(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월12일
(11) 등록번호 10-1772610
(24) 등록일자 2017년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/14 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
C07D 211/86 (2006.01) *C07D 309/40* (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7033296(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년07월23일
심사청구일자 2016년12월13일
(85) 번역문제출일자 2016년11월28일
(65) 공개번호 10-2016-0141868
(43) 공개일자 2016년12월09일
(62) 원출원 특허 10-2011-7004493
원출원일자(국제) 2009년07월23일
심사청구일자 2014년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/051499
(87) 국제공개번호 WO 2010/011814
국제공개일자 2010년01월28일
(30) 우선권주장
61/083,621 2008년07월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006116764 A1*
WO2007002109 A2*
US20070117848 A1*
US20060052361 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
비이브 헬쓰케어 컴퍼니
미국 델라웨어 (우편번호 19808) 윌밍턴 리틀 폴즈 드라이브 251 코포레이션 서비스 컴퍼니
시오노기세야쿠 가부시키가이샤
일본국 오사카후 오사카시 쥬오구 도쇼마치 3 쵸메 1-8
(72) 발명자
존스, 브라이언, 알빈
미국 27709 노쓰 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피. 오. 박스 13398 파이브 무어 드라이브 코포레이트 인텔렉츄얼 프로퍼티 디파트먼트 글락소스미스클라인
웨더헤드, 제이슨, 고던
미국 27709 노쓰 캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피. 오. 박스 13398 파이브 무어 드라이브 코포레이트 인텔렉츄얼 프로퍼티 디파트먼트 글락소스미스클라인
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

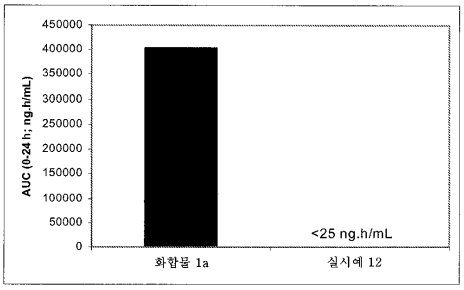
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 홍수민

(54) 발명의 명칭 **화합물**

(57) 요 약

본 발명은 HIV 인테그라제(integrase) 억제제의 프로드러그인 화합물에 관한 것이며, 따라서 이러한 화합물은 HIV 복제를 억제하고, HIV에 의한 감염을 예방 및/또는 치료하고, AIDS 및/또는 ARC를 치료하는 데에 유용하다.

대 표 도 - 도1



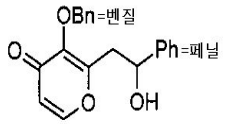
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
C07D 211/86 (2013.01)
C07D 309/40 (2013.01)
C07F 9/65583 (2013.01)
(72) 발명자
하코키, 토시카주
일본 553-0002 오사카 후쿠시마쿠 사기스 5쵸메 12-4 인텔렉츄얼 프로퍼티 디파트먼트 시오노기세 야쿠 가부시키가이샤 (내)
아오야마, 야스노리
일본 553-0002 오사카 후쿠시마쿠 사기스 5쵸메 12-4 인텔렉츄얼 프로퍼티 디파트먼트 시오노기세 야쿠 가부시키가이샤 (내)

명 세 서

청구범위

청구항 1

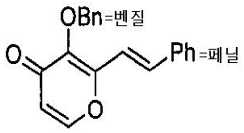
하기 화학식 P-3의 화합물:



P-3

청구항 2

하기 화학식 P-4의 화합물:



P-4

청구항 3

하기 화학식 P-6의 화합물:



P-6

청구항 4

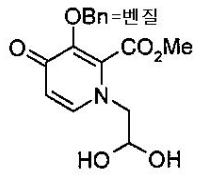
하기 화학식 P-7의 화합물:



P-7

청구항 5

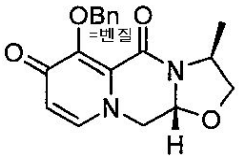
하기 화학식 P-8의 화합물:



P-8

청구항 6

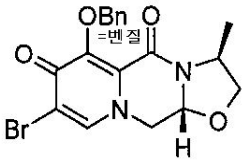
하기 화학식 P-9의 화합물:



P-9

청구항 7

하기 화학식 P-10의 화합물:



P-10

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 HIV 인테그라제(integrase) 억제제의 프로드러그인 화합물에 관한 것이며, 따라서 이러한 화합물은 HIV 복제를 억제하고, HIV에 의한 감염을 예방 및/또는 치료하고, AIDS 및/또는 ARC를 치료하는 데에 유용하다.

배 경 기 술

[0002] **발명의 배경**

[0003] 사람 면역결핍 바이러스("HIV")는, 면역계, 특히 $CD4^+$ T 세포의 파괴를 특징으로 하며 기회 감염에 대한 감수성을 수반하는 질병인 후천성 면역결핍 증후군("AIDS") 그리고 AIDS의 전구증상(precursor)으로서 지속성 전신성 임파선증(persistent generalized lymphadenopathy), 발열 및 체중 감소와 같은 증상을 특징으로 하는 증후군인 AIDS 관련 콤플렉스("ARC")의 원인 물질이다. HIV는 레트로바이러스인데, 이의 RNA는 역전사효소의 작용을 통해 DNA로 전환된다. 역전사효소의 작용을 억제하는 화합물은 감염된 세포에서 HIV의 복제를 억제한다. 이러한 화합물은 사람에서 HIV 감염을 예방하거나 치료하는 데에 유용하다.

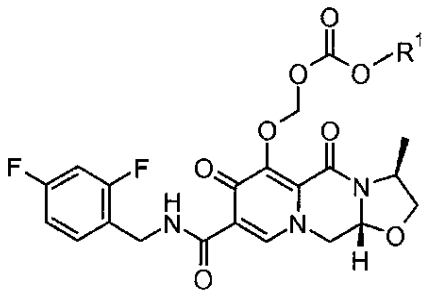
[0004] 사람 T 세포에서 HIV가 복제되는 데에 필요한 단계는 프로바이러스 DNA가 바이러스 엔코딩된 인테그라제(integrase)에 의해 숙주 세포 게놈내로 삽입되는 단계이다. 인테그레이션(integration)은, 안정한 핵단백질 복합체를 바이러스 DNA 서열과 어셈블링시키고 선형 프로바이러스 DNA의 3' 말단으로부터 2개의 뉴클레오티드를 절단하고 숙주 표적 부위에 만들어진 엇갈린 절단부(staggered cut)에서 프로바이러스 DNA의 오목한(recessed) 3' OH 말단을 공유결합시키는 것을 포함하는 작용으로 인테그라제에 의해 매개되는 것으로 믿어진다. 그에 따라 생성된 갭(gap)의 회복 합성(repair synthesis)은 세포 효소에 의해 수행될 수 있다.

[0005] 사람 질병을 치료하기 위한 신규 치료제를 찾을 필요가 계속 존재한다. HIV 인테그라제는 바이러스 감염, 특히 HIV 감염에서 중요한 역할을 하므로 신규 치료제를 발견하기 위한 흥미를 끄는 표적이다. 인테그라제 억제제는 WO2006/116724에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물은 활성 치료제를 전달하도록 설계된다.

