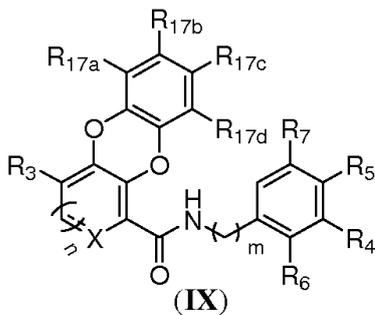
청구항 1에 있어서 화학식 (VIII)를 보유하는 화합물



수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 및 이들의 복합물들이 포함된다.

청구항 11

청구항 1에 있어서 화학식 (IX)를 보유하는 화합물

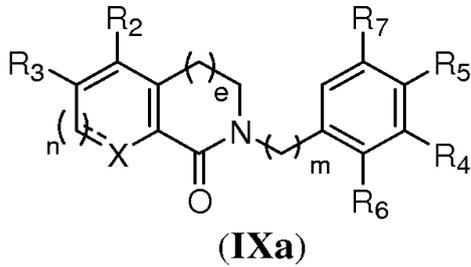


이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

R^{17a} , R^{17b} , R^{17c} , 그리고 R^{17d} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 OR^{11} 로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

청구항 12

청구항 1에 있어서 화학식(IXa)를 보유하는 화합물



이의 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

e는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 다음의 화합물:

- 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 (4-히드록시-페닐)-아미드;
- 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 페닐아미드;
- 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드;
- 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 (3-메톡시-페닐)-아미드;
- 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드;
- 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 페닐아미드;
- N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드;
- 벤조[b]티오펜-3-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- N-(3-클로로-페닐)-2,3-디플루오로-벤자미드;
- 2-클로로-N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- 2,3-디클로로-N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- N-(3-클로로-페닐)-2,6-디플루오로-벤자미드;
- 2,6-디클로로-N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- N-(3-클로로-페닐)-2-플루오로-벤자미드;
- 나프탈렌-1-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,5-디클로로-페닐)-아미드;
- 나프탈렌-2-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- 나프탈렌-2-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드;

벤조[1,3]디옥솔-4-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-트리플루오로메톡시-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디클로로-N-(3,4-디플루오로-페닐)-벤자미드;
 2,3-디클로로-N-(2,4-디플루오로-페닐)-벤자미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디클로로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-클로로-2-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,3,4-트리플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,4,6-트리플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-클로로-3-플루오로-페닐)-아미드;
 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (4-클로로-3-플루오로-페닐)-아미드;
 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드;
 2-(3-클로로페닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
 N-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드;
 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
 N-(3,4-디플루오로벤질)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드;
 N-(3-펜옥시페닐)-1-나프타미드;
 N-(3,4-디플루오로페닐)-1-나프타미드;
 N-(3-요오도페닐)-1-나프타미드;
 N-(4-펜옥시페닐)-2,3-디히드로티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복사미드;
 2-클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드;
 N-(3-클로로페닐)-2-플루오로벤자미드;
 N-(3-클로로페닐)-2,6-디플루오로벤자미드;
 2,6-디클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드;

N-(3-클로로페닐)-1-나프타미드;
 N-(3-클로로페닐)-2-나프타미드;
 2,3-디클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드;
 N-(3-클로로페닐)-2,3-디플루오로벤자미드;
 N-(3-클로로페닐)-2,3-디메톡시벤자미드;
 N-(3-클로로페닐)벤자미드;
 N-(3-클로로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4] 디옥신-5-카르복사미드;
 그리고 약제학적으로 수용가능한 염들, 용매화합물, 전구약물 및 이들의 복합물들.

청구항 14

청구항 1-13중 임의의 한 항에 따른 최소한 한 개의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 최소한 한 가지의 부형제를 더 포함하는 조성물.

청구항 16

프레게놈 RNA 포집화(pregenomic RNA encapsidation)와 관련된 질환을 치료 또는 방지하는 방법에 있어서, 전술한 방법은 상기 질환을 치료하기 위하여 청구항 1에 따른 최소한 한 가지의 화합물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서 여기에서 프레게놈 RNA 포집화가 관련된 질환은 HBV 감염인, 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 여기에서 최소한 한 가지 화합물은 최소한 한 개의 약제학적으로 수용가능한 부형제가 더 포함된 조성물에서 투여되는, 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서 여기에서 프레게놈 RNA 포집화가 관련된 질환은 HBV 감염인, 방법.

청구항 20

HBV 감염과 연관된 질환 또는 상태를 치료 또는 방지하는 방법에 있어서, 전술한 방법은 상기 질환을 치료하기 위하여 청구항 1에 따른 최소한 한 가지의 화합물의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 여기에서 최소한 한 가지 화합물은 최소한 한 개의 약제학적으로 수용가능한 부형제가 더 포함된 조성물에서 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원들에 대한 교차-참조

본 출원은 2012년 12월 6일자로 제출된 미국 가출원 번호 61/734,184을 우선권으로 주장하며, 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

배경 기술

[0001]

[0002]

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염 및 관련된 상태의 치료에 유용한 프레게놈(pregenomic) RNA 포집화(encapsidation) 저해제들로써 신규한 화합물들과 이들 화합물들의 새로운 사용 방법을 설명한다.

[0005] **발명의 배경**

[0006] B형 간염 바이러스 (HBV) 감염은 공중보건상의 주요 문제로 여전히 남아있다. 현재, 전세계적으로 추측하건데 3억5천만, 그리고 미국에서만 140만명이 만성적으로 HBV에 감염된다 (McMahon, 2005). 이들 중 대략 1/3의 개인은 치료를 하지 않고 방치한 경우 심각한 간 질환, 이를 테면 경화증과 간세포암종으로 사망할 것이다 (Lee, 1997; Lok, 2004).

[0007] 만성 B형 간염의 관리에 현재 7가지 약물이 이용가능한데, HBV DNA 중합효소를 저해시키는 2가지 제형(formulations)의 알파-인터페론(표준 및 폐길화된형태)과 5가지 뉴클레오시드(뉴클레오티드) 유사체들(라미부딘, 아데포비르, 엔테카비르, 텔비부딘, 그리고 테노포비르)을 포함한다 (Keeffe et al., 2008). 현재, 바람직한 제1선 치료 선택은 엔테카비르, 테노포비르 또는 peg-인터페론알파-2a이다. 그러나, 제 1 선 치료 선택을 하더라도, peg-인터페론알파-2a는 치료를 받은 환자들중 단지 1/3의 환자에서 특정 혈청학적 중요한 단계를 획득하는데 효과적이지만, 심각한 부작용에 빈번하게 연루된다. (Janssen et al., 2005; Lau et al., 2005; Perrillo, 2009). 엔테카비르 및 테노포비르는 매우 강력한 HBV 저해제들이지만, HBV 복제를 지속적으로 억제하기 위해서는 장기적 치료 또는 아마도 평생 치료를 해야하고, 이 점은 약물 저항성 바이러스의 출현으로 인하여 결국 실패할 수 있다 (Dienstag, 2009). 따라서, 만성 B형 간염의 새롭고, 안전하며 효과적인 치료의 도입이 절실하며, 이는 National Institute of Allergy 및 Infectious Diseases (NIAID)에서 최우선 관심 분야에 등재되어 있다.

[0008] HBV는 헤파드나비리데(Hepadnaviridae) 패밀리에 속하는, 비세포독성, 간 지향성 DNA바이러스다. 프레게놈(pg) RNA는 HBV DNA의 역전사 복제를 위한 주형이며, 바이러스성 DNA 중합효소와 함께, 뉴클레오캡시드 안으로 포집화가 후속적인 바이러스성 DNA 합성에 필수적이다. 프레게놈 RNA (pg) 포집화의 저해는 HBV 복제를 저해할 것이며, HBV의 치료에 대한 새로운 치료 방법을 제공할 것이다.

[0009] 임상적으로, 프레게놈 RNA (pg) 포집화의 억제는 다음의 치료요법적 장점들을 제공한다: 첫째, 프레게놈 RNA (pg) 포집화의 억제는 현행 약물치료로부터 효과를 보지 못하거나 현행 약물을 견디지 못하는 환자들의 일부 집단에게 추가적인 선택을 제공함으로써 현재 약물치료를 보충할 것이다(Akbar et al., 2009; Liaw, 2009; Peters, 2009; Wiegand, van Bommel, 그리고 Berg). 둘째, 이들의 명백한 항바이러스성 기전에 근거하여, 프레게놈 RNA (pg) 포집화의 저해는 현재 이용가능한 DNA 중합효소 저해제들에 대하여 저항성을 나타내는 HBV 변이체들에게 효과적일 것이다 (Zoulim 및 Locarnini, 2009). 셋째, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염에 대한 매우 활성이 큰 항레트로 바이러스성 요법(HAART) (Este 및 Cihlar), DNA 중합효소 저해제들과 함께 프레게놈 RNA (pg) 포집화의 저해제들의 복합 요법은 궁극적으로 HBV 복제를 억제하고 약물 저항 출현을 방지할 수 있으며, 따라서 만성 B형 간염 감염의 좀더 안전하고, 더욱 효과적인 치료를 제시한다.

발명의 내용

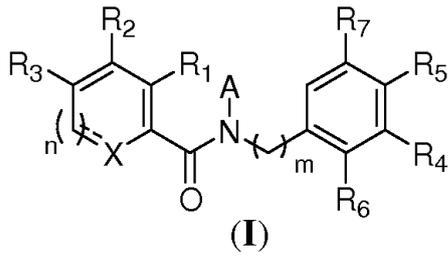
해결하려는 과제

[0010] B형 간염 바이러스에 감염된 환자들의 치료에 효과적이며, 질환-변형되는 새로운 항바이러스 약물에 대한 오랜 염원이 있다. B형 간염 바이러스에 감염된 환자들의 치료에 효과적이며, 질환-변형되는 새로운 항바이러스 약물에 대한 명백한 현시점 요구가 또한 있다. 본 발명은 B형 간염 바이러스에 감염된 환자들의 치료에 효과적이며, 질환-변형되는 새로운 항바이러스 약물에 대한 요구를 해결한다.

과제의 해결 수단

[0011] **발명의 간단한 요약**

[0012] 본 발명은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염 및 관련된 상태의 치료에 유용한 프레게놈(pregenomic) RNA 포집화(encapsidation) 저해제로 유용한 기능화된 벤자미드 유도체들(화학식 (I))에 관한 것이다.



[0013]

[0014] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물(prodrug) 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0015]

X는 CH 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0016]

A는 수소와 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0017]

R¹은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐, CO₂R⁸, CONHR⁹, NHCOR¹⁰, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0018]

R¹ 및 A는 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

[0019]

R²는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐, NHCOR¹⁰, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0020]

R¹ 및 R²는 이들에 결합된 원자와 함께, 임의선택적으로 산소, 황 또는 질소가 포함된, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

[0021]

R¹ 및 R²는 이들에 결합된 원자와 함께, 산소, 황 또는 질소로 구성된 군에서 선택된 2개의 원자를 임의선택적으로 포함하는 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

[0022]

R³은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0023]

R² 및 R³은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

[0024]

R⁴는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0025]

R⁵는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0026]

R⁶은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0027]

R⁷은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0028]

R⁸은 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0029]

R⁹는 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0030]

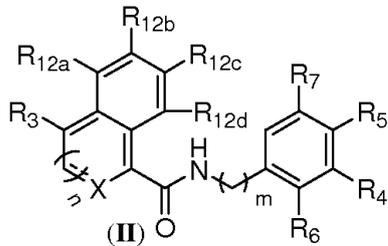
R¹⁰은 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0031] R^{11} 은 수소, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0032] m은 0 또는 1이며;

[0033] n은 0 또는 1이다.

[0034] 본 발명의 화합물들은 화학식 (II)를 보유한 화합물들을 포함한다:

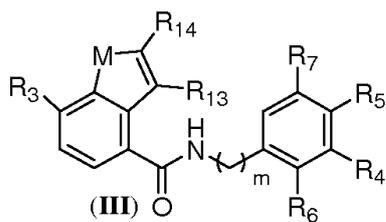


[0035]

[0036] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0037] R^{12a} , R^{12b} , R^{12c} , 그리고 R^{12d} 는 수소, 할로겐, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며.

[0038] 본 발명의 화합물들은 화학식 (III)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0039]

[0040] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

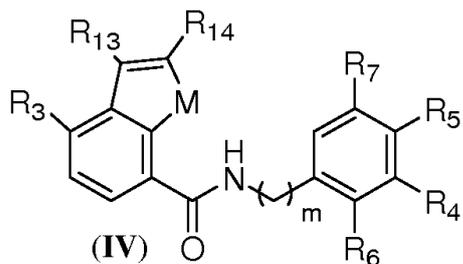
[0041] R^{13} 은 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0042] R^{14} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0043] R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

[0044] M은 O, S, 그리고 NH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0045] 본 발명의 화합물들은 화학식 (IV)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0046]

[0047] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

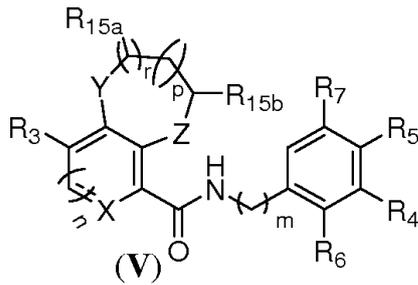
[0048] R^{13} 은 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0049] R^{14} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0050] R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

[0051] M은 O, S, 그리고 NH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0052] 본 발명의 화합물들은 화학식 (V)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0053] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0055] R^{15a} 및 R^{15b} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0056] R^{15a} 및 R^{15b} 는 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

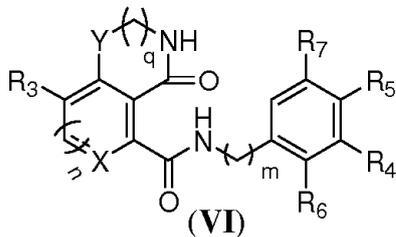
[0057] Y는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0058] Z는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0059] p는 0 또는 1이고;

[0060] r은 0 또는 1이다.

[0061] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VI)을 보유한 화합물들을 포함한다:

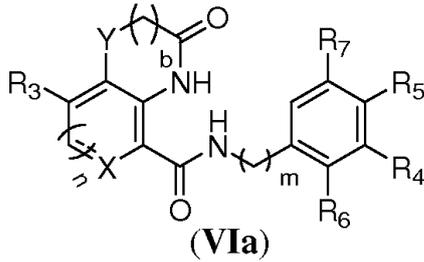


[0062] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0064] Y는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0065] q는 0, 1, 또는 2이다;

[0066] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VIa)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0067]

[0068] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0069]

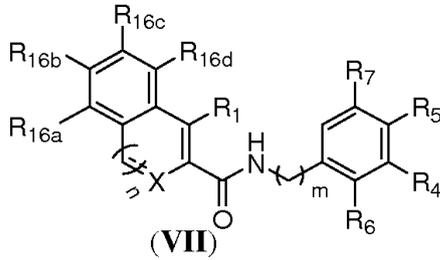
Y는 CH₂, 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0070]

b는 0, 1, 또는 2이다;

[0071]

본 발명의 화합물들은 화학식 (VII)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0072]

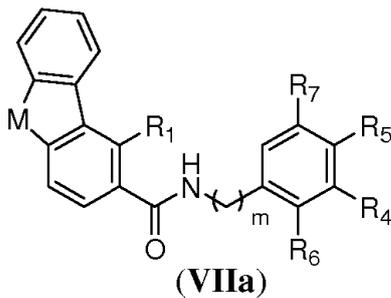
[0073] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0074]

R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, 그리고 R^{16d}는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 OR¹¹로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0075]

본 발명의 화합물들은 화학식 (VIIa)을 보유한 화합물들을 포함한다:

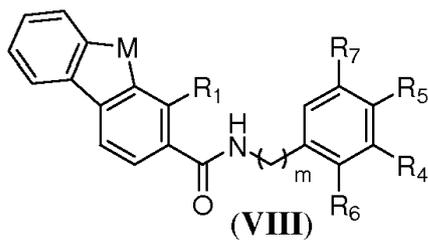


[0076]

[0077] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 및 이들의 복합물들이 포함된다.

[0078]

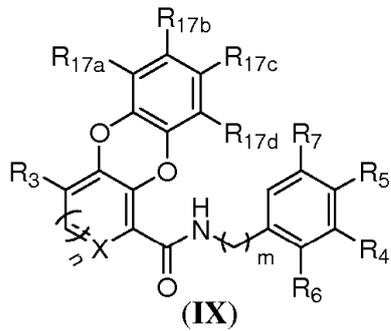
본 발명의 화합물들은 화학식 (VIII)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0079]

[0080] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 및 이들의 복합물들이 포함된다.

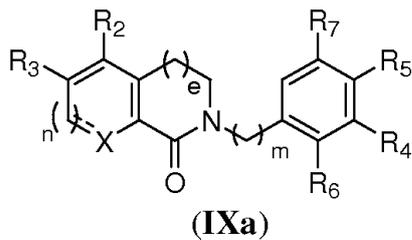
[0081] 본 발명의 화합물들은 화학식 (IX)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0082] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0084] R^{17a} , R^{17b} , R^{17c} , 그리고 R^{17d} 는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 OR^{11} 로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0085] 본 발명의 화합물들은 화학식 (IXa)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0086] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0087] e는 0, 1, 또는 2이다.

[0088] 본 발명은 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 화합물들의 유효량과 부형제를 포함하는 조성물에 더 관계한다.

[0090] 본 발명은 프레게놈 RNA 포집화 (pregenomic RNA encapsidation)와 관련된 질환, 예를 들면, HBV 감염이 포함된 질환의 치료 또는 방지를 위한 방법에 또한 관계하는데, 전술한 방법은 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0091] 본 발명은 프레게놈 RNA 포집화와 관련된 질환, 예를 들면, HBV 감염이 포함된 질환의 치료 또는 방지를 위한 방법에 더 관계하는데, 여기에서 전술한 방법은 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 화합물의 유효량과 부형제가 포함된 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0092] 본 발명은 HBV 감염, 그리고 프레게놈 RNA 포집화가 관련된 질환과 연합된 질환 또는 상태를 치료 또는 방지하는 방법에 또한 관계한다. 전술한 방법들은 대상에게 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 본 발명은 HBV 감염, 그리고 프레게놈 RNA 포집화가 관련된 질환과 연합된 질환 또는 상태를 치료 또는 방지하는 방법에 또한 관계하는데, 여기에서 전술한 방법은 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 화합물의 유효량과 부형제가 포함된 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0094] 이러한 목적들과 다른 목적들, 특징들, 그리고 장점들은 다음의 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 당업자들에게 자명해질 것이다. 본 명세서에서 사용된 모든 백분율, 비율 및 비례는 다른 언급이 없는 한 중량에 근거한다. 온도는 모두 다른 언급이 없는 한, 섭씨 (°C)로 나타낸다. 언급된 모든 서류는 관련 부분이 본 명세서의 참고자료에 편입되며, 임의의 서류의 인용이 본 발명에 대한 선행 기술로 인정하는 것으로 간주해서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

[0095] **도 1. 본 발명의 화합물들의 항바이러스 기전.** AML12HBV10 세포는 처리하지 않고 (NT) 남겨두거나 또는 명세서의 공개 화합물 6 및 화합물 19로 각각 2일간 표시된 농도로 처리되었다. Bay-4109 (3 μ M) 또는 AT-61 (25 μ M)는 양성 대조군으로 삼았다. (A) 세포내 바이러스성 RNA는 노던 블랏 혼성화에 의해 결정되었다. 리보솜 RNA는 로딩 대조군으로 삼았다. (B) 뉴클레오펙시드의 총량은 입자 겔 분석(particle gel assay)에 의해 결정되었다. (C) 포집화된 pgRNA는 추출되고 그리고 노던 블랏에 의해 측정되었다. (D) 뉴클레오펙시드-연합된 HBV DNA는 입자 겔 분석 후 막 위에서 뉴클레오펙시드의 알칼리-처리에 의해 정량화되고, 그리고 HBV-특이적 리보프로브(riboprobe)와 함께 혼성화되었다. (E) HBV DNA 복제 중간생성물들이 추출되었고 서든 블랏 혼성화에 의해 측정되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096] 본 발명의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들은 프레게놈 RNA 포집화, 예를 들면 HBV 감염과 연관된 질환을 치료 및 방지할 수 있다. 프레게놈 (pg) RNA는 HBV DNA의 역전사 복제를 위한 주형이며, 바이러스성 DNA 증합효소와 함께, 뉴클레오펙시드 안으로 포집화는 후속적인 바이러스성 DNA 합성에 필수적이다. 이론에 결부되지 않고, 프레게놈 RNA 포집화의 저해는 프레게놈 RNA 포집화, 예를 들면 HBV 감염과 연관된 질환을 개선시키고, 약화시킬 수 있거나 또는 이 질환의 원인을 조절할 수 있다. 본 발명의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들은 현재 임상 용도에서 HBV 항바이러스 약물들과는 화학적으로 그리고 물리적으로 명백하게 상이한 HBV 감염 치료를 위한 신규한 그리고 안전한 항바이러스 물질을 식별해내기 위한 분명하고 그리고 충족되지 않은 요구를 해결한다.

[0097] 임상적으로, 본 발명의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들은 현행 약물치료로부터 효과를 보지 못하거나 현행 약물을 견디지 못하는 환자들의 일부 집단에게 추가적인 선택을 제공함으로써 현재 약물처치를 보충할 것이다 (Akbar et al., 2009; Liaw, 2009; Peters, 2009; Wiegand, van Bommel, 그리고 Berg). 또한, 본 발명의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들은 현재 이용가능한 DNA 증합효소 저해제들에 대하여 저항성을 나타내는 HBV 변이체들에게 효과적일 것이다 (Zoulim 및 Locarnini, 2009). 더욱이, 본 발명의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들과 DNA 증합효소 저해제들의 복합 치료는 HBV 복제를 억제하고 약물 저항 출현을 방지할 수 있으며, 따라서 만성 B형 간염 감염의 좀더 안전하고, 더욱 효과적인 치료를 제시한다 (Billioud et al., 2011).

[0098] 명세서를 통하여, 조성물이 특정 성분들을 보유하고, 포함하거나, 또는 구성된 것으로 설명될 때, 또는 공정이 특정 공정 단계들을 보유하고, 포함하거나 또는 구성된 것으로 설명될 때, 본 교시의 조성물은 언급된 성분들로 필수적으로 구성된, 또는 구성되는 것이 고려되며, 그리고 본 교시의 공정은 언급된 공정 단계들로 필수적으로 구성된, 또는 구성된 것도 고려된다.

[0099] 본 출원에서, 요소 또는 성분이 언급된 요소들 또는 성분들의 목록에 포함되거나 및/또는 선택된 것인 경우, 요소 또는 성분은 언급된 요소들 또는 성분들중 임의의 하나일 수 있고, 언급된 요소들 또는 성분들중 2개 또는 그 이상으로 구성된 집단으로부터 선택될 수 있음을 이해해야 한다.

[0100] 본 명세서에서 단수는 단수의 용도는 다른 명시적 언급이 없는 한, 복수를 포함한다(역도 성립). 또한, 정량적 값 앞에 용어 "약(about)"이 사용된 경우, 본 교시는 다른 명시적 언급이 없는 한, 특정 정량적 값을 또한 포함한다.

[0101] 특정 작용을 실행하는 단계들의 순서 또는 순서는 본 교시가 여전히 작용가능하다면 중요한 것이 아님을 이해해야 한다. 더욱이, 2개 또는 그 이상의 단계들 또는 작용들이 동시에 실행될 수 있다.

[0102] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "할로젠"은 염소, 브롬, 플루오린 및 요오드를 의미한다.

[0103] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 다른 언급이 없는 한, "알킬" 및/또는 "지방족"이 단독으로 또는 치환기의 일부로 이용되건 상관없이 1 내지 20개의 탄소 원자 또는 이 범위 안에 있는 임의의 수, 예를 들면 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유한 직쇄 및 분기쇄 탄소 원자를 지칭한다. 명시된 수의 탄소 원자 (가령 C₁₋₆)는 알킬 모이어티에 있는 탄소 원자의 수 또는 알킬-포함된 더 큰 치환체의 알킬 부분을 독립적으로 지칭할 수 있다. 알킬기의 비-제한적 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 알킬기들은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 치환된 알킬기의 비-제한적 예로는 히드록시메틸, 클로로메틸, 트리플루오로메틸, 아미노메틸, 1-클로로에틸, 2-히드록시에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-카복시프로필, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 다수 알킬기, 이를 테

면 (C₁₋₆알킬)₂아미노를 가진 치환기들에서, 상기 알킬기들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0104]

본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "알케닐" 및 "알키닐"기들은 단독으로 또는 치환기의 일부로 이용되긴 상관없이, 2개 또는 그 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 20개의 탄소원자를 가진 직쇄 및 분기 탄소 원자를 지칭하고, 여기에서 알케닐쇄는 쇠안에 최소한 한 개의 이중 결합을 가지며, 알키닐쇄는 쇠 안에 최소한 1개의 삼중 결합을 가진다. 알케닐 및 알키닐기들은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 알케닐기의 비-제한적 예로는 에테닐, 3-프로페닐, 1-프로페닐 (또한 2-메틸에테닐), 이소프로페닐 (또한 2-메틸에텐-2-일), 부텐-4-일, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 치환된 알케닐기의 비-제한적 예로는 2-클로로에테닐 (또한 2-클로로비닐), 4-히드록시부텐-1-일, 7-히드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일, 7-히드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 알키닐기의 비-제한적 예로는 에티닐, 프로프-2-이닐 (또한 프로파르길), 프로피니-1-일, 그리고 2-메틸-헥스-4-yn-1-일을 포함한다. 치환된 알키닐기의 비-제한적 예로는 5-히드록시-5-메틸헥스-3-ynyl, 6-히드록시-6-메틸헵트-3-yn-2-일, 5-히드록시-5-에틸헵트-3-ynyl, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0105]

본 명세서에서 이용된 바와 같이, "시클로알킬"은 단독으로 사용되거나 또는 또다른 기의 일부에서 이용되긴 상관없이, 고리화된 알킬, 알케닐, 그리고 알키닐기들, 가령, 3 내지 14개의 링 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 7 또는 3 내지 6개의 링 탄소 원자, 또는 심지어 3 내지 4개의 링 탄소 원자를 보유하고, 그리고 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의(가령, 1, 2, 또는 3) 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 비-방향족 탄소-함유 링을 말한다. 시클로알킬기는 모노사이클릭 (가령, 시클로헥실) 또는 폴리사이클릭 (가령, 융합된, 다리로 연결된, 그리고/또는 스피로 링 체계가 포함된), 여기에서 상기 탄소 원자는 상기 링 체계의 내부 또는 외부에 위치한다. 시클로알킬기의 임의의 적절한 링 위치는 특정 화학 구조에 공유적으로 연계될 수 있다. 시클로알킬링은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 시클로알킬기의 비-제한적 예로는 다음의 것들이 포함된다: 시클로프로필, 2-메틸-시클로프로필, 시클로프로페닐, 시클로부틸, 2,3-디히드록시시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥타닐, 데칼리닐, 2,5-디메틸시클로펜틸, 3,5-디클로로시클로헥실, 4-히드록시시클로헥실, 3,3,5-트리메틸시클로헥스-1-일, 옥타히드로펜타레닐, 옥타히드로-1#-인테닐, 3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-3#-인텐-4-일, 데카히드로아주레닐; 바이시클로[6.2.0]테카닐, 데카히드로나프탈레닐, 그리고 도데카히드로-1#-플루로레닐. 용어 "시클로알킬"은 또한 바이사이클릭 탄화수소 링인 카르보사이클릭 링을 포함하는데, 이들의 비-제한적 예로는 바이시클로-[2.1.1]헥사닐, 바이시클로[2.2.1]헵타닐, 바이시클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-디메틸[2.2.1]헵탄-2-일, 바이시클로[2.2.2]옥타닐, 그리고 바이시클로[3.3.3]운데카닐을 포함한다.

[0106]

"할로알킬"은 1개 또는 그 이상의 할로젠으로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 보유한 분기 및 직쇄 포화된 지방족 탄화수소기 모두를 포함한다. 할로알킬기는 퍼할로알킬기(perhaloalkyl groups)를 포함하며, 여기에서 알킬기의 모든 수소는 할로젠으로 대체된다 (가령, -CF₃, -CF₂CF₃). 할로알킬기들은 할로젠에 추가하여 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 할로알킬기의 예로는 플루오로메틸, 디클로로에틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 그리고 펜타클로로에틸 기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0107]

용어 "알콕시"는 -O-알킬기를 말하며, 여기에서 상기 알킬기는 상기에서 정의된 바와 같다. 알콕시기들은 임의선택적으로 치환될 수 있다. 용어 C₃-C₆ 사이클릭 알콕시는 3 내지 6개의 탄소 원자와 최소한 한 개의 산소 원자 (가령, 테트라히드로퓨란, 테트라히드로-2H-피란)가 포함된 링을 말한다. C₃-C₆ 사이클릭 알콕시기들은 임의선택적으로 치환될 수 있다.

[0108]

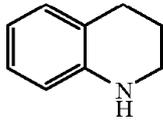
용어 "아릴"은 단독으로 이용되거나 또는 또다른 기의 일부로써 이용될 경우 6개 탄소 멤버의 불포화된, 방향족 모노사이클릭 링 또는 10 내지 14개 탄소 멤버의 불포화된, 방향족 폴리사이클릭 링을 말한다. 아릴 링은 예를 들면, 페닐 또는 나프틸 링일 수 있으며, 각각은 하나 또는 그 이상의 수소 원자를 치환시킬 수 있는 하나 또는 그 이상의 모이어티에 의해 임의선택적으로 치환된다. 아릴기의 비-제한적 예로는 다음의 것들을 포함한다: 페닐, 나프틸렌-1-일, 나프틸렌-2-일, 4-플루오로페닐, 2-히드록시페닐, 3-메틸페닐, 2-아미노-4-플루오로페닐, 2-(N,N-디에틸아미노)페닐, 2-시아노페닐, 2,6-디-tert-부틸페닐, 3-메톡시페닐, 8-히드록시나프틸렌-2-일, 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일, 그리고 6-시아노-나프틸렌-1-일. 아릴기는 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 포화된 또는 부분적으로 포화된 탄소 링이 융합된 페닐 또는 나프틸 (가령, 바이시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐, 인다닐), 이는 방향족 및/또는 포화된 또는 부분적으로 포화된 링의 하나 또는 그 이상의 탄소 원자들에서 치환

될 수 있다.

- [0109] 용어 "아릴알킬" 또는 "아랄킬"은 -알킬-아릴기를 말하며, 여기에서 알킬 및 아릴기들은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 아랄킬기는 임의선택적으로 치환된다. 아릴알킬기의 예로는 예를 들면, 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 플루로레닐메틸 및 이와 유사한 것들을 포함한다.
- [0110] 용어 "헤테로사이클릭" 및/또는 "헤테로사이클" 및/또는 "헤테로시일일"은 단독으로 이용되거나 또는 또다른 기의 일부로써, 3 내지 20개의 원자를 보유한 하나 또는 그 이상의 링으로 특정되며 여기에서 최소한 한 개의 링 안에 최소한 한 개의 원자는 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S)에서 선택된 헤테로원자이며, 그리고 여기에서 헤테로원자를 포함하는 링은 비-방향족이다. 2개 또는 그 이상의 융합된 링이 포함된 헤테로사이클기에서, 비-헤테로원자가 포함된 링은 아릴 (가령, 인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 크로마닐)이다. 예시적인 헤테로사이클기는 3 내지 14개의 링 원자를 보유하며, 이 중 1 내지 5개는 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S)로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자다. 헤테로사이클기에서 하나 또는 그 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로사이클기들은 임의선택적으로 치환될 수 있다.
- [0111] 단일 링을 보유한 헤테로사이클릭 단위는 다음의 것들을 포함한다: 디아지리닐, 아지리디닐, 우라졸일, 아제티디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 이소옥사졸일, 티아졸리디닐, 이소티아졸일, 이소티아졸리닐 옥사티아졸리디노닐, 옥사졸리디노닐, 히단토이닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 몰포리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리딘-2-오일 (발레로락탐), 2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-아제피닐, 2,3-디히드로-1*H*-인돌, 그리고 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린. 2개 또는 그 이상의 링을 보유한 헤테로사이클릭 단위의 비-제한적 예로는 다음의 것들을 포함한다: 핵사히드로-1*H*-피라졸리닐, 3a,4,5,6,7,7a-핵사히드로-1*H*-벤조[d]이미다졸일, 3a,4,5,6,7,7a-핵사히드로-1*H*-인돌일, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 그리고 데카히드로-1*H*-시클로옥타[b]피롤일.
- [0112] 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 이용되거나 또는 또다른 기의 일부로써, 5 내지 20개의 원자를 보유한 하나 또는 그 이상의 링으로 본 명세서에서 정의되며 여기에서 여기에서 최소한 한 개의 링 안에 최소한 한 개의 원자는 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S)에서 선택된 헤테로원자이며, 그리고 여기에서 헤테로원자를 포함하는 최소한 한 개의 링은 비-방향족이다. 2개 또는 그 이상의 융합된 링을 포함하는 헤테로아릴기에서, 비-헤테로원자를 포함하는 링은 카르보사이클 (가령, 6,7-디히드로-5*H*-시클로펜타피리미딘) 또는 아릴 (가령, 벤조피라닐, 벤조티오펜일, 인돌일)일 수 있다. 예시적인 헤테로아릴기들은 5 내지 14개의 링 원자를 보유하고, 그리고 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S)에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 링 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴기에서 하나 또는 그 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로아릴기는 치환될 수 있다. 단일 링이 포함된 헤테로아릴 링의 비-제한적 예로는 다음의 것들을 포함한다: 1,2,3,4-테트라졸일, [1,2,3]트리아졸일, [1,2,4]트리아졸일, 트리아지닐, 티아졸일, 1*H*-이미다졸일, 옥사졸일, 피라닐, 티오펜에일, 피리미디닐, 2-페닐피리미디닐, 피리디닐, 3-메틸피리디닐, 그리고 4-디메틸아미노피리디닐. 2개 또는 그 이상의 융합된 링이 포함된 헤테로아릴 링의 비-제한적 예로는 다음의 것들을 포함한다: 벤조피라닐, 벤조티오펜일, 벤조옥사졸일, 벤즈티아졸일, 벤즈트리아졸일, 씨놀리닐, 나프티리디닐, 페난트리디닐, 7*H*-퓨리닐, 9*H*-퓨리닐, 6-아미노-9*H*-퓨리닐, 5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미디닐, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미디닐, 피리도[2,3-*d*]피리미디닐, 2-페닐벤조[d]티아졸일, 1*H*-인돌일, 4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌일, 퀴옥사리닐, 5-메틸퀴옥사리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 8-히드록시-퀴놀리닐, 그리고 이소퀴놀리닐.
- [0113] 상기에서 설명된 바와 같이 헤테로아릴기의 한 가지 비-제한적인 예는 C₁-C₅ 헤테로아릴이며, 이것은 1 내지 5개의 탄소 링 원자와 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S)으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자인 최소한 한 개의 추가 링 원자를 보유한다(바람직하게는 1 내지 4개의 추가 링 원자는 헤테로원자다) C₁-C₅ 헤테로아릴의 예로는 트리아지닐, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 이미다졸-1-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 이소옥사졸린-5-일, 퓨란-2-일, 퓨란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 그리고 피리딘-4-일.
- [0114] 다른 언급이 없는 한, 2개의 치환기가 함께 명시된 수의 링 원자를 보유한 링을 형성할 때 (가령, R² 와 R³은 이들이 부착된 질소(N)와 함께 3 내지 7개의 링 멤버를 보유한 링을 만들 때), 상기 링은 탄소 원자와 임의선택적으로 질소 (N), 산소 (O), 또는 황 (S)으로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의(가령, 1 내지 3) 추가 헤테로원자를 보유할 수 있다. 상기 링은 포화된 또는 부분적으로 포화되며, 임의선택적으로 치환될 수 있다.