발명의 내용

[0006] **발명의 개요**

[0007] 본 발명은 HIV 인테그라제 억제제의 프로드러그인 화합물에 관한 것이며, 따라서 이러한 화합물은 HIV 복제를 억제하고, HIV에 의한 감염을 예방 및/또는 치료하고, AIDS 및/또는 ARC를 치료하는 데에 유용하다. 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



(I)

[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R^1은 C_1-C_8알킬, C_6-C_{10}아릴 또는 LR^2이고;

[0011] L은 알킬렌이고;

[0012] R^2는,

[0013] a) 히드록시;

[0014] b) 알콕시;

[0015] c) OR^3 (여기서, R^3는 $P(O)(OH)_2$, 알콕시 또는 알킬렌-알콕시임);

[0016] d) 옥소 또는 C_1-C_8알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴;

[0017] e) $C(O)OR^4$ (여기서, R^4는 H, C_1-C_8알킬 또는 XR^5이고, 여기서 X는 알킬렌이며 R^5는 C_6-C_{10}아릴, 헤테로시클릴 또는 NR^6R^7이고, 여기서 R^6와 R^7은 H 및 C_1-C_8알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0018] f) NR^6R^7;

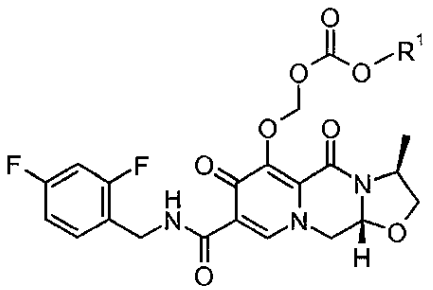
[0019] g) $C(O)NR^8R^9$ (여기서, R^8과 R^9은 H 및 XR^5로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0020] h) $C(O)R^{10}$ (여기서, R^{10}은 XR^{11}에 의해 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴이며, 여기서 R^{11}은 헤테로시클릴임)이다.

[0021] 발명의 상세한 설명

[0022] 본 발명은 바이러스 감염, 특히 HIV 감염을 치료하거나 예방하기 위한 치료제를 전달하는 데에 유용한 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0023] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 특징으로 한다:



(I)

[0024]

[0025] 상기 식에서,

[0026] R^1은 C_1-C_8알킬, C_6-C_{10}아릴 또는 LR^2이고;

[0027] L은 알킬렌이고;

[0028] R^2는,

[0029] a) 히드록시;

[0030] b) 알콕시;

[0031] c) OR^3 (여기서, R^3는 $P(O)(OH)_2$, 알콕시 또는 알킬렌-알콕시임);

[0032] d) 옥소 또는 C_1-C_8알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴;

[0033] e) $C(O)OR^4$ (여기서, R^4는 H, C_1-C_8알킬 또는 XR^5이고, 여기서 X는 알킬렌이며 R^5는 C_6-C_{10}아릴, 헤테로시클릴 또는 NR^6R^7이고, 여기서 R^6와 R^7은 H 및 C_1-C_8알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0034] f) NR^6R^7;

[0035] g) $C(O)NR^8R^9$ (여기서, R^8과 R^9은 H 및 XR^5로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0036] h) $C(O)R^{10}$ (여기서, R^{10}은 XR^{11}에 의해 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴이며, 여기서 R^{11}은 헤테로시클릴임)이다.

[0037] 본 발명은, R^1이 LR^2이고 R^2가 OR^3 또는 $C(O)OR^4$인, 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다.

[0038] 본 발명은, R^1이 LR^2이고 R^2가 OR^3 또는 $C(O)OR^4$이고 R^3가 $P(O)(OH)_2$이며 R^4가 XR^5이고 X가 알킬렌이며 R^5가 C_6-$_{10}$아릴인, 화학식 (I)의 화합물을 특징으로 한다.

[0039] 또한, 본 발명은 하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물을 특징으로 한다:

[0040] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 메틸 카르보네이트;

[0041] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(메틸옥시)에틸 카르보네이트;

[0042] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 1-메틸에틸 카르보네이트;

[0043] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[2-(메틸옥시)에틸]옥시}에틸 카르보네이트;

[0044] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-히드록시에틸 카르보네이트;

[0045] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(포스포노옥시)에틸 카르보네이트;

[0046] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-히드록시프로필 카르보네이트;

[0047] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-(포스포노옥시)프로필 카르보네이트;

[0048] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-피리디닐메틸 카르보네이트;

[0049] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(2-옥소-1-피롤리디닐)에틸 카르보네이트;

[0050] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(4-모르폴리닐)에틸 카르보네이트;

[0051] 페닐메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트;

[0052] ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산;

[0053] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(디메틸아미노)에틸 카르보네이트;

[0054] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-{4-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐}에틸 카르보네이트;

[0055] 메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트;

[0056] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-[(2-피리디닐메틸)아미노]에틸 카르보네이트;

[0057] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(4-메틸-1-피페라지닐)에틸 카르보네이트;

[0058] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-2-옥소에틸 카르보네이트;

[0059] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[4-(디메틸아미노)부틸]아미노}-2-옥소에틸 카르보네이트;

[0060] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-2-옥소에틸

카르보네이트;

[0061] 2-피리디닐메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트;

[0062] 2-(4-모르폴리닐)에틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트;

[0063] 2-(디메틸아미노)에틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트;

[0064] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트; 및

[0065] 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

[0066] 또한, 본 발명은 하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물을 특징으로 한다:

[0067] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(포스포노옥시)에틸 카르보네이트 모노소듐(mono-sodium)염;

[0068] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-(포스포노옥시)프로필 카르보네이트 모노소듐염; 및

[0069] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(4-모르폴리닐)에틸 카르보네이트 아세테이트.

[0070] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 임의의 다른 용어와 함께 사용되어 특정 탄소 원자수를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 라디칼의 예로는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소아밀, n-헥실 등이 있다.

[0071] 용어 "알킬렌"은 달리 정의되지 않는 한 직쇄 또는 분지쇄의 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 바람직하게는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 지닌다. 본 명세서에서 사용되는 "알킬렌"의 예로는 비제한적으로 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌 등이 있다.

[0072] 용어 "알콕시"는 알킬 에테르 라디칼을 지칭하며, 여기서 용어 "알킬"은 상기 정의한 바와 같다. 적절한 알킬 에테르 라디칼의 예로는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등이 있다.

[0073] 용어 "아릴"은 단독으로 또는 임의의 다른 용어와 함께 사용되어 특정 탄소 원자수, 바람직하게는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 카르보시클릭 방향족 부분 (예를 들어, 페닐 또는 나프틸)을 지칭한다. 아릴 라디칼의 예로는 비제한적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 페난트리디닐 등이 있다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "아릴"은 또한 방향족 탄화수소 라디칼의 각각의 가능한 위치 이성질체, 예를 들어 1-나프틸, 2-나프틸, 5-테트라히드로나프틸, 6-테트라히드로나프틸, 1-페난트리디닐, 2-페난트리디닐, 3-페난트리디닐, 4-페난트리디닐, 7-페난트리디닐, 8-페난트리디닐, 9-페난트리디닐 및 10-페난트리디닐을 포함한다. 아릴 라디칼의 예로는 비제한적으로 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 안트라세닐, 페난트레닐, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 페난트리디닐 등을 포함한다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릴"은 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로시클릭 고리 또는 8원 내지 11원의 바이시클릭 헤테로시클릭 고리 시스템을 지칭하며, 이러한 고리는 포화되거나 부분 포화되거나 불포화되고 모노시클릭인 경우에는 벤조접합되거나 벤조접합되지 않을 수 있다. 각각의 헤테로사이클은 하나 이상의 탄소 원자 그리고 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자로 구성되고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 산화되거나 산화되지 않을 수 있고 질소 원자는 4차화되거나 4차화되지 않을 수 있으며, 상기 정의된 헤테로시클릭 고리들 중 어느 것이 벤젠 고리에 접합된 임의의

바이시클릭 기를 포함한다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 탄소 또는 헤테로원자에서 결합될 수 있는데, 단, 이러한 결합은 안정한 구조를 생성시켜야 한다. 바람직한 헤테로사이클로는 5원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클 및 8원 내지 10원의 바이시클릭 헤테로사이클이 있다. 헤테로시클릭 고리가 치환기를 지니는 경우, 이러한 치환기는 헤테로원자이건 탄소 원자이건 간에 고리의 임의의 원자에 결합될 수 있는 것으로 이해되는데, 단, 안정한 화학 구조가 생성되어야 한다. "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴"은 상기 정의된 헤테로사이클에 포함되며, 이는 대체로 고리 시스템이 5개 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 5개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 라디칼인 헤테로사이클을 지칭하는데, 여기서 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개의 고리 탄소가 각각 N, O, S 및 P와 같은 헤테로원자로 대체된다. 바람직한 헤테로아릴기로는 5원 내지 6원의 모노시클릭 헤테로아릴 및 8원 내지 10원의 바이시클릭 헤테로아릴이 있다. 또한, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"의 범위에는 비방향족(non-aromatic)의 헤테로원자 함유 고리가 하나 이상의 방향족 고리에 접합된 기가 포함되며, 이의 예로는 인돌리닐, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라히드로-퀴놀리닐이 있고, 여기서 라디칼 또는 결합 지점은 비방향족의 헤테로원자 함유 고리상에 존재한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 헤테로시클릭 라디칼의 각각의 가능한 위치 이성질체를 또한 포함하는데, 이의 예로는 1-인돌리닐, 2-인돌리닐, 3-인돌리닐이 있다. 헤테로사이클의 예로는 이미다졸릴, 이미다졸리노일, 이미다졸리디닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인돌릴, 인다졸릴, 인다졸리놀릴, 퍼히드로피리다질, 피리다질, 피리딜, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라지닐, 퀴녹솔릴, 피페리디닐, 피라닐, 피파졸리닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 푸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 카르볼리닐, 테트라졸릴, 티아졸리디닐, 벤조푸라노일, 티아모르폴리닐 설폰, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 벤족사졸릴, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소아제피닐, 아제피닐, 이속소졸릴, 이소티아졸릴, 푸라자닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥솔릴, 디옥시닐, 옥사티올릴, 벤조디옥솔릴, 디티올릴, 티오페닐, 테트라히드로티오페닐, 설폴라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 테트라히드로푸로디히드로푸라닐, 테트라히드로피라노디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로푸로푸라닐 및 테트라히드로피라노푸라닐이 있다.

[0075] 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소 또는 황을 의미하고, 질소의 임의의 산화된 형태, 예를 들어 N(O) {N^{+}-O^{-}} 그리고 황의 임의의 산화의 형태, 예를 들어 S(O) 및 $S(O)_2$, 그리고 임의의 염기성 질소의 4차화된 형태를 포함한다.

[0076] 치환기들 또는 변수들의 조합이 허용될 수 있는데, 이는 그러한 조합이 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물을 생성시키는 경우에만 그러하다.

[0077] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 도시된 구조는 이러한 구조의 모든 입체화학 형태, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개개의 부분입체이성질체는 본 발명의 범위내에 명백히 포함된다. 본 명세서에 예시된 특정 화합물들은 특정한 입체화학 형태로 표현될 수 있지만, 임의의 주어진 키랄 중심에서 반대 입체화학을 지니거나 이의 혼합형태를 지닌 화합물들이 또한 고려된다.

[0078] 달시 명시되지 않는 한, 본 명세서에 도시된 구조는 하나 이상의 동위원소 농축된 원자(isotopically enriched atom)가 존재한다는 것만이 상이한 화합물들을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 명세서에 도시된 구조를 지니지만 수소가 중수소 또는 삼중수소에 의해 대체되거나 탄소가 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축된 탄소에 의해 대체된 화합물들이 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0079] 본 발명의 특정 화합물이 양자택일적 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 화합물들의 이러한 모든 호변이성질체 형태가 본 발명의 범위에 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 어느 하나의 호변이성질체로 표현된 경우에 이는 나머지 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0080] 용어 "약제학적 유효량"은 단일요법으로서 또는 다른 약물들과 함께 사용되는 경우 환자에서 바이러스 감염, 예를 들어 HIV 감염을 치료하는 데에 유효한 양을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하는"은 환자에서 특정 장애의 증상을 완화시키거나 특정 장애와 관련된 확인가능한 측정치를 개선시킴을 지칭하고, 바이러스 감염이 잠복성인 환자와 같은 무증상 환자에서 증상 재발을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 용어 "예방적 유효량"은 환자에서 바이러스 감염, 예를 들어 HIV 감염을 예방하거나 그러한 감염의 증상 발생을 예방하는 데에 유효한 양을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자"는 사람을 포함하는 포유동물을 지칭한다.

[0081] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체 또는 애쥬번트"는, 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고 그러

한 화합물의 약리 활성을 파괴하지 않으며 치료량의 항바이러스제를 전달하기에 충분한 용량으로 투여되는 경우 비독성인, 담체 또는 애쥬번트를 지칭한다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료"는 환자에서 특정 장애의 증상을 완화시키거나 특정 장애와 관련된 확인가능한 측정치를 개선시킴을 지칭하고, 바이러스 감염이 잠복성인 환자와 같은 무증상 환자에서 증상 재발을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 치료는 환자에서 질병 또는 질환을 예방하거나 그러한 질병 또는 질환의 증상 발생을 예방하는 것을 지칭하는 예방을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자"는 사람을 포함하는 포유동물을 지칭한다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 용어 "피검체"는 환자, 동물 또는 생물학적 샘플을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 비제한적으로 세포 배양액 또는 이의 추출물; 시험관내 검정을 위해 적합한 효소의 제조물(preparation); 포유동물로부터 수득되는 생검 재료 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 그 밖의 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.

[0084] 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산과 염기로부터 유래되는 것들을 포함한다. 적절한 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산이 있다. 옥살산과 같은 다른 산은, 그 자체로는 약제학적으로 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 수득하는 데에 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

[0085] 적절한 염기로부터 유래되는 염으로는 알칼리 금속 (예를 들어, 소듐), 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘), 암모늄, $NW4^{+}$ (여기서, W는 C_{1-4} 알킬임) 및 다른 아민 염이 있다. 수소 원자 또는 아미노기의 생리적으로 허용되는 염으로는 유기 카르복실산, 예를 들어 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 이세티온산, 락토비온산 및 숙신산의 염; 유기 설폰산, 예를 들어 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔산의 염 그리고 무기산, 예를 들어 염산, 황산, 인산 및 설팜산의 염이 있다. 화합물의 히드록시기와의 생리학적으로 허용되는 염은 상기 화합물의 음이온을 Na^{+}, NH_4^{+}, 및 NW_4^{+} (여기서, W는 C_{1-4}알킬기임)와 같은 적절한 양이온과 함께 포함한다. 바람직한 염으로는 소듐, 칼슘, 포타슘 및 히드로클로라이드가 있다.

[0086] 본 발명의 다른 화합물들은 본 명세서의 교시내용을 당 분야에 공지된 지식과 결부시킴으로써 용이하게 합성되거나 시판되는 시약을 사용하여 당업자에게 의해 제조될 수 있다.

[0087] 상기 화합물들 중 어느 하나를 지칭하는 경우 이는 또한 그러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭하는 것을 포함한다.

[0088] 본 발명의 화합물의 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 적절한 용매중에서 본 발명의 화합물을 적절한 염기 또는 산으로 처리하면 상응하는 염이 생성될 것이다.