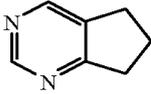
[0115]

본 발명의 제안된 목적을 위하여, 융합된 링 단위들뿐만 아니라 스피로사이클릭 링, 바이사이클릭 링과 단일 헤테로 원자를 포함하는 이와 유사한 것들은 헤테로원자가 포함된 링에 대응하는 사이클릭 패밀리에 속하는 것으로 간주될 수 있다. 예를 들면, 다음의 화학식을 보유한 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린은



[0116]

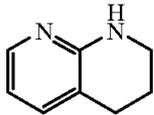
본 발명의 목적을 위하여 헤테로사이클릭 단위로 간주된다. 다음의 화학식을 보유한 6,7-디히드로-5H-시클로펜타피리미딘은



[0118]

[0119]

본 발명의 목적을 위하여 헤테로아릴 단위로 간주된다. 융합된 링 단위가 포화된 그리고 아릴 링에 헤테로원자를 포함하는 경우, 아릴 링이 우위가 되어, 상기 링이 할당되는 범주 유형을 결정할 것이다. 예를 들면, 다음의 화학식을 보유한 1,2,3,4-테트라히드로-[1,8]나프티리딘



[0120]

[0121]

본 발명의 목적을 위하여 헤테로아릴 단위로 간주된다.

[0122]

치환체의 이름에 용어 또는 접두사가 있을 때, 상기 이름은 본 명세서에서 제시된 제한을 포함하는 것으로 해석된다. 예를 들면, 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 이의 접두사가 치환체의 이름에 있다면(가령, 아릴알킬, 알킬아미노) 상기 이름은 "알킬" 및 "아릴"에 대하여 상기에서 제시한 제한을 포함하는 것으로 해석된다.

[0123]

용어 "치환된"은 본 명세서에서 이용된다. 용어 "치환된"은 하나 또는 그 이상의 수소 원자가 본 명세서의 하기에서 정의된 바와 같이 치환체 또는 몇 개의 (가령, 1 내지 10개) 치환기를 가진 비환식 또는 환식 모이어티로 본 명세서에서 정의된다. 치환기는 한 번에 하나 또는 2개의 수소 원자를 단일 모이어티로 치환시킬 수 있다. 또한, 이들 치환기는 2개의 인접 탄소에 있는 2개의 수소 원자를 대체시켜, 전술한 치환체, 새로운 모이어티 또는 단위를 만든다. 예를 들면, 단일 수소 원자 치환을 요구하는 치환된 단위는 할로젠, 히드록실, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 2개의 수소 원자 치환은 카르보닐, 옥시이미노, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 인접 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자 치환은 에폭시, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 본 명세서를 통하여 용어 "치환된"은 치환기에 의해 대체되는 하나 또는 그 이상의 수소 원자를 보유한 모이어티를 나타내는데 이용된다. 모이어티가 "치환된"으로 설명될 때, 임의의 수의 수소 원자가 대체될 수 있다. 예를 들면, 디플루오로메틸은 치환된 C₁ 알킬이며; 트리플루오로메틸은 치환된 C₁ 알킬이며; 4-히드록시페닐은 치환된 방향족 링이며; (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 치환된 C₈ 알킬이며; 3-구아니디노프로필은 치환된 C₃ 알킬이며; 그리고 2-카르복시피리디닐은 치환된 헤테로아릴이다.

[0124]

본 명세서에서 정의된 가변기, 가령, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴기는 단독으로 이용되거나 또는 또다른 기의 일부로써, 임의선택적으로 치환될 수 있다. 임의선택적으로 치환된 기들도 그렇게 표시될 것이다.

[0125]

다음은 모이어티상에서 수소 원자를 대체할 수 있는 치환기의 비-제한적 예시들이다: 할로젠 (염소 (Cl), 브롬 (Br), 플루오린 (F) 및 요오드(I)), -CN, -NO₂, 옥소 (=O), -OR¹⁸, -SR¹⁸, -N(R¹⁸)₂, -NR¹⁸C(O)R¹⁸, -SO₂R¹⁸, -SO₂OR¹⁸, -SO₂N(R¹⁸)₂, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -C(O)N(R¹⁸)₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₃₋₁₄ 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴, 여기에서 각 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 그리고 헤테로아릴기는 할로젠, -CN, -NO₂, 옥소로부터 독립적

으로 선택된 1-10개의 기(가령 1-6 또는 1-4개)에 의해 임의선택적으로 치환되며, 그리고 R¹⁸; 여기에서 각 경우에서 R¹⁸는 독립적으로 수소, -OR¹⁹, -SR¹⁹, -C(O)R¹⁹, -C(O)OR¹⁹, -C(O)N(R¹⁹)₂, -SO₂R¹⁹, -S(O)₂OR¹⁹, -N(R¹⁹)₂, -NR¹⁹C(O)R¹⁹, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 시클로알킬 (가령, C₃₋₆ 시클로알킬), 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R¹⁸ 단위가 이들에 결합되어 있는 원자(들)과 함께 임의선택적으로 치환된 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며, 여기에서 전술한 카르보사이클 또는 헤테로사이클은 3 내지 7개의 링 원자를 보유하고; 여기에서 각 경우에서 R¹⁹는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, 시클로알킬 (가령, C₃₋₆ 시클로알킬), 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R¹⁹ 단위가 이들에 결합되어 있는 원자(들)과 함께 임의선택적으로 치환된 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며, 여기에서 전술한 카르보사이클 또는 헤테로사이클은 바람직하게는 3 내지 7개의 링 원자를 보유한다.

[0126] 일부 구체예들에 있어서, 상기 치환기는 다음으로부터 선택된다

[0127] i) -OR²⁰; 예를 들면, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;

[0128] ii) -C(O)R²⁰; 예를 들면, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;

[0129] iii) -C(O)OR²⁰; 예를 들면, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;

[0130] iv) -C(O)N(R²⁰)₂; 예를 들면, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;

[0131] v) -N(R²⁰)₂; 예를 들면, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);

[0132] vi) 할로젠: -F, -Cl, -Br, 그리고 -I;

[0133] vii) -CH_eX_g; 여기에서 X는 할로젠이며, m은 0 내지 2이며, e+g =3; 예를 들면, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, 또는 -CBr₃;

[0134] viii) -SO₂R²⁰; 예를 들면, -SO₂H; -SO₂CH₃; -SO₂C₆H₅;

[0135] ix) C₁-C₆ 직선형, 분기형, 또는 사이클릭 알킬;

[0136] x) 시아노

[0137] xi) 니트로;

[0138] xii) N(R²⁰)C(O)R²⁰;

[0139] xiii) 옥소 (=O);

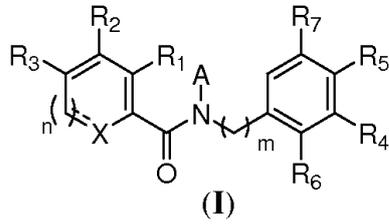
[0140] xiv) 헤테로사이클; 그리고

[0141] xv) 헤테로아릴.

[0142] 여기에서 각 R²⁰은 독립적으로 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆ 직선형 또는 분기형 알킬 (가령, 임의선택적으로 치환된 C₁-C₄ 직선형 또는 분기형 알킬), 또는 임의선택적으로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬 (가령, 임의선택적으로 치환된 C₃-C₄ 시클로알킬)이거나; 또는 2개의 R²⁰ 단위가 함께 3-7개의 링 원자가 포함된 링을 만들 수 있다. 특정 측면들에 있어서, 각 R²⁰은 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로 임의선택적으로 치환된 C₁-C₆ 직선형 또는 분기형 알킬이다.

- [0143] 본 명에서의 다양한 장소에서, 화합물들의 치환기가 집단으로 또는 일정 범위로 공개된다. 상기 설명은 이러한 집단 및 범위의 멤버들의 각각의 그리고 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 특히 의도된다. 예를 들면, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 개별적으로 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C_{1-C6}, C_{1-C5}, C_{1-C4}, C_{1-C3}, C_{1-C2}, C_{2-C6}, C_{2-C5}, C_{2-C4}, C_{2-C3}, C_{3-C6}, C_{3-C5}, C_{3-C4}, C_{4-C6}, C_{4-C5}, 그리고 C_{5-C6}, 알킬을 공개하는 것으로 특히 의도된다.
- [0144] 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "화합물", "유사체", 그리고 "물질의 조성물"은 모든 거울상체, 부분입체이성질체, 염들, 그리고 이와 유사한 것들을 포함하여 본 명세서에서 설명된 모든 프레게놈 RNA 포집화 저해제들에 있어서 대등하며 그리고 용어 "화합물", "유사체", 그리고 "물질의 조성물"은 본 명세서에서 호환된다.
- [0145] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 비대칭 원자 (또한 키랄 중심이라고 함)를 포함할 수 있고, 그리고 일부 화합물들은 하나 또는 그 이상의비대칭 원자 또는 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 광학 이성질체(거울상체)와 부분입체이성질체를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 공개된 교시 및 화합물들은 이러한 거울상체와 부분입체이성질체뿐만 아니라 라센체 그리고 헤리된 거울상으로 순수한 R 및 D 입체이성체뿐만 아니라 R 및 S 입체이성질체의 다른 화합물 및 이들의 약제학적으로 수용가능한 염들을 포함한다. 광학 이성질체는 당업계 숙련자들에게 공지된 부분입체이성질체 염 형성, 역학적 헤리(kinetic resolution), 그리고 비대칭 합성을 포함하나 이에 국한되지 않는 표준 과정에 의해 순수형으로 획득될 수 있다. 본 교시는 알케닐 모이어티 (가령, 알켄과 이민) 이 포함된 화합물들의 cis 및 trans 이성질체를 또한 포괄한다. 본 교시는 모든 가능한 구조적 이성질체, 그리고 이의 혼합물을 포함하는데, 이런 것들은 컬럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 그리고 고-성능 액체 크로마토그래피를 포함하나, 이에 국한되지 않는 당업자에게 공지된 표준 분리 과정에 의해 순수한 형태로 획득될 수 있다는 것을 또한 인지해야 한다.
- [0146] 산성 모이어티를 보유할 수 있는 본 교시 화합물들의 약제학적으로 수용가능한 염들은 유기 및 무기 염기를 이용하여 형성될 수 있다. 탈양자화(deprotonation)에 이용가능한 산성 수소의 수에 따라 모노 및 폴리음이온 염들이 고려된다. 염기들과 함께 형성된 적절한 염들은 금속 염들, 이를 테면 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속 염들, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 또는 마그네슘 염들; 암모니아 염들 그리고 유기 아민 염들, 이를 테면 몰포린, 티오몰포린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저가 알킬아민 (가령, 에틸-tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸프로필아민), 또는 모노-, 디-, 또는 트리히드록시 저가 알킬아민 (가령, 모노-, 디-, 또는 트리에탄올아민)과 함께 형성된 것들을 포함한다. 무기 염기의 특정 비-제한적 예로는 NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, 그리고 Na₃PO₄을 포함한다. 내부 염들 또한 형성될 수 있다. 유사하게, 본 명세서에서 공개된 화합물이 염기 모이어티를 포함할 때, 염들은 유기 및 무기 산을 이용하여 형성될 수 있다. 예를 들면, 염들은 다음의 산으로부터 만들어질 수 있다: 아세트산, 프로피온산, 젖산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 구연산, 타르타르산, 숙신산, 디클로로아세트산, 에텐술폰산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 이세티온산, 젖산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 접액산, 나프탈렌술폰산, 질산, 옥살산, 파문산, 판토탄산, 인산, 프탈산, 프로피온산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 툴루엔술폰산, 그리고 캄포르술폰산 뿐만 아니라 다른 공지된 약제학적으로 수용가능한 산들.
- [0147] 본 명세서에서 이용된 바와 같이 "치료하다" 그리고 "치료하는"과 "치료"는 환자들이 고통받는 것으로 보이는 상태를 부분적으로 또는 완전하게 완화하거나, 저해하거나, 개선하거나 및/또는 경감시키는 것을 말한다.
- [0148] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "치료요법적으로 효과적인" 및 "효과적인 투여분량(dose)"은 바람직한 생물학적 활성 또는 효과를 유도하는 물질 또는 양을 말한다.
- [0149] 명시된 경우를 제외하고, 용어 "대상(subject)" 또는 "환자"는 호환되며, 포유류, 이를 테면 인간 환자 및 인간이 아닌 영장류뿐만 아니라 실험 동물들, 이를 테면 토끼, 랫(rats), 및 마우스, 그리고 다른 동물들을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 이용된 용어 "대상" 또는 "환자"는 본 발명의 화합물들이 투여될 수 있는 임의의 포유류 환자 또는 대상을 의미한다. 본 발명의 예시 구체예에서, 본 발명의 방법들에 따라 치료를 위한 대상 환자를 식별해내기 위하여, 표적이 되는 또는 의심되는 질환 또는 상태와 연관된 위험 인자들을 결정하기 위하여 또는 대상에서 존재하는 질환 또는 상태의 단계를 결정하기 위하여 용인된 스크리닝 방법들이 이용된다. 이러한 스크리닝 방법들은 예를 들면, 표적이 되는 또는 의심되는 질환 또는 상태와 연관될 수 있는 위험 인자들을 결정하기 위한 통상적인 작업을 포함한다. 이들 그리고 다른 통상의 방법들을 이용하여 본 발명의 화합물 및 방법들을 이용한 치료를 필요로 하는 환자들이 임상시험에 의해 선별된다.
- [0150] **프레게놈 RNA 포집화 저해제들**

[0151] B형 간염 바이러스 (HBV) 감염 및 관련된 상태의 치료에 유용한 본 발명의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들은 기능화된 벤자미드 유도체들로서, 화학식(I)을 보유하는 모든 거울상체 및 부분입체이성질체 형태 그리고 이들의 약제학적으로 수용되는 염들을 포함한다:



- [0152] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구-약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:
- [0153] X는 CH 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0154] A는 수소와 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0156] R¹은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐, CO₂R⁸, CONHR⁹, NHCOR¹⁰, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0157] R¹ 및 A는 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
- [0158] R²는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐, NHCOR¹⁰, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0159] R¹ 및 R²는 이들에 결합된 원자와 함께, 임의선택적으로 산소, 황 또는 질소가 포함된, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
- [0160] R¹ 및 R²는 이들에 결합된 원자와 함께, 산소, 황 또는 질소로 구성된 군에서 선택된 2개의 원자를 임의선택적으로 포함하는 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
- [0161] R³은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0162] R² 및 R³은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
- [0163] R⁴는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0164] R⁵는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0165] R⁶은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0166] R⁷은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 및 OR¹¹로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0167] R⁸은 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0168] R⁹는 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0169] R¹⁰은 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬로 구성된 군으로

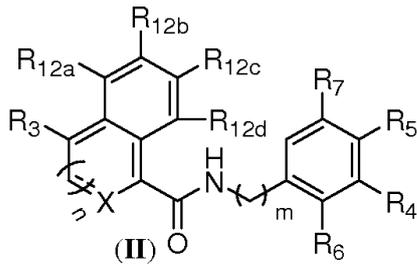
부터 선택되며;

[0170] R¹¹은 수소, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0171] m은 0 또는 1이며;

[0172] n은 0 또는 1이다.

[0173] 본 발명의 화합물들은 화학식 (II)를 보유한 화합물들을 포함한다:

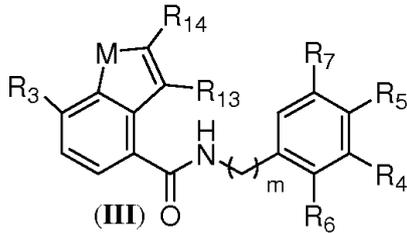


[0174]

[0175] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0176] R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, 그리고 R^{12d}는 수소, 할로젠, 그리고 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며.

[0177] 본 발명의 화합물들은 화학식 (III)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0178]

[0179] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

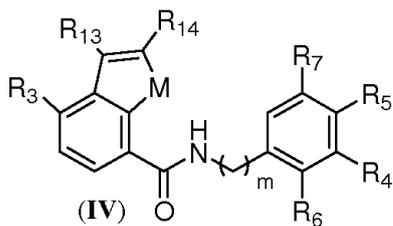
[0180] R¹³은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0181] R¹⁴는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0182] R¹⁴ 및 R¹³은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;

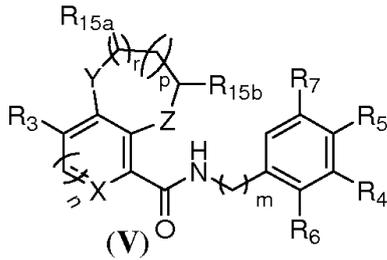
[0183] M은 O, S, 그리고 NH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0184] 본 발명의 화합물들은 화학식 (IV)을 보유한 화합물들을 포함한다:

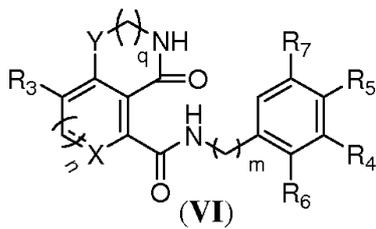


[0185]

- [0186] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:
- [0187] R^{13} 은 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0188] R^{14} 는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며;
- [0189] R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
- [0190] M은 O, S, 그리고 NH로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0191] 본 발명의 화합물들은 화학식 (V)을 보유한 화합물들을 포함한다:

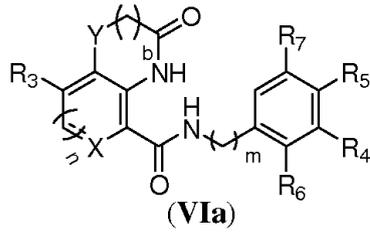


- [0192]
- [0193] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:
- [0194] R^{15a} 및 R^{15b} 는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 그리고 임의선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.
- [0195] R^{15a} 및 R^{15b} 는 이들에 결합된 원자와 함께, 5-7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성하고;
- [0196] Y는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0197] Z는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0198] p는 0 또는 1이고;
- [0199] r은 0 또는 1이다.
- [0200] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VI)을 보유한 화합물들을 포함한다:



- [0201]
- [0202] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:
- [0203] Y는 CH_2 , 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0204] q는 0, 1, 또는 2이다;

[0205] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VIa)을 보유한 화합물들을 포함한다:



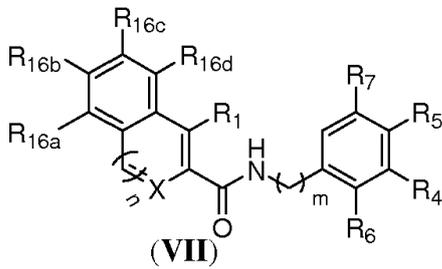
[0206]

[0207] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0208] Y는 CH₂, 그리고 0로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0209] b는 0, 1, 또는 2이다;

[0210] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VII)을 보유한 화합물들을 포함한다:

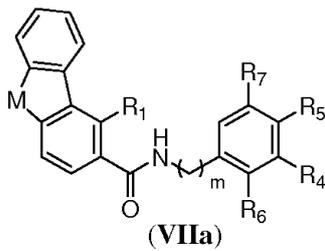


[0211]

[0212] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0213] R^{16a}, R^{16b}, R^{16c}, 그리고 R^{16d}는 수소, 할로겐, 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 그리고 OR¹¹로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

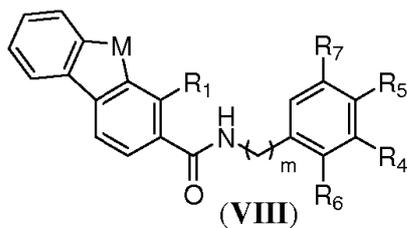
[0214] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VIIa)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0215]

[0216] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 및 이들의 복합물들이 포함된다.

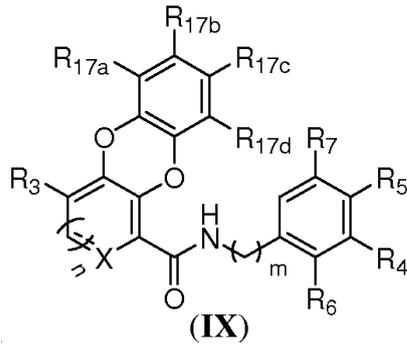
[0217] 본 발명의 화합물들은 화학식 (VIII)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0218]

[0219] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 및 이들의 복합물들이 포함된다.

[0220] 본 발명의 화합물들은 화학식 (IX)을 보유한 화합물들을 포함한다:

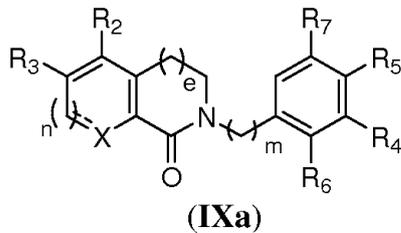


[0221]

[0222] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0223] R^{17a} , R^{17b} , R^{17c} , 그리고 R^{17d} 는 수소, 할로젠, 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 그리고 OR^{11} 로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0224] 본 발명의 화합물들은 화학식 (IXa)을 보유한 화합물들을 포함한다:



[0225]

[0226] 수화물, 용매화합물, 약제학적으로 수용가능한 염들, 전구약물 그리고 이들의 복합물들이 포함되며, 여기에서:

[0227] e는 0, 1, 또는 2이다.

[0228] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 수소다.

[0229] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 할로젠이다.

[0230] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0231] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐이다.

[0232] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 CO_2R^8 이다.

[0233] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 $CONHR^9$ 이다.

[0234] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 $NHCOR^{10}$ 이다.

[0235] 일부 구체예들에 있어서, R^1 은 OR^{11} 이다.

[0236] 일부 구체예들에 있어서, A는 수소다.

[0237] 일부 구체예들에 있어서, A는 C_{1-4} 알킬이다.

[0238] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 A는 이들에 결합된 원자와 함께, 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.

[0239] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 A는 이들에 결합된 원자와 함께, 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된

링을 형성한다.

- [0240] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 A는 이들에 결합된 원자와 함께, 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0241] 일부 구체예들에 있어서, R^2 은 수소다.
- [0242] 일부 구체예들에 있어서, R^2 은 할로겐이다.
- [0243] 일부 구체예들에 있어서, R^2 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0244] 일부 구체예들에 있어서, R^2 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐이다.
- [0245] 일부 구체예들에 있어서, R^2 는 $NHCOR^{10}$ 이다.
- [0246] 일부 구체예들에 있어서, R^2 는 OR^{11} 이다.
- [0247] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0248] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0249] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0250] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 산소를 포함하는 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0251] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 황을 포함하는 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0252] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 질소를 포함하는 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0253] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 산소를 포함하는 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0254] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 황을 포함하는 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0255] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 질소를 포함하는 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0256] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 산소를 포함하는 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0257] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 황을 포함하는 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0258] 일부 구체예들에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들에 결합된 원자와 함께, 질소를 포함하는 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0259] 일부 구체예들에 있어서, R^3 은 수소다.

- [0260] 일부 구체예들에 있어서, R^3 은 할로겐이다.
- [0261] 일부 구체예들에 있어서, R^3 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0262] 일부 구체예들에 있어서, R^3 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐이다.
- [0263] 일부 구체예들에 있어서, R^2 및 R^3 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0264] 일부 구체예들에 있어서, R^2 및 R^3 은 이들에 결합된 원자와 함께, 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0265] 일부 구체예들에 있어서, R^2 및 R^3 은 이들에 결합된 원자와 함께, 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0266] 일부 구체예들에 있어서, R^4 는 수소다.
- [0267] 일부 구체예들에 있어서, R^4 는 할로겐이다.
- [0268] 일부 구체예들에 있어서, R^4 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0269] 일부 구체예들에 있어서, R^4 는 OR^{11} 이다.
- [0270] 일부 구체예들에 있어서, R^5 는 수소다.
- [0271] 일부 구체예들에 있어서, R^5 는 할로겐이다.
- [0272] 일부 구체예들에 있어서, R^5 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0273] 일부 구체예들에 있어서, R^5 는 OR^{11} 이다.
- [0274] 일부 구체예들에 있어서, R^6 은 수소다.
- [0275] 일부 구체예들에 있어서, R^6 은 할로겐이다.
- [0276] 일부 구체예들에 있어서, R^6 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0277] 일부 구체예들에 있어서, R^6 은 OR^{11} 이다.
- [0278] 일부 구체예들에 있어서, R^7 은 수소다.
- [0279] 일부 구체예들에 있어서, R^7 은 할로겐이다.
- [0280] 일부 구체예들에 있어서, R^7 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0281] 일부 구체예들에 있어서, R^7 은 OR^{11} 이다.
- [0282] 일부 구체예들에 있어서, R^8 은 수소다.
- [0283] 일부 구체예들에 있어서, R^8 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0284] 일부 구체예들에 있어서, R^8 은 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬이다.

- [0285] 일부 구체예들에 있어서, R^9 는 수소다.
- [0286] 일부 구체예들에 있어서, R^9 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0287] 일부 구체예들에 있어서, R^9 는 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬이다.
- [0288] 일부 구체예들에 있어서, R^{10} 은 수소다.
- [0289] 일부 구체예들에 있어서, R^{10} 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0290] 일부 구체예들에 있어서, R^{10} 은 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬이다.
- [0291] 일부 구체예들에 있어서, R^{11} 은 수소다.
- [0292] 일부 구체예들에 있어서, R^{11} 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0293] 일부 구체예들에 있어서, R^{11} 은 임의선택적으로 치환된 C3-C7 시클로알킬이다.
- [0294] 일부 구체예들에 있어서, X는 CH다.
- [0295] 일부 구체예들에 있어서, X는 S다.
- [0296] 일부 구체예들에 있어서, m는 0이다.
- [0297] 일부 구체예들에 있어서, m는 1이다.
- [0298] 일부 구체예들에 있어서, n은 0이다.
- [0299] 일부 구체예들에 있어서, n은 1이다.
- [0300] 일부 구체예들에 있어서, e는 0이다.
- [0301] 일부 구체예들에 있어서, e는 1이다.
- [0302] 일부 구체예들에 있어서, e는 2다.
- [0303] 일부 구체예들에 있어서, R^{12a} 는 수소다.
- [0304] 일부 구체예들에 있어서, R^{12a} 는 할로겐이다.
- [0305] 일부 구체예들에 있어서, R^{12a} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0306] 일부 구체예들에 있어서, R^{12b} 는 수소다.
- [0307] 일부 구체예들에 있어서, R^{12b} 는 할로겐이다.
- [0308] 일부 구체예들에 있어서, R^{12b} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0309] 일부 구체예들에 있어서, R^{12c} 는 수소다.
- [0310] 일부 구체예들에 있어서, R^{12c} 는 할로겐이다.
- [0311] 일부 구체예들에 있어서, R^{12c} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0312] 일부 구체예들에 있어서, R^{12d} 는 수소다.
- [0313] 일부 구체예들에 있어서, R^{12d} 는 할로겐이다.

- [0314] 일부 구체예들에 있어서, R^{12d} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0315] 일부 구체예들에 있어서, R^{13} 은 수소다.
- [0316] 일부 구체예들에 있어서, R^{13} 은 할로겐이다.
- [0317] 일부 구체예들에 있어서, R^{13} 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0318] 일부 구체예들에 있어서, R^{13} 은 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐이다.
- [0319] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 는 수소다.
- [0320] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 는 할로겐이다.
- [0321] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0322] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알케닐이다.
- [0323] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0324] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0325] 일부 구체예들에 있어서, R^{14} 및 R^{13} 은 이들에 결합된 원자와 함께, 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0326] 일부 구체예들에 있어서, M은 산소다.
- [0327] 일부 구체예들에 있어서, M은 황이다.
- [0328] 일부 구체예들에 있어서, M은 NH다.
- [0329] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 는 수소다.
- [0330] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 는 할로겐이다.
- [0331] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0332] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 는 임의선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이다.
- [0333] 일부 구체예들에 있어서, R^{15b} 는 수소다.
- [0334] 일부 구체예들에 있어서, R^{15b} 는 할로겐이다.
- [0335] 일부 구체예들에 있어서, R^{15b} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0336] 일부 구체예들에 있어서, R^{15b} 는 임의선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이다.
- [0337] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 및 R^{15b} 는 이들에 결합된 원자와 함께, 5개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0338] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 및 R^{15b} 는 이들에 결합된 원자와 함께, 6개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.

- [0339] 일부 구체예들에 있어서, R^{15a} 및 R^{15b} 는 이들에 결합된 원자와 함께, 7개의 링 원자를 보유한 임의선택적으로 치환된 링을 형성한다.
- [0340] 일부 구체예들에 있어서, Y는 CH_2 다.
- [0341] 일부 구체예들에 있어서, Y는 산소다.
- [0342] 일부 구체예들에 있어서, Z는 CH_2 다.
- [0343] 일부 구체예들에 있어서, Z는 산소다.
- [0344] 일부 구체예들에 있어서, p는 0이다.
- [0345] 일부 구체예들에 있어서, p는 1이다.
- [0346] 일부 구체예들에 있어서, r은 0이다.
- [0347] 일부 구체예들에 있어서, r은 1이다.
- [0348] 일부 구체예들에 있어서, R^{16a} 는 수소다.
- [0349] 일부 구체예들에 있어서, R^{16a} 는 할로젠이다.
- [0350] 일부 구체예들에 있어서, R^{16a} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0351] 일부 구체예들에 있어서, R^{16a} 는 OR^{11} 이다.
- [0352] 일부 구체예들에 있어서, R^{16b} 는 수소다.
- [0353] 일부 구체예들에 있어서, R^{16b} 는 할로젠이다.
- [0354] 일부 구체예들에 있어서, R^{16b} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0355] 일부 구체예들에 있어서, R^{16b} 는 OR^{11} 이다.
- [0356] 일부 구체예들에 있어서, R^{16c} 는 수소다.
- [0357] 일부 구체예들에 있어서, R^{16c} 는 할로젠이다.
- [0358] 일부 구체예들에 있어서, R^{16c} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0359] 일부 구체예들에 있어서, R^{16c} 는 OR^{11} 이다.
- [0360] 일부 구체예들에 있어서, R^{16d} 는 수소다.
- [0361] 일부 구체예들에 있어서, R^{16d} 는 할로젠이다.
- [0362] 일부 구체예들에 있어서, R^{16d} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.
- [0363] 일부 구체예들에 있어서, R^{16d} 는 OR^{11} 이다.
- [0364] 일부 구체예들에 있어서, R^{17a} 는 수소다.
- [0365] 일부 구체예들에 있어서, R^{17a} 는 할로젠이다.
- [0366] 일부 구체예들에 있어서, R^{17a} 는 임의선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

- [0367] 일부 구체예들에 있어서, R^{17a}는 OR¹¹이다.
- [0368] 일부 구체예들에 있어서, R^{17b}는 수소다.
- [0369] 일부 구체예들에 있어서, R^{17b}는 할로겐이다.
- [0370] 일부 구체예들에 있어서, R^{17b}는 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다.
- [0371] 일부 구체예들에 있어서, R^{17b}는 OR¹¹이다.
- [0372] 일부 구체예들에 있어서, R^{17c}는 수소다.
- [0373] 일부 구체예들에 있어서, R^{17c}는 할로겐이다.
- [0374] 일부 구체예들에 있어서, R^{17c}는 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다.
- [0375] 일부 구체예들에 있어서, R^{17c}는 OR¹¹이다.
- [0376] 일부 구체예들에 있어서, R^{17d}는 수소이다.
- [0377] 일부 구체예들에 있어서, R^{17d}는 할로겐이다.
- [0378] 일부 구체예들에 있어서, R^{17d}는 임의선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이다.
- [0379] 일부 구체예들에 있어서, R^{17d}는 OR¹¹이다.
- [0380] 본 발명의 목적을 위하여, 라셉체 화학식에 의해 나타난 화합물은 화학식을 보유하는 2개의 거울상체 또는 이의 혼합물에 대응하며, 또는 제 2 키랄 중심이 존재할 경우, 모든 부분입체이성질체에 대응할 것이다.
- [0381] 예시적인 구체예들은 다음의 것들로 구성된 군에서 선택된 화합물들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다:
- [0382] 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 (4-히드록시-페닐)-아미드;
- [0383] 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 페닐아미드;
- [0384] 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드;
- [0385] 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[c]티오펜-1-카르복실산 (3-메톡시-페닐)-아미드;
- [0386] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드;
- [0387] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0388] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 페닐아미드;
- [0389] N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- [0390] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드;
- [0391] 벤조[b]티오펜-3-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0392] N-(3-클로로-페닐)-2,3-디플루오로-벤자미드;
- [0393] 2-클로로-N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- [0394] 2,3-디클로로-N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- [0395] N-(3-클로로-페닐)-2,6-디플루오로-벤자미드;
- [0396] 2,6-디클로로-N-(3-클로로-페닐)-벤자미드;
- [0397] N-(3-클로로-페닐)-2-플루오로-벤자미드;

- [0398] 나프탈렌-1-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0399] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0400] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,5-디클로로-페닐)-아미드;
- [0401] 나프탈렌-2-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0402] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0403] 나프탈렌-2-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드;
- [0404] 벤조[1,3]디옥솔-4-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0405] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-플루오로-페닐)-아미드;
- [0406] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-플루오로-페닐)-아미드;
- [0407] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-트리플루오로메톡시-페닐)-아미드;
- [0408] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2-플루오로-페닐)-아미드;
- [0409] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-브로모-2-플루오로-페닐)-아미드;
- [0410] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0411] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0412] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0413] 2,3-디클로로-N-(3,4-디플루오로-페닐)-벤자미드;
- [0414] 2,3-디클로로-N-(2,4-디플루오로-페닐)-벤자미드;
- [0415] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디클로로-페닐)-아미드;
- [0416] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
- [0417] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-클로로-2-플루오로-페닐)-아미드;
- [0418] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
- [0419] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,3,4-트리플루오로-페닐)-아미드;
- [0420] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,4,6-트리플루오로-페닐)-아미드;
- [0421] 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-클로로-3-플루오로-페닐)-아미드;
- [0422] 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드;
- [0423] 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0424] 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
- [0425] 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (4-클로로-3-플루오로-페닐)-아미드;
- [0426] 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드;
- [0427] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드;
- [0428] 2-(3-클로로페닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온;
- [0429] N-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드;
- [0430] 5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드;
- [0431] N-(3,4-디플루오로벤질)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드;
- [0432] N-(3-펜옥시페닐)-1-나프타미드;
- [0433] N-(3,4-디플루오로페닐)-1-나프타미드;