[0089] 본 발명의 화합물은 HIV 인테그라제 억제 활성을 지니는 것으로 입증된 치료용 화합물, 예를 들어 WO2006/116764에 기재된 화합물을 전달하기 위한 프로드러그로서 유용하다. 본 발명의 한 가지 일면은 생물학적 샘플을 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하여 상기 생물학적 샘플에서 바이러스 감염, 예를 들어 HIV 감염을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 일면은 사람에게 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여 그러한 사람에서 바이러스 감염, 예를 들어 HIV 감염을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0090] 본 발명에 따른 화합물은 HIV 감염 및 관련 질환의 치료 또는 예방에 특히 적합하다. 본 명세서에서 치료라 함은 확립된 감염, 증상, 및 관련 임상 질환, 예를 들어 AIDS 관련 콤플렉스(ARC), 카포시 육종 및 AIDS 치매의 치료 뿐만 아니라 예방까지 확장된다.

[0091] 본 발명의 한 가지 구체예에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 조성물로 제형화될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 그러한 조성물은 화학식 (I)의 화합물 그리고 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 한 가지 구체예에서, 그러한 조성물은 생물학적 샘플 또는 환자에서 바이러스 감염, 예를 들어 HIV 감염을 치료하거나 예방하기에 유효한 양의 본 발명의 화합물을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 환자에게 투여되도록, 예를 들어 경구 투여되도록 제형화될 수 있는데, 여기서 상기 약제학적 조성물은 바이러스 복제를 억제하거나 바이러스 감염 또는 질병 또는

장애, 예를 들어 HIV 감염을 치료하거나 예방하기에 유효한 양의 본 발명의 화합물 그리고 약제학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클을 포함한다.

[0092] 본 발명은 의료 요법(medical therapy), 예를 들어 HIV 감염과 같은 바이러스 감염 및 관련 질환의 치료 또는 예방에 사용되는 본 발명에 따른 화합물을 특징으로 한다. 본 발명에 따른 화합물은 AIDS 및 관련 임상 질환, 예를 들어 AIDS 관련 콤플렉스(ARC), 진행성 전신성 임파선증(progressive generalized lymphadenopathy, PGL), 카포시 육종, 혈소판감소성 자반증(thromobocytopenic purpura), AIDS 관련 신경 질환, 예를 들어 AIDS 치매 콤플렉스, 다발성 경화증 또는 열대성 하반신마비(tropical paraperesis), 항-HIV 항체 양성 및 HIV 양성 질환, 그리고 무증상 환자에서의 그러한 질환의 치료를 위해 특히 유용하다.

[0093] 또 다른 일면에 따르면, 본 발명은 감염된 환자, 예를 들어 사람을 포함하는 포유동물에서 바이러스 감염의 증상 또는 효과를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는데, 이러한 방법은 상기 환자에게 약제학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 가지 일면에 따르면, 바이러스 감염은 레트로바이러스 감염, 특히 HIV 감염이다.

[0094] 또한, 본 발명은 바이러스 감염, 특히 HIV 감염의 치료를 위해 피검체에게 투여되는 약제 제조에서의 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포함한다.

[0095] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 HIV 감염 또는 HIV 관련 증상 또는 효과, 예를 들어 카포시 육종의 치료에 있어서 보조 요법으로 사용될 수 있다.

[0096] 또한, 본 발명은 환자, 예를 들어 사람을 포함하는 포유동물에서 임상 질환을 치료하는 방법을 제공하는데, 여기서 상기 임상 질환은 앞서 논의된 것들을 포함하며, 이러한 방법은 약제학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 상기 환자를 처리하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 언급된 질병 또는 질환 중 어느 하나를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0097] 본 명세서에서 치료라 함은 확립된 질환, 장애 및 감염, 이의 증상 그리고 관련 질환의 치료 뿐만 아니라 예방까지 확장된다. 본 발명에 따른 상기 화합물들 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 감염 또는 질환의 치료를 위한 다른 치료제들과 함께 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 또 다른 약제학적 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 활성 성분(들) 및 약제학적 활성제들은 동일하거나 상이한 약제학적 조성물로 동시에 (즉, 동시발생적으로) 투여되거나 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 활성 성분(들) 및 약제학적 활성제(들)의 양 그리고 상대적인 투여 시점은 요망되는 조합 치료 효과를 얻도록 선택될 수 있다.

[0098] 다른 치료제들의 예로는 다음과 같은 것들이 있다:

[0099] 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, 예를 들어 지도부딘, 디다노신, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비어, 스타비딘, 아데포비어, 아데포비어 디피복실, 포지부딘, 토독실, 엠트리시타빈, 알로부딘, 암독소비어, 엘부시타빈, 및 유사한 약물;

[0100] 비-뉴클레오티드(non-nucleotide) 역전사효소 억제제 (이뮤노칼, 올티프라즈 등과 같은 항산화 활성을 지닌 약물을 포함함), 예를 들어 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 로비리드, 이뮤노칼, 올티프라즈, 카프라비린, TMC-278, TMC-125, 에트라비린, 및 유사한 약물;

[0101] 프로테아제 억제제, 예를 들어 사퀴나비어, 리토나비어, 인디나비어, 넬피나비어, 암프레나비어, 포삼프레나비어, 브레카나비어, 아타자나비어, 티프라나비어, 팔리나비어, 라시나비어, 및 유사한 약물;

[0102] 유입 억제제(entry inhibitor), 예를 들어 엔푸비르티드(T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix 및 유사한 약물;

[0103] 인테그라제 억제제, 예를 들어 L-870,810, 랄테그라비어 및 유사한 약물;

[0104] 출아 억제제(budding inhibitor), 예를 들어 PA-344 및 PA-457, 및 유사한 약물; 및

[0105] CXCR4 및/또는 CCR5 억제제, 예를 들어 비크리비록(Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비록(UK 427,857), TAK449 및 유사한 약물.

[0106] 또한, 본 발명은 적어도 앞서 규정된 것들과 같은 또 다른 치료제와 동시 투여되거나 순차 투여되는 약제 제조에서의 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포함한다.

[0107] 본 발명의 화합물은 화합물의 대사를 억제하거나 감소시키는 것으로 공지된 약물, 예를 들어 리토나비어와 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대사 억제제와 조합하여 투여함으로써 앞서 기재된 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 특징으로 한다. 이러한 조합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0108] 일반적으로, 상기 언급된 질환 각각에 대한 적절한 용량은 하루에 수용자 (예를 들어, 사람) 체중 킬로그램 당 0.01 내지 250 mg의 범위, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg의 범위이다. 달리 명시되지 않는 한, 활성 성분의 모든 중량은 화학식 (I)의 모화합물(parent compound)로서 이의 염 또는 에스테르에 대해 계산되고, 중량은 비례적으로 증가한다. 요망되는 용량은 하루에 걸쳐 적절한 간격을 두고 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 분할용량(sub-dose)으로서 제공될 수 있다. 일부 경우, 요망되는 용량은 격일로 제공될 수 있다. 이러한 분할용량은 단위 투여형 당 1 내지 1000 mg 또는 20 내지 500 mg, 또는 10 내지 500 mg, 또는 1 내지 400 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여형으로 투여될 수 있다.

[0109] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이러한 활성 성분을 약제학적 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 상기 규정된 하나 이상의 활성 성분을 이의 하나 이상의 허용되는 담체 그리고 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 각각의 담체는 조성물의 다른 성분들과 상용가능(compatible)하고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 허용되는 것이어야 한다.