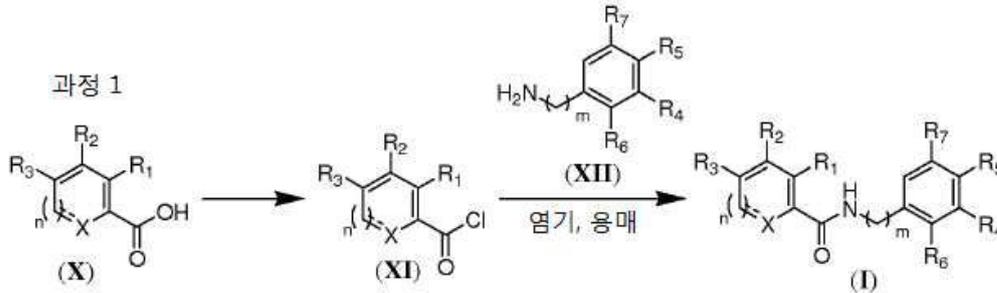
- [0434] N-(3-요오도페닐)-1-나프타미드;
- [0435] N-(4-펜옥시페닐)-2,3-디히드로티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복사미드;
- [0436] 2-클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드;
- [0437] N-(3-클로로페닐)-2-플루오로벤자미드
- [0438] N-(3-클로로페닐)-2,6-디플루오로벤자미드;
- [0439] 2,6-디클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드;
- [0440] N-(3-클로로페닐)-1-나프타미드;
- [0441] N-(3-클로로페닐)-2-나프타미드;
- [0442] 2,3-디클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드;
- [0443] N-(3-클로로페닐)-2,3-디플루오로벤자미드;
- [0444] N-(3-클로로페닐)-2,3-디메톡시벤자미드;
- [0445] N-(3-클로로페닐)벤자미드;
- [0446] N-(3-클로로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4] 디옥신-5-카르복사미드;
- [0447] 그리고 약제학적으로 수용가능한 염들, 용매화합물, 전구약물 및 이들의 복합물들.
- [0448] 본 명세서에서 제공된 모든 구체예들에 있어서, 적절한 임의선택적 치환기의 예들로 청구된 발명의 범위를 제한 시키려는 의도는 아니다. 본 발명의 화합물들은 본 명세서에서 제공된 임의의 치환기, 또는 치환기의 조합을 포함할 수 있다.
- [0449] 본 교시 화합물들은 본 명세서에서 제시된 과정에 따라, 시판되는 이용가능한 출발 물질들, 문헌에 공지된 화합물들, 또는 용이하게 준비된 중간생성물들로부터 표준 합성 방법들 또는 당업자에 공지된 과정에 의해 만들어질 수 있다. 표준 합성 방법들과 유기 분자들을 제조하는 과정 및 기능기 변환 및 조작용을 위한 과정은 관련 과학 문헌 또는 당분야의 표준 교과서로부터 용이하게 구할 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 과정 조건(가령, 반응 온도, 시간, 반응물들의 몰 비율, 용매, 압력 등)이 제공되면, 다른 과정 조건들 또한 다른 언급이 없는 한 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 최적의 반응 조건들은 이용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 변화될 수 있지만, 이러한 조건들은 통상적인 최적화 과정에 의해 당업자가 결정할 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는 제시된 합성 단계의 특징 및 순서는 본 명세서에서 설명된 화합물의 합성을 최적화시키는 목적으로 변화될 수 있음을 인지할 것이다.
- [0450] 본 명세서에서 설명된 과정들은 당분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 산물 형성은 분광학적 수단, 이를 테면 핵 자기 공명 분광법 (가령, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법 (가령, UV-가시광선), 질량 분석법에 의해, 또는 크로마토그래피 이를 테면 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 기체 크로마토그래피 (GC), 겔-침투 크로마토그래피 (GPC), 또는 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0451] 화합물들의 제법은 다양한 화학기들의 보호 및 탈보호와 관련될 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요 그리고 적절한 보호기의 선택은 당업자가 용이하게 결정할 수 있다. 보호기 화학은 예를 들면, Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)에서 찾아볼 수 있으며, 이의 전체 명세서는 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참고자료에 편입된다.
- [0452] 본 명세서에서 언급된 반응 또는 과정은 유기 합성 분야에 당업자가 용이하게 선택할 수 있는 적절한 용매하에서 실행될 수 있다. 적합한 용매는 일반적으로 반응이 실행되는 온도, 가령, 용매가 어는 온도에서부터 용매가 끓는 온도 범위까지의 온도에서 반응물질, 중간생성물, 그리고/또는 산물과 실질적으로 반응하지 않는다. 주어진 반응은 한 가지 용매 또는 한 가지 이상의 용매 혼합물에서 실시될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계를 위한 적절한 용매가 선택될 수 있다.
- [0453] 이들 교시된 화합물들은 유기 화학에서 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다. 이들 교시된 화합물의 제법에 이용된 시약들은 시판되는 것이거나 또는 문헌에서 설명된 표준 과정에 의해 준비될 수 있다. 예를 들면, 본

발명의 화합물들은 전반적인 합성 계획에서 설명된 방법에 따라 준비될 수 있다:

[0454] **화합물 제조를 위한 전반적인 합성 계획**

[0455] 본 발명의 화합물의 제법에 이용된 시약들은 시판되는 것이거나 또는 문헌에서 설명된 표준 과정에 의해 준비될 수 있다. 본 발명에 따라, 이 속(genus)의 화합물들은 다음의 반응 계획에 따라 만들어질 수 있다.

[0456] 본 발명의 공정의 제 1 측면은 화학식 (I)을 보유한 벤자미드를 제조하는 과정과 관련된다. 화학식 (I)의 화합물들은 과정 1에서 제시된 공정에 따라 제조될 수 있다.



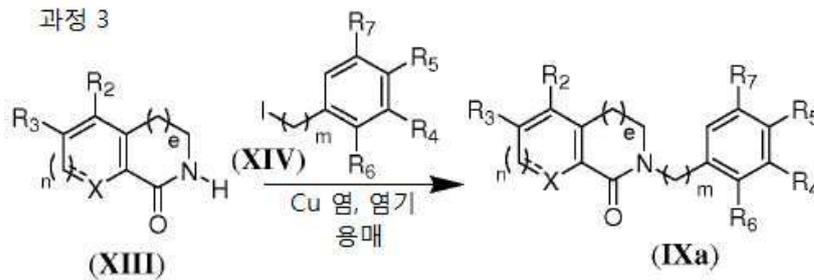
[0457]

[0458] 따라서, 공지의 화합물 또는 공지의 방법에 따라 준비된 공지의 화합물, 화학식 (X)의 적절하게 치환된 화합물은 임의선택적으로 유기 용매 존재하에, 이를 테면 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 테트라히드론푸란, 1,4-디옥산, 디메틸 포름아미드, 그리고 이와 유사한 것들하에, 티오닐 클로라이드와 반응하여 화학식 (XI)의 화합물을 제공한다. 대안으로, 화학식 (X)의 화합물은 임의선택적으로 디메틸 포름아미드 존재하에, 임의선택적으로 유기용매 이를 테면 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 테트라히드론푸란, 1,4-디옥산, 디메틸 포름아미드, 그리고 이와 유사한 것들에서 옥살일 클로라이드와 반응하여 화학식 (XI)의 화합물을 제공한다. 그 다음 공지의 화합물 또는 공지된 방법에 의해 만들어진 화합물, 화학식 (XI)의 화합물은 임의선택적으로 염기, 이를 테면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 그리고 이와 유사한 것들 존재하에, 임의선택적으로 4-N,N-디메틸아미노피리딘 존재하에, 유기용매, 이를 테면 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 테트라히드론푸란, 1,4-디옥산, 디메틸 포름아미드, 그리고 이와 유사한 것들에서 화학식 (XII)의 화합물과 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[0459]

[0460] 대안으로, 공지의 화합물 또는 공지된 방법에 의해 만들어진 화합물, 화학식 (X)의 적절하게 치환된 화합물은 결합 물질, 이를 테면 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로니움-헥사플루오로-포스페이트, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로니움 헥사플루오로포스페이트, 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포니움 헥사플루오로포스페이트, 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포니움 헥사플루오로포스페이트, 그리고 이와 유사한 것들의 존재하에, 유기 용매, 이를 테면 테트라히드론푸란, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 메탄올, 에탄올, 그리고 이와 유사한 것들에서, 임의선택적으로 염기, 이를 테면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 그리고 이와 유사한 것들 존재하에서, 임의선택적으로 4-N,N-디메틸아미노피리딘 존재하에서, 공지의 화합물 또는 공지된 방법에 의해 만들어진 화합물, 화학식 (XII)의 화합물과 반응하여 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[0461] 본 발명은 화학식 (IXa)의 화합물을 제조하는 과정에 더 관련된다.



[0462]

[0463] 그 다음 공지의 화합물 또는 공지된 방법에 의해 만들어진 화합물, 화학식 (XIII)의 화합물은 구리 염, 이를 테면 CuI, CuBr, CuCl, Cu₂SO₄, 그리고 이와 유사한 것들 존재하에서, 염기, 이를 테면 K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, NaOH, KOH, LiOH, 그리고 이와 유사한 것들 존재하에서, 임의선택적으로 촉매 이를 테면 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 탄소 담지 팔라듐(palladium on carbon), 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II), 그리고 이와 유사한 것들 존재하에, 유기 용매 이를 테면 디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 메탄올, 에탄올, 메틸렌 클로라이드, 디클로로 에탄, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 그리고 이와 유사한 것들 존재하에 화학식 (XIV)의 화합물과 반응하여 화학식 (IXa)의 화합물을 제공한다.

[0464]

실시예들

[0465]

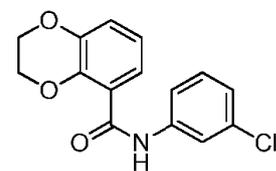
하기 실시예들은 명세서의 대표적인 화합물들을 준비하는 방법을 제공한다. 당업자는 추가적인 본 발명의 화합물들을 제조하기 위하여 당업자들에게 공지된 적절한 시약들, 출발 물질들 그리고 정제 방법을 어떻게 대체하는지 인지할 것이다.

[0466]

¹H NMR 스펙트럼은 300 MHz INOVA VARIAN 분광계에서 기록되었다. 화학 변위값은 ppm으로 제공되며, TMS (테트라메틸실란)에 대한 내부 표준으로 삼는다. 피크 패턴은 다음과 같이 나타낸다: s, 일중향(singlet); d, 이중향(doublet); t, 삼중향(triplet); q, 사중향(quadruplet); m, 다중향(multiplet) 및 dd, 이중향의 이중향(doublet of doublets). 결합 상수(coupling constants (*J*))는 헤르츠(Hz)로 나타낸다. 질량 스펙트럼은 1200 Aligent LC-MS 분광계 (ES-API, Positive)에서 얻었다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 100-200 메쉬에서 실행되었고, 용리액은 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물, 또는 메탄올과 에틸 아세테이트의 혼합물이다. 모든 테스트된 화합물들은 최소한 95%의 순도를 보유한다. 분석용 HPLC는 Agilent, ZORBAX SB-C18 컬럼 및 UV 탐지(210 nm)가 구비된 Agilent 1100 HPLC 장비에서 실행되었다.

[0467]

실시예 1: 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드의 합성:



[0468]

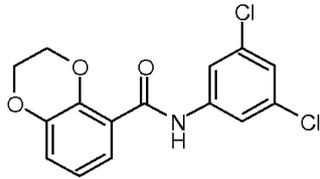
[0469]

바이알 (20 mL) 안에 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (102.5 mg, 0.57 mmol), 3-클로로아닐린 (72.6 mg, 0.57 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 (EDCI) (142.1 mg, 0.74 mmol), 히드록시벤조트리아졸 (HOBT) (100 mg, 0.74 mmol) 및 메틸렌 클로라이드 (2 mL)을 채워넣었다. 상기 혼합물은 25 °C에서 5분간 교반되었고, 이어서 트리에틸 아민 (0.16 mL, 1.14 mmol)이 추가되었다. 상기 혼합물은 25 °C에서 하룻밤 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되었고, HCl (2N)을 이용하여 2회 세척되었고, 포화된 NaHCO₃, 그리고 염수로 세척되었다. 유기 상은 농축되었고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 (24 g)에서 정제되었으며, 1 : 9 내지 3 : 7의 에틸 아세테이트와 헥산 구배를 이용하여 용리되어, 백색 고체의 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드가 제공되었다 (107.7 mg, 65%). ¹H NMR (300 MHz, CDC13): δ 9.45 (폭(broad) s, 1H, NH), 7.74 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H),

7.47 (ddd, $J = 8.2, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 3H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H); $C_{15}H_{12}ClNO_3$ 에 대한 계산치 289.05; 관측된 MS (ESI) (m/z) 290.1(M + 1)⁺.

[0470]

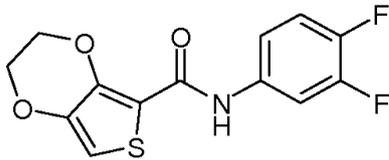
다음 화합물들은 N-(3-클로로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드의 합성 과정에 따라 준비될 수 있다. 당업자는 본 명세서에서 제공되는 화합물들을 제조하기 위하여 당업자들에게 공지된 적절한 시약들, 출발 물질들 그리고 정제 방법을 어떻게 대체하는지 인지할 것이다.



[0471]

[0472]

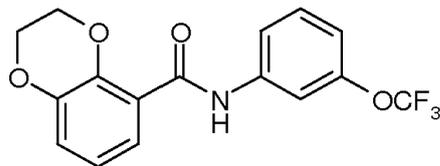
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,5-디클로로-페닐)-아미드: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.47 (폭 s, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz 1H), 7.57 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06-6.89 (m, 3H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H); $C_{15}H_{11}Cl_2NO_3$ 에 대한 계산치, 323.01; 관측된 MS (ESI) (m/z) 324.0(M + 1)⁺.



[0473]

[0474]

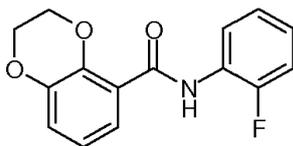
2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (폭 s, 1H), 7.70 (ddd, $J = 12.3, 7.2, 2.4$ Hz 1H), 7.22-7.05 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H); $C_{13}H_6F_2NO_3S$ 에 대한 계산치, 297.03; 관측된 MS (ESI) (m/z) 298.1(M + 1)⁺.



[0475]

[0476]

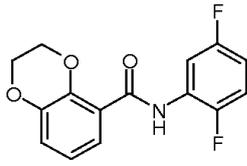
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-트리플루오로메톡시-페닐)-아미드: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.16 (폭 s, 1H), 8.66 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz 1H), 7.78 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.33-4.27 (m, 2H); $C_{16}H_{12}F_3NO_4$ 에 대한 계산치, 339.07; 관측된 MS (ESI) (m/z) 340.1(M + 1)⁺.



[0477]

[0478]

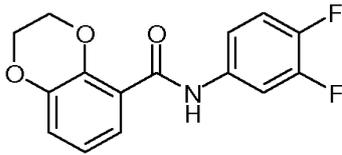
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2-플루오로-페닐)-아미드: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (폭 s, 1H), 8.50 (td, $J = 8.2, 1.8$ Hz 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.15-6.88 (m, 5H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 2H); $C_{15}H_{12}FNO_3$ 에 대한 계산치, 273.08; 관측된 MS (ESI) (m/z) 274.1(M + 1)⁺.



[0479]

[0480]

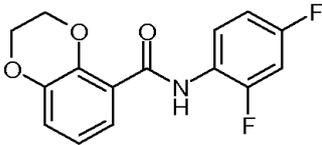
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,5-디플루오로-페닐)-아미드: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.97 (폭 s, 1H), 8.36 (ddd, $J = 10.2, 6.2, 3.2$ Hz 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.04-6.90 (m, 3H), 6.71-6.61 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 291.07; 관측된 MS (ESI) (m/z) 292.2(M + 1) $^+$.



[0481]

[0482]

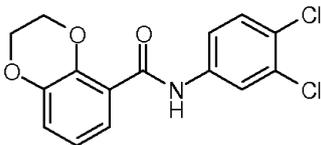
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.40 (폭 s, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 12.4, 7.3, 2.6$ Hz 1H), 7.18-6.88 (m, 4H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 291.07; MS (ESI) (m/z) 관측된 292.1(M + 1) $^+$.



[0483]

[0484]

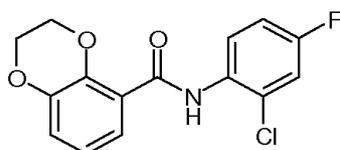
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,4-디플루오로-페닐)-아미드: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.84 (폭 s, 1H), 8.46 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 5.9$ Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.03-6.89 (m, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 291.07; 관측된 MS (ESI) (m/z) 292.1(M + 1) $^+$.



[0485]

[0486]

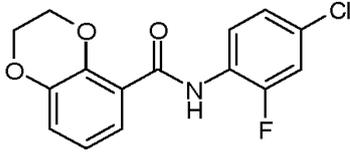
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3,4-디클로로-페닐)-아미드: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.44 (폭 s, 1H), 7.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 323.01; 관측된 MS (ESI) (m/z) 324.1(M + 1) $^+$.



[0487]

[0488]

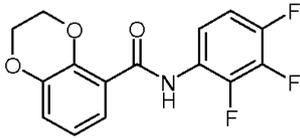
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.13 (폭 s, 1H), 8.58 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.04-6.88 (m, 3H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_3$ 에 대한 계산치, 307.04; 관측된 MS (ESI) (m/z) 308.1(M + 1) $^+$.



[0489]

[0490]

2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-클로로-2-플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.88 (폭 s, 1H), 8.48 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_3$ 에 대한 계산치, 307.04; 관측된 MS (ESI) (m/z) 308.1(M + 1) $^+$.



[0491]

[0492]

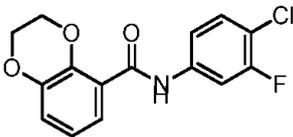
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (2,3,4-트리플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.83 (폭 s, 1H), 8.26-8.15 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.05-6.86 (m, 3H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 309.06; 관측된 MS (ESI) (m/z) 310.1(M + 1) $^+$.



[0493]

[0494]

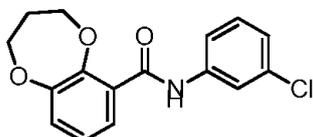
N-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (폭 s, 1H), 7.79-7.68 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 1H), 6.76-6.60 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.33-4.23 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 309.06; 관측된 MS (ESI) (m/z) 310.2 (M + 1) $^+$.



[0495]

[0496]

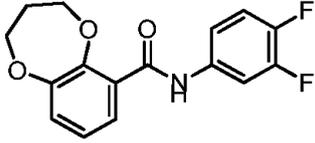
2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (4-클로로-3-플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.50 (폭 s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.04-6.89 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H); $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_3$ 에 대한 계산치, 307.04; 관측된 MS (ESI) (m/z) 308.1(M + 1) $^+$.



[0497]

[0498]

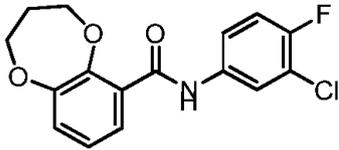
3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (폭 s, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.2, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H); $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ 에 대한 계산치, 303.07; 관측된 MS (ESI) (m/z) $304.1(\text{M} + 1)^+$.



[0499]

[0500]

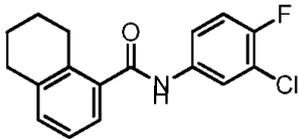
3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (폭 s, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 12.3, 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.25-7.05 (m, 4H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 305.09; 관측된 MS (ESI) (m/z) $306.1(\text{M} + 1)^+$.



[0501]

[0502]

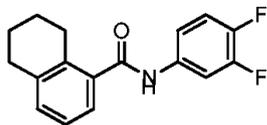
3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.81 (폭 s, 1H), 7.80 (ddd, $J = 14.6, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 8.8, 4.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_3$ 에 대한 계산치, 321.06; 관측된 MS (ESI) (m/z) $322.1(\text{M} + 1)^+$.



[0503]

[0504]

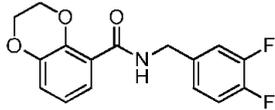
5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -MeOD): δ 7.80-7.72 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.20-7.02 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H); $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$ 에 대한 계산치, 303.08; 관측된 MS (ESI) (m/z) $304.1(\text{M} + 1)^+$.



[0505]

[0506]

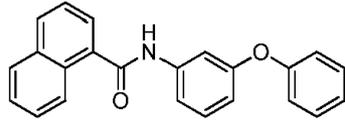
5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-1-카르복실산 (3,4-디플루오로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -MeOD): δ 7.72-7.62 (m, 1H), 7.40 (폭 s, 1H), 7.20-6.98 (m, 5H), 7.20-7.02 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H); $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$ 에 대한 계산치, 287.11; 관측된 MS (ESI) (m/z) $288.2(\text{M} + 1)^+$.



[0507]

[0508]

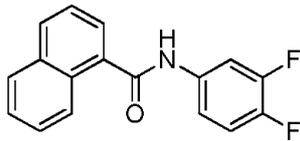
N-(3,4-디플루오로벤질)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-카르복사미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (폭 s, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.16-7.84 (m, 5H), 4.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3$ 에 대한 계산치, 305.09; 관측된 MS (ESI) (m/z) 306.2 (M + 1) $^+$.



[0509]

[0510]

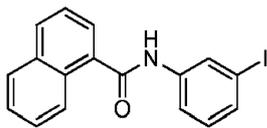
N-(3-펜옥시페닐)-1-나프타미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.80-6.83 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.63 (bs, 1H), 7.72 (dd, $J = 0.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 에 대한 계산치, 339.13; 관측된 MS (ESI) (m/z) 340 (M + 1) $^+$.



[0511]

[0512]

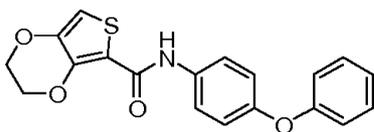
N-(3,4-디플루오로페닐)-1-나프타미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.14-7.21 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H). $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}$ 에 대한 계산치, 283.08; 관측된 MS (ESI) (m/z) 284 (M + 1) $^+$.



[0513]

[0514]

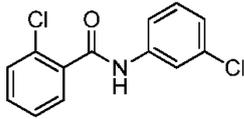
N-(3-요오도페닐)-1-나프타미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ d 7.09-7.14 (m, 1H), 7.48-7.61 (m, 4H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 0.9, 7.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H). $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{INO}$, 373.00에 대한 계산치; 관측된 MS (ESI) (m/z) 374 (M + 1) $^+$.



[0515]

[0516]

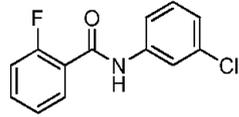
N-(4-펜옥시페닐)-2,3-디히드로티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복사미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.26-4.29 (m, 2H), 4.43-4.46 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 5H), 8.55 (s, 1H). $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치, 353.07; 관측된 MS (ESI) (m/z) 354 (M + 1) $^+$.



[0517]

[0518]

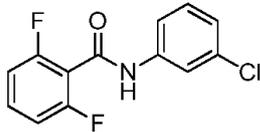
2-클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.57-7.39 (m, 5H), 7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H); MS (ES) m/z : 266.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$ 에 대한 계산치, 265.01.



[0519]

[0520]

N-(3-클로로페닐)-2-플루오로벤자미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.36-7.14 (m, 4H); MS (ES) m/z : 250.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFNO}$ 에 대한 계산치, 249.04.



[0521]

[0522]

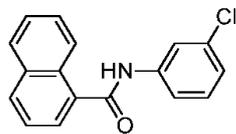
N-(3-클로로페닐)-2,6-디플루오로벤자미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 3H); MS (ES) m/z : 268.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}$ 에 대한 계산치, 267.03.



[0523]

[0524]

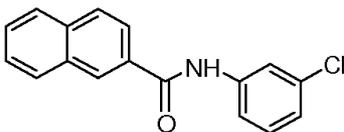
2,6-디클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H); MS (ES) m/z : 300.0 ($\text{M} + \text{H}^+$), $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$ 에 대한 계산치, 298.97.



[0525]

[0526]

N-(3-클로로페닐)-1-나프타미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.23-8.20 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H); MS (ES) m/z : 282.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ 에 대한 계산치, 281.06.

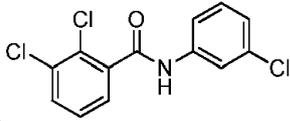


[0527]

[0528]

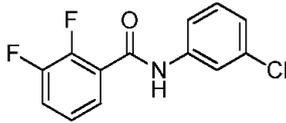
N-(3-클로로페닐)-2-나프타미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 5H), 7.67-7.59

(m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H); MS (ES) m/z: 282.1 (M+ H⁺), C₁₇H₁₂ClNO에 대한 계산치, 281.06.



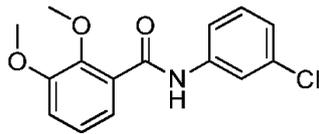
[0529]

2,3-디클로로-N-(3-클로로페닐)벤자미드: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.55-7.31 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 1H); MS (ES) m/z: 300.0 (M+ H⁺), C₁₃H₈Cl₃NO에 대한 계산치, 298.97.



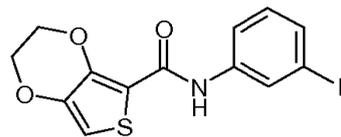
[0531]

N-(3-클로로페닐)-2,3-디플루오로벤자미드: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.57-7.28 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 1H); MS (ES) m/z: 268.1 (M+ H⁺), C₁₃H₈ClF₂NO에 대한 계산치, 267.03.



[0533]

N-(3-클로로페닐)-2,3-디메톡시벤자미드: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.00 (bs, 1H), 7.76 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); MS (ES) m/z: 292.1 (M+ H⁺), C₁₅H₁₄ClNO₃에 대한 계산치, 291.07.

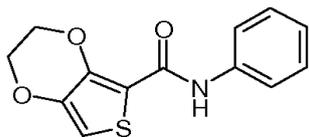


[0535]

실시예 2: 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드의 합성: 바이알 (20 mL) 안에 2,3-디히드로티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (198.0 mg, 1.06 mmol), 3-요오도아닐린 (233.0 mg, 1.06 mmol), 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로니움-헥사플루오로-포스페이트 (HBTU) (804.0 mg, 2.12 mmol), 트리에틸아민 (0.45 mL, 3.18 mmol) 및 DMF (2 mL)을 채워넣었다. 상기 혼합물은 25 °C에서 하룻밤 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되었고, HCl (2N)을 이용하여 2회 세척되었고, 포화된 NaHCO₃, 그리고 염수로 세척되었다. 유기 상은 농축되었고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 (24 g)에서 정제되었으며, 1 : 9 내지 3 : 7의 에틸 아세테이트와 헥산 구배를 이용하여 용리되어, 백색 고체의 상기 화합물 (51.3 mg, 12%)이 제공되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (폭 s, 1H, NH), 7.90-7.75 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 1H), 7.00-6.8 (m, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H); C₁₃H₁₀INO₃S에 대한 계산치, 386.94; 관측된 MS (ESI) (m/z) 388.0 (M + 1)⁺.

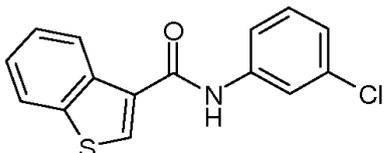
[0537]

다음 화합물들은 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-요오도-페닐)-아미드의 합성 과정에 따라 준비될 수 있다. 당업자는 본 명세서에서 제공되는 화합물들을 제조하기 위하여 당업자들에게 공지된 적절한 시약들, 출발 물질들 그리고 정제 방법을 어떻게 대체하는지 인지할 것이다.



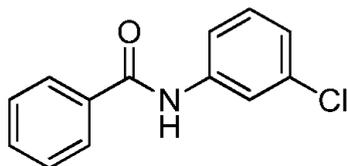
[0538]

[0539] 2,3-디히드로-티에노[3,4-b][1,4]디옥신-5-카르복실산 페닐아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (폭 s, 1H, NH), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 1H), 6.70-6.53 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H); $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치, 261.05; 관측된 MS (ESI) (m/z) 262.1 ($M + 1$) $^+$.



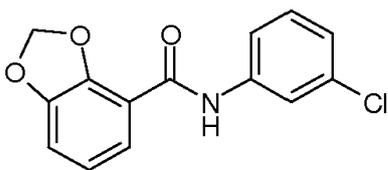
[0540]

[0541] 벤조[b]티오펜-3-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 8.2$ Hz 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (폭 s, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNOS}$ 에 대한 계산치, 287.02; 관측된 MS (ESI) (m/z) 288.1($M + 1$) $^+$.



[0542]

[0543] N-(3-클로로페닐)벤자미드: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 8.2$ Hz 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (폭 s, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNOS}$ 에 대한 계산치, 287.02; 관측된 MS (ESI) (m/z) 288.1($M + 1$) $^+$.

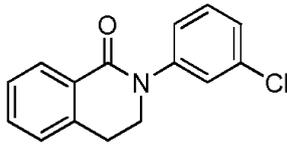


[0544]

[0545] **실시예 3:** 벤조[1,3]디옥솔-4-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드의 합성: 벤조[d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 (112.5 mg, 0.68 mmol)은 2시간 동안 티오닐 클로라이드 (4 mL)에서 재환류시키고, 그 다음 농축시켰다. 잔류물은 건(dry) 메틸렌 클로라이드 (3 mL)에 재용해시키고, 농축시켰다. 이 과정은 3회 반복되었다. 생성된 맑은 오일은 그 다음 건 메틸렌 클로라이드 (2 mL)에 용해시키고, 3-클로로아닐린 (130 mg, 1.02 mmol), 트리에틸아민 (0.48 mL, 3.4 mmol)의 메틸렌 클로라이드 (6 mL) 용액에 0 °C에서 점적되었다. 그 다음 상기 혼합물은 25 °C에서 2 시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 HCl(2N)을 이용하여 2회 세척되었고, 포화된 NaHCO_3 , 그리고 염수로 세척되었다. 유기 상은 농축되었고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 (24 g)에서 정제되었으며, 1 : 9 내지 3 : 7의 에틸 아세테이트와 헥산 구배를 이용하여 용리되어, 벤조[1,3]디옥솔-4-카르복실산 (3-클로로-페닐)-아미드(80.0 mg, 43%)가 제공되었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (폭 s, 1H), 7.71 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.2, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.11 (s, 2H); $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ 에 대한 계산치, 275.03; MS (ESI)

(m/z) 관측된 276.1 (M + 1)⁺.

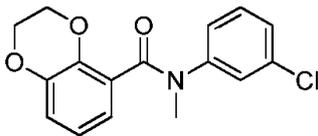
[0546] **실시예 4:** 2-(3-클로로페닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성:



[0547]

[0548] 압력 튜브에 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (150 mg, 1.0 mmol), 1-클로로-3-요오도벤젠 (0.25 mL, 2.0 mmol), CuI (38.1 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃ (152 mg, 1.1 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)을 채워넣었다. 상기 혼합물은 80 °C에서 24 시간 교반되었으며, 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석시키고, HCl (2N), NH₃ (10%)로 2회 세척되고, 그리고 염수로 세척되었다. 유기 상은 농축되었고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 (24 g)에서 정제되었으며, 1 : 9 내지 3 : 7의 에틸 아세테이트와 헥산 구배를 이용하여 용리되어, 백색 고체의 2-(3-클로로페닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 화합물 (200 mg, 76%)이 제공되었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11-8.06 (m, 1H), 7.45-7.12 (m, 7H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H); C₁₃H₁₂ClNO에 대한 계산치, 257.06; 관측된 MS (ESI) (m/z) 258.1 (M + 1)⁺.

[0549] **실시예 5:** 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-메틸-아미드의 합성:



[0550]

[0551] N-(3-클로로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4] 디옥신-5-카르복사미드 (90.8 mg, 0.31 mmol)은 테트라히드로퓨란 (5 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 그리고 리튬 비스(트리메틸실일)아미드 (1M in 테트라히드로퓨란, 0.47 ml, 0.47 mmol, 1.5 eq.)로 처리되었다. 상기 혼합물은 이 온도에서 10분간 교반되었고, 요오도메탄 (0.04 ml, 0.62 mmol, 2 eq.)이 추가되었다. 1시간 후, 상기 혼합물은 농축되었고, 에틸 아세테이트 : 헥산 (3 : 7)과 함께 예비 박층 크로마토그래피 플레이트에서 정제되었다. 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-5-카르복실산 (3-클로로-페닐)-메틸-아미드는 백색 고체로 단리되었다 (89 mg, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14-6.96 (m, 3H), 6.84 (bs, 1H), 6.78-6.60 (m, 3H), 4.00 (bs, 4H), 3.37 (s, 3H); C₁₆H₁₄ClNO₃에 대한 계산치, 303.07; 관측된 MS (ESI) (m/z) 304.1(M + 1)⁺.

[0552] **제형(FORMULATIONS)**

[0553] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 프레게눔 RNA 포집화 저해제들을 포함하는 조성물 또는 제형에 관계한다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염 및 관련된 상태의 치료에 유용한 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 기능화된 벤자미드 유도체들 및 이의 염들과, 하나 또는 그 이상의 부형제들을 포함한다.

[0554] 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "부형제(excipient)" 및 "운반체(carrier)"는 본 명세서에서 호환되며, 전문 용어들은 본 명세서에서 안전하고 효과적인 약학 조성물의 제형화에 이용되는 "성분들"로 정의된다.

[0555] 제형을 만드는 자는 부형제들은 안전하고, 안정적인 그리고 기능을 하는 약학물질을 운반하는데 주요 이용되며, 운반을 위한 전반적인 비이클의 일부분으로 작용할 뿐만 아니라 활성 성분을 제공받는 자에 의해 효과적인 흡수를 위한 수단으로써 기능도 한다는 것을 인지할 것이다. 부형제는 비활성 충전제와 같은 단순하고 직접적인 역할을 하거나, 본 명세서에서 이용된 부형제는 pH 안정화 체계의 일부가 되거나, 활성 성분들이 위에 확실하게 운반되도록 코팅이 될 수 있다. 제형을 만드는 자는 본 발명의 화합물들이 개선된 세포 효능, 약동학적 성질 뿐만 아니라 개선된 구강 생물이용성을 가지는 장점을 또한 얻을 수 있다.