[0110] 약제학적 조성물은 경구, 직장, 비내, 국소 (경피, 협측(buccal) 및 설하 투여를 포함함), 질내 또는 비경구 (피하, 근내, 정맥내, 피내 및 유리체강내(intravitreal) 투여를 포함함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 조성물은 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 본 발명의 또 다른 특징을 나타내고 활성 성분들을 담체와 합치는 단계를 포함하는데, 상기 담체는 하나 이상의 부속 성분들을 구성한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분들을 액체 담체 또는 미세 분할된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 철저하게 합친 후 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0111] 또한, 본 발명은, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 또 다른 치료제가 서로 독립적으로 부품들의 키트로서 제공되는, 앞서 규정된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0112] 경피 투여에 적합한 조성물은 장시간 동안 수용자의 표피와 긴밀히 접촉된 상태를 유지하도록 적합된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 이러한 패치는 적절하게는 활성 화합물을 (1) 임의로 완충된 수용액 중에 함유하거나, (2) 접착제에 용해되고/거나 분산된 형태로 함유하거나, (3) 폴리머에 분산된 형태로 함유한다. 활성 화합물의 적절한 농도는 약 1% 내지 25%, 바람직하게는 약 3% 내지 15%이다. 한 가지 특수한 가능성으로서, 활성 화합물은 문헌 [Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 설명된 바와 같이 전기운반(electrotransport) 또는 이온토포레시스(iontophoresis)에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.

[0113] 경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 캐플릿(caplet), 캐쉐이(cachet) 또는 정제와 같은 별개의 단위로서 제공되거나; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서 제공되거나; 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 또한, 활성 성분은 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

[0114] 정제는, 임의로 하나 이상의 부속 성분들을 사용하여, 압축 또는 몰딩(molding)에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적절한 장치에서 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분들을, 임의로 결합제 (예를 들어, 포비돈, 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 비활성 희석제, 방부제, 붕해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트, 가교된 포비돈, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적절한 장치에서 비활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 스코어링(scored)될 수 있고, 요망되는 방출 프로파일을 제공하기 위해 예를 들어 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 함유된 활성 성분들이 저속 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 위가 아닌 장의 일부에서 방출을 제공하도록 정제에 임의로 장용 코팅이 제공될 수 있다.

[0115] 입에 국소 투여하기에 적합한 약제학적 조성물은, 착향 베이스(flavored base), 통상적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트내에 활성 성분들을 포함하는 로젠지; 젤라틴과 글리세린, 또는 수크로오스와 아카시아와 같은 비활성 베이시스(inert basis)내에 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastille); 및 적절한 액체 담체내에 활성 성분을 포함하는 구강세척액을 포함한다.

[0116] 질내 투여에 적합한 약제학적 조성물은 페서리(pessary), 탐폰(tampon), 크림, 젤, 페이스트, 포말 또는 스프레이로서 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 활성 성분에 더하여 당 분야에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유

할 수 있다.

[0117] 직장 투여용 약제학적 조성물은, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트 또는 당 분야에서 통상적으로 사용되는 다른 물질을 포함하는 적절한 담체와의 좌제로서 제공될 수 있다. 좌제는 활성 성분을 연화되거나 용융된 담체(들)와 혼합한 후 냉각하고 몰드(mold)에서 성형함으로써 편리하게 형성될 수 있다.

[0118] 비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은, 산화방지제, 완충제, 정균제 및 약제학적 조성물이 예정된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는, 수성 및 비수성 등장 멸균 주사 용액; 현탁제와 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액; 및 화합물을 혈액 성분 또는 하나 이상의 기관(organ)에 표적화하도록 설계되는 리포솜 또는 다른 미립자(microparticulate) 시스템을 포함한다. 약제학적 조성물은 단위 용량 또는 다회 용량 밀봉 용기, 예를 들어 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결건조 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 설명한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

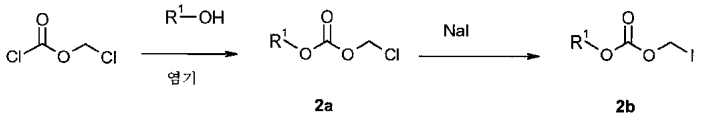
[0119] 단위 용량 약제학적 조성물은 앞서 열거한 활성 성분 또는 이의 적절한 분획의 1일 용량 또는 1일 분할 용량을 함유하는 것들을 포함한다.

[0120] 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 특별히 언급된 성분들에 더하여 해당 약제학적 조성물의 유형와 관련하여 당 분야에서 통상적인 다른 작용제들을 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 하는데, 예를 들어 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 감미제, 증점제 및 착향제와 같은 추가의 작용제를 포함할 수 있다.

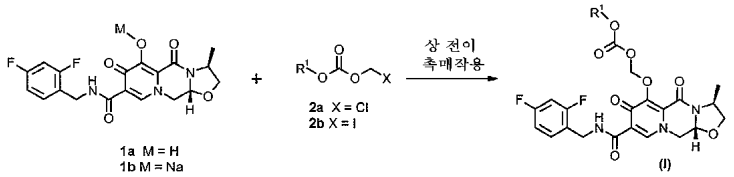
[0121] 본 발명의 화합물은 용이하게 입수할 수 있는 출발 물질, 시약 및 통상적인 합성 절차를 이용하여 하기 반응식 및 실시예, 또는 이들의 변형법(modification)에 따라 제조될 수 있다. 이러한 반응에서, 당업자에게 공지된 변형물(variant)을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0122] (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드는 WO2006/116724에 기재된 방법을 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