[0556] 본 교시는 또한 본 명세서에서 설명된 최소한 한 개의 화합물과 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 수용가능한 운반체, 부형제들, 또는 희석제들이 포함된 약학 조성물을 제공한다. 이러한 운반체들의 예는 당분야의 업자들에게 잘 공지되어 있으며, 이를 테면, 수용가능한 약제학적 과정에 따라 준비될 수 있는데, 예를 들면,

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)에서 설명된 과정에 따라 준비될 수 있고, 이의 전체 내용은 모든 목적을 위하여 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "약제학적으로 수용가능한"이란 독성학적 전망에서 약학 적용에 사용가능하고, 활성 성분과 불리하게 반응하지 않는 물질을 말한다. 따라서, 약제학적으로 수용가능한 운반체들은 제형내 다른 성분과 양립가능하고, 생물학적으로 수용가능한 것들이다. 보충 활성 성분들 또한 약학 조성물에 혼합될 수 있다.

[0557] 본 교시 화합물들은 경구로 또는 비경구로, 단독(neat) 또는 통상적인 약제학적 운반체들과 복합되어 투여될 수 있다. 적용가능한 고체 운반체들은 팜미제, 운환제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활택제, 압착 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 또는 그 이상의 물질을 포함할 수 있다. 상기 화합물들은 통상적인 방식, 예를 들면, 공지의 항바이러스 물질에 이용되는 것과 유사한 방식으로 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 공개된 화합물이 포함된 경구 제형은 테블렛, 캡슐, 버컬제형(buccal forms), 구내정(troches), 함당정제(lozenges) 및 구강 액, 현탁액 또는 용액이 포함된 임의의 통상적으로 이용되는 경구 형태를 포함할 수 있다. 분말에서, 상기 운반체는 미세하게 분할된 고체일 수 있으며, 이는 미세하게 분할된 화합물과의 혼합물이다. 테블렛에서, 본 명세서에서 공개된 화합물은 적절한 비율로 필요한 결합 성질을 가진 운반체와 혼합되며, 원하는 크기와 모양으로 압착될 수 있다. 분말과 테블릿은 최대 99%의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0558] 캡슐은 본 명세서에서 공개된 하나 또는 그 이상의 화합물(들)과 비활성 충전제(들) 및/또는 희석제(들), 이를 테면 약제학적으로 수용가능한 전분 (가령, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 슈가, 인공감미제, 분말화된 셀룰로오스 (가령, 결정 및 미세결정 셀룰로오스), 밀가루, 젤라틴, 검 그리고 이와 유사한 것들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0559] 유용한 테블릿 제형은 통상적인 압착, 습식제법 또는 건식제법을 이용하여 만들어질 수 있고, 약제학적으로 수용가능한 희석제, 결합제, 운환제, 붕해제, 표면 변형제(계면활성제 포함), 현탁제 또는 안정화제, 가령, 스테아레이트 마그네슘, 스테아르산, 라우릴 셀레이트 나트륨, 활석, 슈가, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미세결정 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 폴리비닐피롤리딘, 알긴산, 아카시아검, 산탄검, 구연산 나트륨, 복합 실리케이트, 탄산 칼슘, 글리신, 슈크로스, 솔비톨, 인산이칼슘, 황산 칼슘, 락토즈, 카올린, 만니톨, 염화 나트륨, 저융점 왁스, 그리고 이온 교환 수지를 이용하나, 이에 한정되지 않는다. 표면 변형 물질은 비이온성 그리고 음이온 표면 변형 물질을 포함한다. 표면 변형 물질의 대표적인 예는 폴옥사머 188, 염화 벤잘코니움, 스테아레이트 칼슘, 세토스테랄 알코올, 세토마크로겔 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 콜로이드성 이산화 실리콘, 포스페이트, 도데실 술페이트 나트륨, 규산 마그네슘 알루미늄, 그리고 트리에탄올아민을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 본 명세서의 경구 제형은 화합물(들)의 흡수를 변경시키기 위하여 표준 지연 또는 시간-방출 제형을 이용할 수 있다. 경구 제형은 또한 필요에 따라 적절한 가용화제 또는 유화제가 포함된 물 또는 과일 주스 안에 본 명세서에서 공개된 화합물을 투여하는 것으로 구성될 수 있다.

[0560] 액체 운반체는 용액, 현탁액, 유액, 시럽, 엑릭시르를 만드는데 이용될 수 있고, 그리고 흡입 전달용으로 이용될 수 있다. 본 교시의 화합물은 약제학적으로 수용가능한 액체 운반체 이를 테면 물, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물, 또는 약제학적으로 수용가능한 오일 또는 지방에 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 액체 운반체는 기타 적합한 약제학적 첨가제 이를 테면 가용화제, 유화제, 완충액, 보존제, 감미제, 팜미제, 현탁제, 농후제, 발색제, 점성 조절제, 안정화제 그리고 삼투-조절제를 포함할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용 액체 운반체의 예로는 물 (본 명세서에서 설명된 바와 같이 첨가제가 포함된, 가령, 셀룰로오스 유도체들 이를 테면 카르복시메틸 나트륨 셀룰로오스 용액), 알코올 (일수산기 알코올 및 다수산기 알코올, 가령, 글리콜 포함) 및 이들의 유도체들, 그리고 오일 (가령, 분취된 코코넛 오일과 아라키스 오일)을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 비경구 투여용으로, 상기 운반체는 유성 에스테르 이를 테면 에틸 올레이트와 이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 멸균 액체 운반체들은 비경구 투여용 멸균 액체형태 조성물에 이용된다. 가압된 조성물용 액체 운반체는 할로겐화된 탄화수소 또는 기타 약제학적으로 수용가능한 추진제일 수 있다.

[0561] 멸균 용액 또는 현탁액인 액체 약제학적 조성물은 예를 들면, 근육내, 복막내 또는 피하 주사에 의해 이용될 수 있다. 멸균 용액은 또한 정맥으로 투여될 수 있다. 경구 투여용 조성물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

[0562] 바람직하게는 상기 약제학적 조성물은 예를 들면, 테블릿, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 유액, 과립 또는 좌약의 단위 투약형안에 있다. 이러한 형태에서, 약제학적 조성물은 적절한 분량의 화합물이 포함된 단위 투약분량

(들) 안에 부분할될 수 있다. 단위 투약형 형태는 포장된 조성물, 예를 들면, 봉투포장된 분말, 바이알, 앰플, 사전충진된 주사기 또는 액체가 포함된 사세(sachets)일 수 있다. 대안으로, 단위 투약형은 캡슐 또는 테블릿 자체일 수 있고, 또는 포장형태 안에 이러한 임의의 조성물의 적절한 수가 될 수 있다. 이러한 단위 투약형은 약 1 mg/kg의 화합물 내지 약 500 mg/kg의 화합물을 포함할 수 있고, 그리고 단일 투여분량 또는 2회 또는 그 이상의 투여분량으로 제공될 수 있다. 이러한 투여분량은 경구, 임플란트를 경유하여, 비경구로 (정맥내, 복막내, 그리고 피하 주사 포함), 직장, 질 그리고 경피를 포함하는 수용자의 혈류 안으로 화합물(들)을 지향시키는데 유용한 임의의 방식으로 투여될 수 있다.

[0563] 특정 질환 상태 또는 장애의 치료 또는 저해를 위하여 투여될 때, 효과적인 투여량은 이용되는 특정 화합물, 투여 방식, 그리고 치료되는 상태의 중증도뿐만 아니라 치료될 개인과 관련된 다양한 신체적 인자들에 따라 가변될 수 있는 것으로 이해된다. 치료요법적 적용에 있어서, 본 교시 화합물은 질환의 증상 또는 이의 여병을 치료하거나 또는 최소한 부분적으로 개선시키는데 충분한 양으로 질환을 앓고 있는 환자에게 제공될 수 있다. 특정 개체의 치료에 이용되는 투여량은 담당의사에 의해 주관적으로 결정되어야 한다. 관련된 변수는 특정 상태 및 이의 단계, 그리고 환자의 체격, 연령 및 반응 패턴을 포함한다.

[0564] 일부 경우에, 환자의 기도로 장치, 이를 테면 측진된 분량의 흡입기, 호흡에 의해 작동되는 흡입기, 다중투여 분량의 건-분말 흡입기, 펌프, 압축-작동되는 분무된 스프레이 분배기, 에어로졸 분배기, 그리고 에어로졸 네블라이저를 이용하여 직접 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 비강내 또는 기관지내 흡입에 의한 투여를 위하여, 본 교시 화합물은 액체 조성물, 고체 조성물 또는 에어로졸 조성물로 제형화될 수 있다. 액체 조성물은 설명하자면, 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 수용가능한 용매에 용해된, 부분적으로 용해된 또는 현탁된 본 교시의 하나 또는 그 이상의 화합물들을 포함할 수 있으며, 그리고 예를 들면, 펌프 또는 압축-작동되는 분무된 스프레이 분배기를 통하여 투여될 수 있다. 용매는 예를 들면, 등장성 염수 또는 정균수가 될 수 있다. 고형 조성물은 설명하자면, 기관지내 사용에 수용가능한 락토스 또는 기타 비활성 분말과 혼합된 본 교시된 하나 또는 그 이상의 화합물들이 포함된 분말 준비물일 수 있으며, 그리고 예를 들면, 에어로졸 분배기 또는 고형 조성물을 싸고 있는 캡슐을 깨거나 구멍을 뚫는 장치에 의해 투여되고, 고형 조성물은 흡입에 의해 전달된다. 에어로졸 조성물은 설명하자면, 본 교시된 하나 또는 그 이상의 화합물들, 추진제, 계면활성제, 그리고 공-용매를 포함할 수 있고, 그리고 예를 들면, 계측된 장치(metered device)에 의해 투여될 수 있다. 추진제는 클로로플루오로탄소 (CFC), 히드로플루오로알칸 (HFA), 또는 생리학적으로 그리고 환경적으로 수용가능한 기타 추진제일 수 있다.

[0565] 본 발명에서 설명되는 화합물들은 비경구로 또는 복막으로 투여될 수 있다. 이들 화합물들 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염들, 수화물, 또는 에스테르의 용액 또는 현탁액은 계면활성제, 이를 테면 히드록실-프로필셀룰로오스와 적절하게 혼합된 물에서 준비될 수 있다. 분산은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 그리고 오일 안에 이들의 혼합물에서 또한 준비될 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건하에서, 이들 준비물은 일반적으로 미생물의 성장을 억제시키기 위한 보존제를 포함한다.

[0566] 주사에 적합한 약제학적 형태는 멸균 수성 용액 또는 분산액과 멸균 주사용 용액 또는 분산의 임기 조제용 멸균 분말을 포함할 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 형태는 멸균될 수 있고, 이 형태는 주사기를 통하여 이동될 수 있는 점도를 가진다. 상기 형태는 바람직하게는 제조 및 보관 조건하에 안정적이며, 미생물, 이를 테면 세균 및 곰팡이의 오염 작용에 대하여 보존될 수 있다. 상기 운반체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(가령, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적절한 혼합물들, 그리고 식물성 오일이 포함된 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0567] 본 발명에서 설명되는 화합물들은 경피, 가령, 신체의 표면 또는 상피 및 점막 조직이 포함된 체내 통로의 안측 라이닝을 통과하여 투여될 수 있다. 이러한 투여는 로션, 크림, 포말, 패취, 현탁액, 용액 그리고 좌약(직장 및 질)에서 약제학적으로 수용가능한 염들, 수화물, 또는 에스테르가 포함된 본 교시 화합물을 이용하여 실행될 수 있다.

[0568] 경피 투여는 화합물, 이를 테면 본 명세서에서 공개된 화합물과 상기 화합물에 비활성이며, 피부에 비-독성이고, 피부를 통하여 혈류 안으로 전신 흡수되도록 화합물을 운반할 수 있는 운반체가 포함된 경피 패취의 사용으로 실행될 수 있다. 상기 운반체는 임의의 다수의 형태, 이를 테면 크림과 연고, 패취, 페이스트, 겔과 폐색 장치를 취할 수 있다. 크림과 연고는 점성 액체이거나 또는 수중유 또는 유중수 유형의 반고형 에멀전일 수 있다. 화합물이 포함된 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말로 구성된 페이스트 또한 적합할 수 있다. 다양한 폐색 장치를 이용하여 상기 화합물을 혈류로 방출시킬 수 있는데, 이를 테면 운반체와 함께,

또는 운반체 없이 화합물이 포함된 저장기를 덮고 있는 반-투과성 막 또는 화합물이 포함된 매트릭스가 될 수 있다. 기타 폐쇄 장치는 문헌에 공지되어 있다.

[0569] 본 발명에서 설명되는 화합물들은 통상적인 좌약 형태로 직장 또는 질로 투여될 수 있다. 좌약 제형은 좌약의 녹는점을 변경시키는 왁스의 추가와 함께, 또는 이런 왁스 추가없이 코코아 버터, 그리고 글리세린이 포함된 통상적인 재료로부터 만들 수 있다. 물-가용성 좌약 베이스, 이를 테면 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 또한 이용될 수 있다.

[0570] 지질 제형 또는 나노캡슐은 본 교시 화합물을 시험관 또는 생체내에서 숙주 세포 안으로 도입시키기 위하여 이용될 수 있다. 지질 제형과 나노캡슐은 당분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0571] 본 교시 화합물의 효과를 증가시키기 위하여, 표적 질환의 치료에 효과적인 다른 물질을 화합물에 복합시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 표적 질환의 치료에 효과적인 다른 활성 화합물들 (가령, 다른 활성 성분 또는 물질)은 본 발명의 교시 화합물과 함께 투여될 수 있다. 다른 물질은 본 명세서에서 공개된 화합물과 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0572] 본 발명의 교시 화합물은 포유류 예를 들면, 인간에게서 병리학적 상태 또는 장애의 치료 또는 저해에 유용할 수 있다. 따라서, 본 교시는 본 교시 화합물의 약제학적으로 수용가능한 염)이 포함된 본 교시 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 운반체가 복합 또는 연합된 본 교시된 하나 또는 그 이상의 화합물이 포함된 약제학적 조성물을 포유류에게 제공함으로써 병리학적 상태 또는 장애를 치료 또는 저해시키는 방법을 제공한다. 본 교시 화합물은 단독으로 또는 병리학적 상태 또는 장애를 치료 또는 저해시키기 위한 다른 치료요법적으로 효과적인 화합물들 또는 요법과 복합하여 투여될 수 있다.

[0573] 본 발명에 따른 비-제한적인 조성물의 예는 본 발명에 따른 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg의 하나 또는 그 이상의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들과 하나 또는 그 이상의 부형제; 본 발명에 따른 약 0.01 mg 내지 약 100 mg의 하나 또는 그 이상의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들과 하나 또는 그 이상의 부형제; 그리고 본 발명에 따른 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 하나 또는 그 이상의 프레게놈 RNA 포집화 저해제들과 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다.

[0574] **과정 (PROCEDURES)**

[0575] HBV의 프레게놈 RNA 포집화 저해제로써 화합물을 평가하고 선택하는데 다음 과정이 이용될 수 있다.

[0576] 본 발명의 HBV 복제 저해제들은 HBV 감염과 연관된 질환을 치료 및 방지할 수 있다. 표 1에서 제시된 결과는 본 발명의 화합물들은 표준 MTT 분석 (Promega)을 이용하여, 최대 50 μ M까지 측정가능한 독성없이, 테트라사이클린 유도성 방식으로 강력한 HBV 복제를 지원하는 불사화된 무린 간세포 (AML12)-유도된 안정한 세포계통 (AML12HBV10)에서 HBV 복제를 저해한다는 것을 설명한다.

[0577] 표 1에서 제시된 바와 같이 본 명세서의 공개된 화합물의 항바이러스 효과는 AML12HBV10 세포에서 측정되었다. AML12HBV10은 테트라사이클린 유도성 방식으로 강력한 HBV 복제를 지원하는 불사화된 무린 간세포 (AML12)-유도된 안정한 세포계통 (AML12HBV10)이다(Xu et al.). 상기 세포는 웰당 2×10^4 세포의 밀도로 96 웰 플레이트에 접종되었고, pgRNA 전사 및 HBV DNA 복제를 허용하기 위하여 테트라사이클린 없이 10% 태아 소 혈청이 보충된 DMEM/F12 배지에서 배양되었다. 접종 후 1일 차에, 세포는 처리하지 않거나 또는 48시간 동안 50 μ M 내지 0.39 μ M 범위의 테스트 화합물의 연속 희석액으로 처리되었다. 그 다음 세포는 각 웰에 100 μ l 용해 완충액(10 mM Tris-HCl (pH 7.6), 1 mM EDTA, 100 mM NaCl 및 1% NP-40포함)을 추가하여 용해되었고, 37 $^{\circ}$ C에서 30분간 항온 처리되었다. 각 웰에서 세포 용해물의 절반양 (50 μ l)은 0.5N NaOH 및 1.5M NaCl이 포함된 동량의 변성 용액과 복합되었다. 5 분 항온처리 후, 100 μ l의 중화 용액 (1M Tris-HCl, pH 7.4, 1.5M NaCl)은 각 웰에 추가되었다. 변성된 세포 용해물(총 200 μ l)은 96-웰 도트-블랏 매니폴드(Biorad)를 이용하여 나일론 막에 제공되었다. 세포 용해물에서 HBV DNA는 HBV 마이너스 스트랜드 DNA에 특이적인 알파-³²P-UTP-라벨된 리보프로브와 함께 도트-블랏 혼성화에 의해 측정되었다. 본 명세서에서 공개된 화합물의 항바이러스 효과는 HBV DNA의 양을 50% 감소시키는 농도 (EC₅₀)로 표시된다.