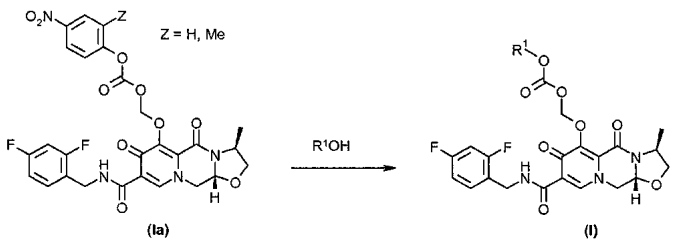
반응식 1



반응식 2

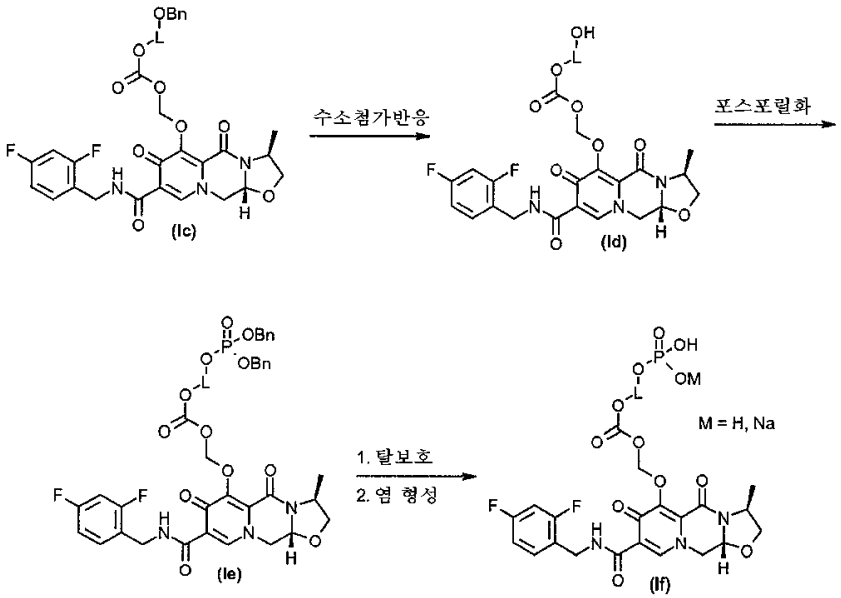


반응식 3

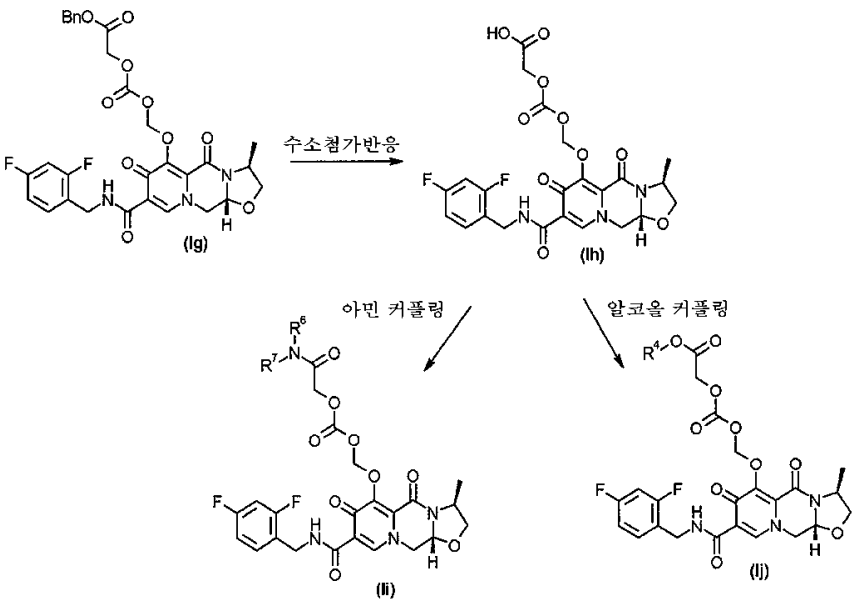


[0123]

반응식 4



반응식 5



[0124]

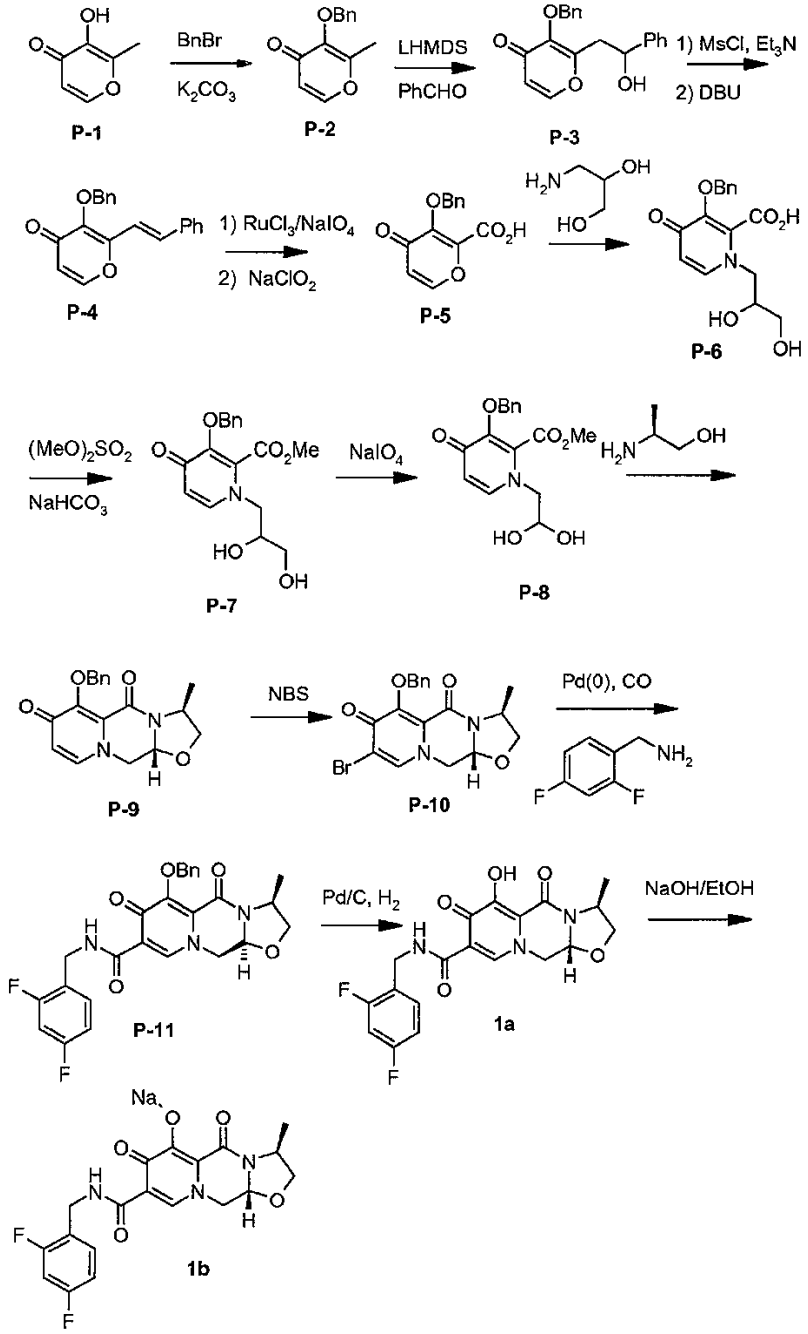
도면의 간단한 설명

[0125] 도 1: (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (반응식 2의 화합물 1a) 및 프로드러그인 실시예 12의 화합물의 혈장 농도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0126] 하기 실시예는 예시를 위한 것일 뿐이며, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0127] 제법 1: (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐염 (화합물 1b, 반응식 2).



[0128]

[0129] a) 2-메틸-3-[(페닐메틸)옥시]-4H-피란-4-온 (화합물 P-2)의 합성.

[0130] 14.0 L의 MeCN 중의 2000 g의 화합물 P-1(1.0 eq.)의 슬러리에 2848 g의 벤질 브로마이드(1.05 eq.)와 2630 g의 K_2CO_3(1.2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 13℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 5.0 L의 MeCN로 세척하였다. 여액을 농축하고, 3.0 L의 THF를 잔류물에 첨가하였다. THF 용액을 농축하여 3585 g의 미정제 화합물 P-2를 오일로서 수득하였다. 추가 정제없이, 화합물 P-2를 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 6.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

[0131] b) 2-(2-히드록시-2-페닐에틸)-3-[(페닐메틸)옥시]-4H-피란-4-온 (화합물 P-3)의 합성. 904 g의 미정제 화합물 P-2에 5.88 L의 THF를 첨가하고, 이러한 용액을 -60℃로 냉각시켰다. THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴아미드)(1.25 eq.) 1.0 M 용액 5.00 L를 -60℃에서 화합물 2의 용액에 2시간 동안 적가하였다. 그 후, 800 mL의 THF 중의 509 g의 벤즈알데히드(1.2 eq.)의 용액을 -60℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 에이징(aging)시켰다. THF 용액을 2℃ 미만에서 1.21 L의 농축된 HCl, 8.14 L의 빙수 및 4.52 L의 EtOAc의 혼

합물내로 부었다. 유기층을 2.71 L의 염수로 세척하고 (2회), 수성층을 3.98 L의 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축하였다. 이러한 혼합물에 1.63 L의 톨루엔을 첨가하고, 농축하여 (2회), 화합물 P-3의 톨루엔 슬러리를 수득하였다. 여과하고 0.90 L의 차가운 톨루엔으로 세척하고 건조시킴으로써, 955 g의 화합물 P-3 (화합물 P-1으로부터 74% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.5-7.2 (m, 10H), 6.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1H).

[0132] c) 2-[(E)-2-페닐에테닐]-3-[(페닐메틸)옥시]-4H-피란-4-온 (화합물 P-4)의 합성. 8.82 L의 THF 중의 882 g의 화합물 P-3 (1.0 eq.)의 용액에 30℃ 미만에서 416 g의 Et_3N(1.5 eq.)과 408 g의 메탄설포닐 클로라이드(1.3 eq.)를 첨가하였다. 화합물 P-3가 사라진 것을 확인한 후, 440 mL의 NMP와 1167 g의 DBU(2.8 eq.)를 30℃미만에서 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 30분간 에이징시켰다. 혼합물을 1.76 L의 16% 황산으로 중화시키고, 유기층을 1.76 L의 2% Na_2SO_3aq.로 세척하였다. 유기층을 농축한 후, 4.41의 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 농축하였다 (3회). 4.67 L의 헥산을 첨가한 후, 혼합물을 빙욕(ice bath)을 사용하여 냉각시켰다. 여과하고 1.77 L의 헥산으로 세척하고 건조시킴으로써, 780 g의 화합물 P-4 (94% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 10H), 7.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

[0133] d) 4-옥소-3-[(페닐메틸)옥시]-4H-피란-2-카르복실산 (화합물 P-5)의 합성. 2.47 L의 MeCN, 2.47 L의 EtOAc 및 2.47 L의 H_2O 중의 822 g의 화합물 P-4 (1.0 eq.)과 11.2 g의 $RuCl_3 \cdot nH_2O$(0.02 eq.)의 혼합물에 25℃ 미만에서 2310 g의 $NaIO_4$(4.0 eq.)를 첨가하였다. 1시간 동안 에이징시킨 후, 733 g의 $NaClO_2$(3.0 eq.)를 25℃ 미만에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 1시간 동안 에이징시킨 후, 침전물을 여과하고, 8.22 L의 EtOAc로 세척하였다. 여액에 1.64 L의 50% $Na_2S_2O_3$aq., 822 mL의 H_2O 및 630 mL의 농축된 HCl을 첨가하였다. 수성층을 4.11 L의 EtOAc로 추출하고, 유기층들을 합치고 농축하였다. 잔류물에 4 L의 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 농축하고, 빙욕을 사용하여 냉각시켰다. 여과하고 1 L의 톨루엔으로 세척하고 건조시킴으로써, 372 g의 화합물 P-5 (56% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.6 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H).

[0134] e) 1-(2,3-디히드록시프로필)-4-옥소-3-[(페닐메틸)옥시]-1,4-디히드로-2-피리딘카르복실산 (화합물 P-6)의 합성. 1.53 L의 EtOH 중의 509 g의 화합물 P-5(1.0 eq.)와 407 g의 3-아미노-프로판-1,2-디올(2.5 eq.)의 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 그리고 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 200 mL의 EtOH 중의 18.8 g의 3-아미노-프로판-1,2-디올(0.1 eq.)을 첨가한 후, 혼합물을 80℃에서 30분간 교반하였다. 냉각시키고 509 mL의 H_2O를 첨가한 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 2.54 L의 H_2O와 2.54 L의 AcOEt를 첨가하였다. 분리한 후, 수성층을 1.02 L의 EtOAc로 세척하였다. 수성층에 12℃ 미만에서 2.03 L의 12% 황산을 첨가하여, 화합물 P-6의 결정을 수득하였다. 여과하고 1.53 L의 차가운 H_2O로 세척하고 건조시킴으로써, 576 g의 화합물 P-6 (83% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.5-7.2 (m, 5H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 4.2, 10.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 6.0, 10.8 Hz, 1H).

[0135] f) 메틸 1-(2,3-디히드록시프로필)-4-옥소-3-[(페닐메틸)옥시]-1,4-디히드로-2-피리딘카르복실레이트 (화합물 P-7)의 합성. 2.88 L의 NMP 중의 576 g의 화합물 P-6 (1.0 eq.: 5.8%의 H_2O가 함유되었음)의 슬러리에 431 g의 $NaHCO_3$(3.0 eq.)와 160 mL의 메틸 요오다이드(1.5 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 5℃로 냉각시킨 후, 1.71 L의 2N HCl와 1.15 L의 20% NaClaq.을 10℃ 미만에서 혼합물에 첨가하여, 화합물 7의 결정을 수득하였다. 여과하고 1.73 L의 H_2O로 세척하고 건조시킴으로써 507 g의 화합물 P-7 (89% 수율)을 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 6.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 2.4, 14.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H).

[0136] g) 메틸 1-(2,2-디히드록시에틸)-4-옥소-3-[(페닐메틸)옥시]-1,4-디히드로-2-피리딘카르복실레이트 (화합물 P-8)의 합성. 5.07 L의 MeCN, 5.07 L의 H_2O 및 9.13 g의 AcOH(0.1 eq.) 중의 507 g의 화합물 P-7 (1.0 eq.)의 혼합물에 390 g의 $NaIO_4$(1.2 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 1.52 L의 10% $Na_2S_2O_3$aq.를 첨가하고, 혼합물을 농축하고, 10℃로 냉각시켰다. 여과하고 H_2O로 세척하고 건조시킴으로써, 386 g의 화합물 P-8 (80% 수율)을 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (d, J = 5.1 Hz, 2H).

[0137] h) (3S,11aR)-3-메틸-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,11,11a-테트라히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-5,7-디온 (화합물 P-9)의 합성. 3.20 L의 MeOH 중의 320 g의 화합물 P-8 (1.0 eq.)의 혼합물을 가열에 의해 용해시킨 후, 용액을 농축하였다. 잔류물에 1.66 L의 MeCN, 5.72 mL의 AcOH(0.1 eq.) 및 82.6 g의 (S)-2-아미노-프로판-1-올(1.1 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 70℃로 가열하고, 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 농축하였다. 잔류물에 1.67 L의 2-프로판올을 첨가하고, 혼합물을 농축하였다 (2회). 잔류물을 냉각시키고 여과하고 500 mL의 차가운 2-프로판올로 세척한 후, 167 g의 화합물 P-9 (52% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 4H), 6.53 (d, J = 7.2, 1H), 5.46 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 3.9, 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 6.6, 8.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 3.9, 12.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 9.9, 12.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 6.9, 8.7 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0138] i) (3S,11aR)-8-브로모-3-메틸-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,11,11a-테트라히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-5,7-디온 (화합물 P-10)의 합성. 780 mL의 NMP 중의 156 g의 화합물 P-9 (1.0 eq.)의 슬러리에 93.6 g의 NBS(1.1 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 3.12 L의 H_2O에 첨가하였다. 여과하고 8.0 L의 H_2O로 세척하고 건조시킴으로써, 163 g의 화합물 P-10 (84% 수율)을 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 3H), 5.34 (dd, J = 3.6, 9.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 9.9, 11.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.7, 8.1 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