[0578] AML12HBV10 세포에서 본 명세서의 화합물들의 세포독성 측정: 화합물들의 세포 독성을 측정하기 위하여, AML12HBV10 세포는 웰당 2×10^4 세포 세포의 밀도로 96 웰 플레이트에 접종되었고, pgRNA 전사 및 HBV DNA 복제를 허용하기 위하여 테트라사이클린 없이 10% 태아 소 혈청이 보충된 DMEM/F12 배지에서 배양되었다. 접종 후

1일 차에, 세포는 처리하지 않거나 또는 48시간 동안 50 μM 내지 0.39 μM 범위의 테스트 화합물의 연속 희석액으로 처리되었다. 제조업자(Promega)가 제공하는 과정에 따라 세포 생존력은 MTT 분석에 의해 측정되었다. 화합물의 세포독성은 세포의 생존력을 50% 감소시키는 농도(CC₅₀)로 표시된다.

[0579]

표 1에서 제시된 바와 같이, 인간 간암종-유도된 세포 계통에서 본 명세서의 화합물들의 항바이러스 활성: 인간 간세포-유도된 세포에서 HBV에 대하여 본 명세서의 화합물들의 항바이러스 활성을 추가 확인하기 위하여, 테트라사이클린 유도성 방식에서 HBV 복제를 지원하는(Guo et al., 2007) 인간 간암종 세포계통인 HepDES19 세포는 웰당 5×10^5 세포 밀도로 12-웰 플레이트에 접종되었고, 10% 태아 소 혈청과 1 $\mu\text{g/ml}$ 테트라사이클린이 보충된 DMEM/F12 배지에서 배양되었다. 접종 2일 후, 상기 세포는 허위-처리되거나, 테트라사이클린 없이 6일 동안 명세서의 공개된 10 μM 내지 0.018 μM 범위의 화합물의 연속 희석물로 처리되었다. 처리가 완료되었을 때, 0.5 ml의 용해 완충액(10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM EDTA, 1% NP40 및 2% 슈크로스 포함)을 12-웰 플레이트의 각 웰에 추가하고, 37°C에서 10분간 항온처리함으로써 세포들은 용해되었다. 세포 찌꺼기와 핵은 원심분리에 의해 제거되었고, 상층액은 1.5 M NaCl이 포함된 130 μl 의 35% 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 8000에 혼합되었다. 얼음 위에서 1 시간 항온처리 후, 바이러스성 뉴클레오캡시드는 4°C에서 6,000 X g 5 분간 원심분리에 의해 펠렛화되었고, 이어서 37°C에서 0.5 mg/ml 프로네이즈 (Calbiochem), 0.5% SDS, 150 mM NaCl, 25 mM Tris-HCl (pH 8.0) 및 10 mM EDTA이 포함된 400 μl 절단 완충액으로 1시간 동안 절단시켰다. 절단 혼합물은 페놀을 이용하여 2회 추출되었고, DNA는 에탄올에 침전되었으며, TE 완충액 (10 mM Tris-HCl, pH 8.0; 0.1 mM EDTA)에 용해되었다. 각 웰에서 DNA 시료의 1/2은 전기영동에 의해 1.5% 아가로스 겔 상에서 해리되었다. 그 다음 상기 겔은 0.5 M NaOH 및 1.5 M NaCl이 포함된 용액에서 변성되었으며, 1 M Tris-HCl (pH7.4) 및 1.5 M NaCl이 포함된 완충액에서 중화되었다. 그 다음 DNA는 20X SSC 완충액 안에서 Hybond-XL 막(GE Health care) 상에 블랏되었다. 세포질 HBV 코어-연합된 HBV DNA의 양은 서든 블랏 혼성화에 의해 측정되었고, 화합물의 항바이러스 효과는 HBV DNA의 양을 50% (EC₅₀) 또는 90% (EC₉₀) 감소시키는 이의 농도로 표현되었다.

[0580]

본 명세서에서 공개된 화합물의 인간 간암종-유도된 세포에서 세포독성의 측정, HepDES19 세포는 웰당 6×10^4 세포의 밀도로 96 웰 플레이트에 접종되었고, 10% 태아 소 혈청이 보충된 DMEM/F12 배지에서 배양되었다. 접종 후 1일 차에, 세포는 처리하지 않거나 또는 6일 동안 50 μM 내지 0.39 μM 범위의 테스트 화합물의 연속 희석액으로 처리되었다. 제조업자(Promega)가 제공하는 과정에 따라 세포 생존력은 MTT 분석에 의해 측정되었다. 화합물의 세포독성은 세포의 생존력을 50% 감소시키는 농도(CC₅₀)로 표시된다.

[0581]

HBV mRNA의 분석 과정: 처리가 완료되었을 때, 전체 세포 RNA는 TRIzol 시약 (Invitrogen)으로 추출되었다. 5 마이크로그램의 전체 RNA는 2.2 M 포름알데히드가 포함된 1.5% 아가로스 겔에서 해리되었고, 20X SSC 완충액 안에서 Hybond-XL 막으로 이동되었다. HBV mRNA의 양은 HBV 게놈의 플러스 스트랜드에 특이적인 알파-³²P-UTP 라벨된 리보프로브와의 노던 블랏 혼성화에 의해 측정되었다.

[0582]

포집화된 pgRNA의 측정: AML12HBV10 세포는 12-웰 플레이트의 각 웰 안으로 600 μl 의 용해 완충액 (50 mM Tris-HCl [pH 7.5], 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1% NP-40)을 추가함으로써 용해되었다. 핵은 5,000g에서 10분간 원심분리에 의해 제거되었다. 시료의 1/2는 6 U의 미구균(micrococcal) 뉴클레아제 (Pharmacia)와 15 μl 의 100 mM CaCl₂ 과 혼합되었으며, 유리 핵산을 분해시키기 위하여 15 분간 37 °C에서 항온처리되었다. 반응은 6 μl 의 0.5 M EDTA에 의해 중단되었고, 125 μl 의 35% 폴리에틸렌 글리콜 8000/1.75 M NaCl를 반응물에 추가하고, 얼음에서 30분간 항온처리 후, 6,000g 4 °C에서 10분간 원심분리에 의해 캡시드는 침전되었다. 펠렛은 50 μl 의 TNE 완충액 (10 mM Tris-HCl [pH 8], 100 mM NaCl, 1 mM EDTA)에 재-현탁되었다. pgRNA는 1 ml의 Trizol 시약을 추가함으로써 추출되었다. 포집화된 pgRNA는 2.2 M 포름알데히드-1% 아가로스 겔을 통하여 전기영동되었고, 나일론 막으로 이동되었고, 그리고 UV 가교 (Stratagene)에 의해 고정되었다. 혼성화는 HBV 게놈의 플러스 스트랜드에 특이적인 알파-³²P-UTP 라벨된 리보프로브와 함께 실행되었다.

[0583]

바이러스성 캡시드 및 뉴클레오캡시드-연합된 DNA 분석 과정: AML12HB10 세포는 12-웰 플레이트의 각 웰 안으로 10mM Tris-HCl (pH7.6), 100 mM NaCl, 1 mM EDTA 및 0.1% NP-40이 포함된 300 μl 의 완충액을 추가하여 용해되었다. 세포 찌꺼기는 5000 g에서 10 분간 원심분리에 의해 제거되었다. 10 마이크로리터의 정제된 세포 용해물은 비변성 1% 아가로스 겔을 통한 전기영동에 의해 분획화되었고, TNE 완충액 (10 mM Tris-HCl, pH7.6; 150 mM NaCl 및 1 mM EDTA)을 이용한 블랏팅에 의해 니트로셀룰로오스 필터로 이동되었다. HBV 캡시드는 HBV 코어 단백질에 대항하는 항체 (DAKO)로 막을 프로브시켜 탐지되었다. 결합된 항체는 IRDye 2차 항체에 의해

드러나고, Li-COR Odyssey 시스템에 의해 가시화되었다. 캡시드 연합된 HBV DNA를 탐지하기 위하여, 0.5N NaOH 및 1.5 M NaCl이 포함된 완충액으로 5 분 동안 막을 처리하였고, 1 M TRIS-HCl 및 1.5M NaCl이 포함된 완충액으로 5분 동안 중화시켰다. 바이러스성 DNA는 α -³²P-UTP (800Ci/mmol, Perkin Elmer) 라벨된 마이너스 스트랜드 특이적 전장 HBV 리보프로브와의 혼성화에 의해 탐지되었다 (Xu et al.).

[0584]

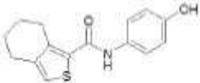
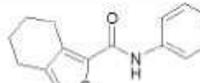
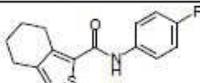
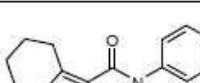
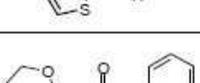
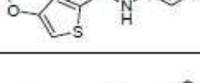
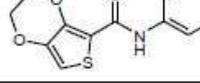
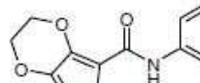
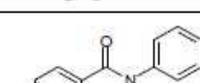
HBV DNA 복제 중간생성물을 분석하기 위하여, 0.5 ml의 용해 완충액(10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 1 mM EDTA, 1% NP40 및 2% 슈크로스 포함)을 12-웰 플레이트의 각 웰에 추가하고, 37°C에서 10분간 항온처리함으로써 세포들은 용해되었다. 세포 찌꺼기와 핵은 원심분리에 의해 제거되었고, 상청액은 1.5 M NaCl이 포함된 130 μ l 의 35% 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 8000에 혼합되었다. 얼음 위에서 1 시간 항온처리 후, 바이러스성 뉴클레오캡시드는 4°C에서 6,000 X g 5 분간 원심분리에 의해 펠렛화되었고, 이어서 37°C에서 0.5 mg/ml 프로네이즈 (Calbiochem), 0.5% SDS, 150 mM NaCl, 25 mM Tris-HCl (pH 8.0) 및 10 mM EDTA이 포함된 400 μ l 절단 완충액으로 1시간 동안 절단시켰다. 절단 혼합물은 폐놀을 이용하여 2회 추출되었고, DNA는 에탄올에 침전되었으며, TE 완충액 (10 mM Tris-HCl, pH 8.0; 0.1 mM EDTA)에 용해되었다. 각 웰에서 DNA 시료의 1/2은 전기영동에 의해 1.5% 아가로스 겔 상에서 해리되었다. 그 다음 상기 겔은 0.5 M NaOH 및 1.5 M NaCl이 포함된 용액에서 변성되었으며, 1 M Tris-HCl (pH7.4) 및 1.5 M NaCl이 포함된 완충액에서 중화되었다. 그 다음 DNA는 20X SSC 완충액 안에서 Hybond-XL 막(GE Health care) 상에 블랏되었다. HBV DNA 복제 중간생성물들은 HBV 게놈의 마이너스 스트랜드에 특이적인 알파-³²P-UTP 라벨된 리보프로브로 프로브되었다.

[0585]

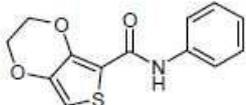
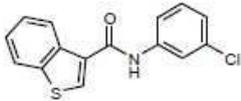
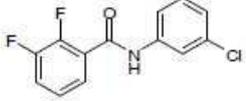
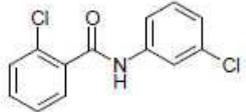
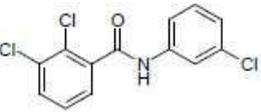
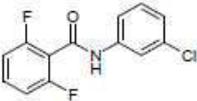
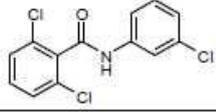
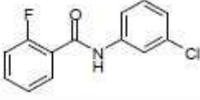
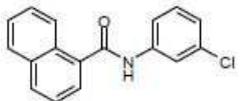
도 1에 나타난 것과 같이, 화합물 6과 화합물 19는 바이러스성 mRNA의 양에 영향을 주지않았지만 (패널 A), 그러나 포집화된 pgRNA의 수준은 투여분량-의존적으로 감소되었다 (패널 C). 그러나, 제안된 기전과 일관되게, Bay41-4109 처리는 캡시드 형성을 완전하게 제거하였고 (패널 B) 따라서 pgRNA 포집화 및 DNA 합성을 완전하게 제거하였으며 (패널 C, D 및 E), AT-61 처리는 캡시드 형성 (패널 B)에 영향을 주지 않았지만, 포집화된 pgRNA (패널 C) 및 캡시드-연합된 HBV DNA의 양은 투여분량-의존적으로 감소되었다 (패널 D 및 E)는 것이 입자 겔 분석에서 나타났다. AT-61과 유사하게, 화합물 6 및 19는 캡시드 형성에 유의미적으로 영향을 주지 않았지만 (패널 B), 포집화된 pgRNA 및 캡시드-연합된 HBV DNA의 양는 투여분량-의존적으로 감소시켰다 (패널 C, D 및 E). AT-61과 표현형적으로 유사하게, 상기 벤자미드 화합물들은 pgRNA가 뉴클레오캡시드 안으로 포집화되는 것을 저해하였고, 따라서 빈 캡시드가 형성되었다는 것이 상기 결과에서 암시된다. 결과적으로, 후속적인 HBV DNA 복제는 발생하지 않을 것이다.

표 1

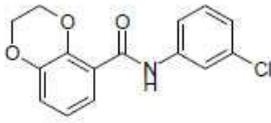
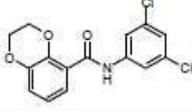
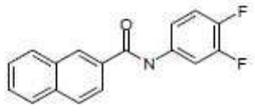
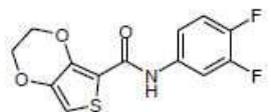
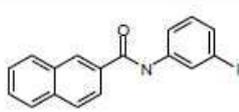
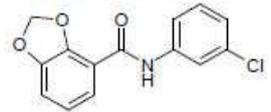
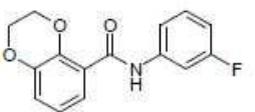
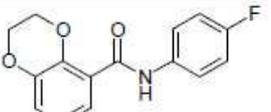
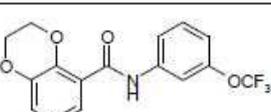
본 명세서에서 공개된 예시적인 화합물들의 항바이러스 활성 (EC₅₀) 및 세포 독성 (CC₅₀)

명부	구조	AML12HBV10		HepDES19	
		EC ₅₀	CC ₅₀	EC ₅₀	CC ₅₀
1		36	>50	-	-
2		9	>50	-	-
3		25	>50	-	-
4		8	>50	-	-
5		8.5	>50	-	-
6		0.4	>50	13.46	-
7		3	>50	3	-
8		46.22	>50	-	-
9		2.8	>50	-	-

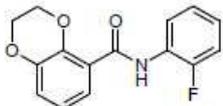
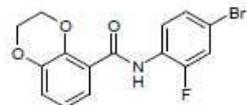
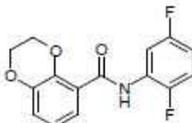
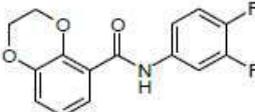
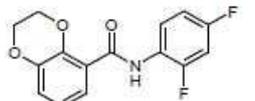
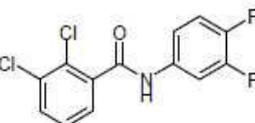
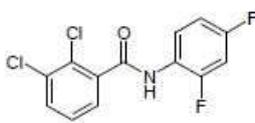
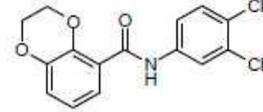
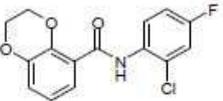
[0586]

10		4.48	>50	8.45	-
11		30	>50	-	-
12		30	>50	-	-
13		12.34	>50	-	-
14		8.3	>50	22.2	-
15		31.25	>50	-	-
16		35.26	>50	-	-
17		16.5	>50	-	-
18		6.52	>50	4.2	-

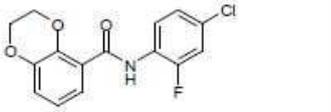
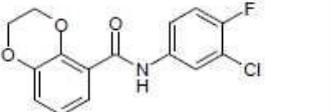
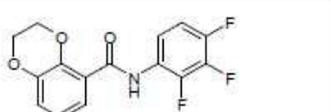
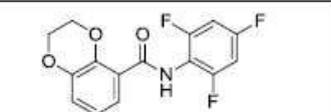
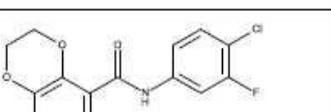
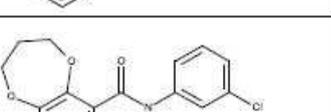
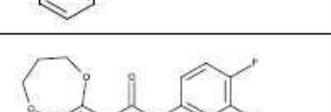
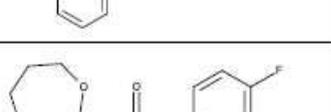
[0587]

19		<0.4	>50	-	-
20		4.85	>50	-	-
21		23.89	>50	-	-
22		<0.4	>50	-	-
23		19.4	>50	-	-
24		1.14	>10	-	-
25		0.41	>10	-	-
26		0.4	>10	-	-
27		11.15	>10	-	-

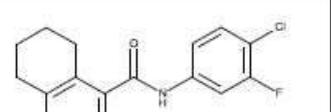
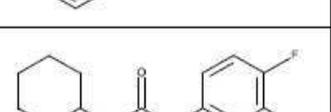
[0588]

28		10.75	>10	-	-
29		10.6	>10	-	-
30		14.93	>10	-	-
31		0.17	>10	-	-
32		8.53	>10	-	-
33		1.86	>10	-	-
34		13.24	>10	-	-
35		0.49	>10	-	-
36		7.41	>10	-	-

[0589]

37		8.88	≥10	-	-
38		0.05	>10	-	-
39		3	>10	-	-
40		10.45	>10	-	-
41		1.48	>25	-	-
42		2.75	>25	-	-
43		1.93	>25	-	-
44		1.1	>25	-	-

[0590]

45		1.66	>25	-	-
46		1.48	>25	-	-

[0591]

도면

도면1

본 발명의 화합물들의 항바이러스 기전본 발명의 화합물들의 항바이러스 기전