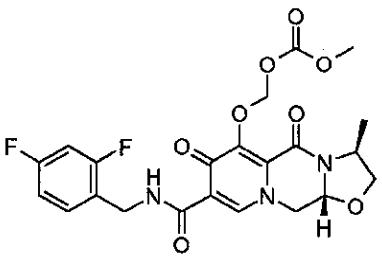
[0139] j) (3S,11aS)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸-5,7-디옥소-6-[(페닐메틸)옥시]-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (화합물 P-11)의 합성. 일산화탄소 분위기하에서, 816 mL의 DMSO 중의 163 g의 화합물 P-10 (1.0 eq.), 163 mL의 i-Pr2NEt(2.5 eq.), 68.4 mL의 2,4-디플루오로벤질아민(1.5 eq.) 및 22.5 g의 $Pd(PPh_3)_4$(0.05 eq.)의 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 교반하였다. 냉각시키고 침전물을 제거하고 50 mL의 DMSO로 세척하고 11.3 g의 $Pd(PPh_3)_4$(0.025 eq.)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 다시 일산화탄소 분위기하에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시키고 침전물을 제거하고 2.0 L의 AcOEt와 2.0 L의 H_2O를 첨가한 후, 유기층을 1.0 L의 1N HClaq.와 1.0 L의 H_2O로 세척하고 (2회), 수성층을 1.0 L의 AcOEt로 추출하였다. 유기층들을 합치고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 184 g의 화합물 P-11 (96% 수율)을 포말로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75-7.25 (m, 7H), 6.90-6.70 (m, 2H), 5.43 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.50-4.25 (m, 3H), 3.86 (dd, J = 9.9, 12.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 6.9, 8.4 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0140] k) (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 (화합물 1a)의 합성. 수소 분위기하에서, 3.31 L의 THF와 0.37 L의 MeOH 중의 184 g의 화합물 P-11 (1.0 eq.)과 36.8 g의 10%Pd-C의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 침전물(Pd-C)을 여과하고 THF/MeOH(9/1)로 세척하고 36.8 g의 10% Pd-C를 첨가한 후, 혼합물을 수소 분위기하에서 20분간 교반하였다. 침전물(Pd-C)을 여과하고 THF/MeOH(9/1)로 세척한 후, 여액을 농축하였다. 200 mL의 AcOEt를 잔류물에 첨가한 후, 여과에 의해 화합물 1a의 미정제 고형물을 수득하였다. 침전물들을 합치고, 4.0 L의 $CHCl_3$/MeOH(5/1)로 추출하였다. $CHCl_3$/MeOH 용액을 농축하고 250 mL의 AcOEt를 잔류물에 첨가한 후, 여과

에 의해 화합물 1a의 미정제 고형물을 수득하였다. 미정제 고형물들을 합치고, 가열에 의해 8.2 L의 MeCN/H_2O(9/1)에 용해시켰다. 여과한 후, 여액을 농축하였다. 잔류물에 1.5 L의 EtOH를 첨가하고, 혼합물을 농축하였다 (3회). 잔류물을 냉각하고 여과하고 건조시킨 후, 132 g의 화합물 1a (88% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (brs, 1H), 10.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 2.6, 9.4, 10.6, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 4.1, 10.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 4.2, 12.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 6.8, 8.6 Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 10.2, 12.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 6.7, 8.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0141] l) (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐염 (화합물 1b)의 합성. 가열에 의해 16.0 g의 화합물 1a (1.0 eq.)를 2.56 L의 EtOH와 0.64 L의 H_2O에 용해시킨 후, 여과한 다음, 39 mL의 1N NaOHaq.(1.0 eq.)를 75℃에서 용액에 첨가하였다. 용액을 서서히 실온으로 냉각시켰다. 여과하고 80 mL의 EtOH로 세척하고 건조시킴으로써 13.5 g의 화합물 1b (80% 수율)를 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 5.21 (dd, J = 3.8, 10.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 3.8, 12.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 10.0, 12.1 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[0142] 실시예 1: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 메틸 카르보네이트.



[0143]

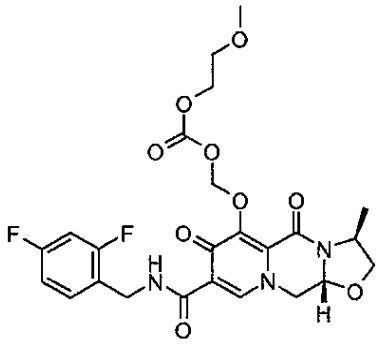
[0144] a) 클로로메틸 메틸 카르보네이트. 클로로메틸 클로리도카르보네이트 (3 ml, 33.7 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 메탄올 (1.36 mL, 33.7 mmol)을 적가한 다음, 피리딘 (2.73 mL, 33.7 mmol)을 적가하였다. 백색 현탁액을 0℃에서 교반하고, 주위 온도로 가온되게 하고, 14시간 동안 교반하였다. 현탁액을 물로 켄칭시키고(quenched), 수성 시트르산으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축하여, 클로로메틸 메틸 카르보네이트를 투명한 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.72 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H).

[0145] b) 요오도메틸 메틸 카르보네이트. 클로로메틸 메틸 카르보네이트 (2.05 g, 16.46 mmol)를 아세톤에 용해시키고, 요오드화나트륨 (3.70 g, 24.69 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 40℃에서 15시간 동안 가열하였다. 황색 현탁액을 주위 온도로 냉각되게 하고, 감압하에서 농축하고, 물과 수성 티오황산나트륨으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 요오도메틸 메틸 카르보네이트를 투명한 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.92 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H).

[0146] c) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 메틸 카르보네이트. 1b (30 mg, 0.070 mmol)와 탄산칼륨 (29 mg, 0.209 mmol)을 물에 현탁시키고, 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (24 mg, 0.070 mmol)를 첨가한 다음 디클로로메탄을 첨가하였다. 5분 교반하여 투명한 2상 용액을 수득하였다. 요오도메틸 메틸 카르보네이트 (19.5 mg, 0.091 mmol)를 디클로메탄 중의 용액으로 첨가하였다. 3시간 교반하여 완전히 반응시켰다. 반응물을 물, 디클로메탄으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (1-12% 메탄올/디클로로메탄 구배 용리)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.21(m, 1 H), 8.44, (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.80 (m, 2

H), 5.88 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.79 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.31 (m, 1 H), 4.49 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4.43-4.32 (m, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ES^+ MS: 494 (M+1).

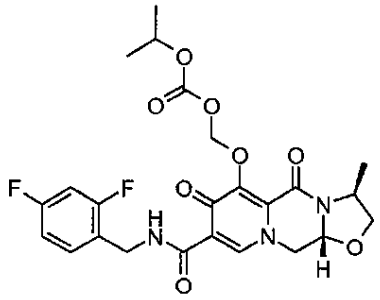
[0147] 실시예 2: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(메틸옥시)에틸 카르보네이트.



[0148]

[0149] 실시예 1에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 요오도메틸 2-(메틸옥시)에틸 카르보네이트 (122 mg, 0.468 mmol), 1b (50 mg, 0.117 mmol), 탄산칼륨 (48 mg, 0.351 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (40 mg, 0.117 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.20 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.94 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4.59 (m, 2 H), 4.43-4.29 (m, 5 H), 3.92 (m, 3 H), 3.70-3.61 (m, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 1.40 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 538 (M+1).

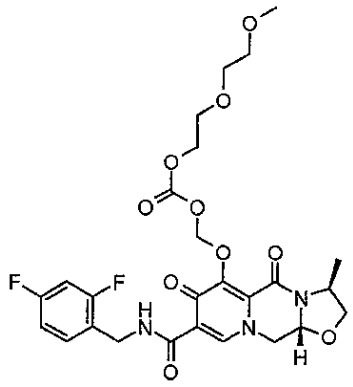
[0150] 실시예 3: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 1-메틸에틸 카르보네이트



[0151]

[0152] 실시예 1에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 요오도메틸 1-메틸에틸 카르보네이트 (140 mg, 0.574 mmol), 1b (50 mg, 0.117 mmol), 탄산칼륨 (48 mg, 0.351 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (40 mg, 0.117 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.29 (m, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 5.27 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.56 (m, 2 H), 4.40-4.29 (m, 3 H), 3.89 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3 H) 1.26 (m, 6 H). ES^+ MS: 522 (M+1).

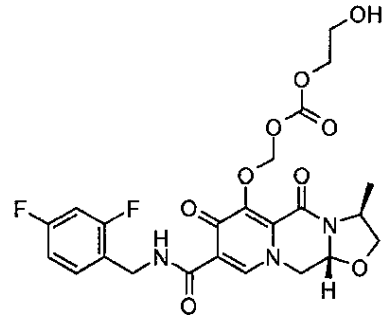
[0153] 실시예 4: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[2-(메틸옥시)에틸]옥시}에틸 카르보네이트.



[0154]

[0155] 실시예 1에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 요오도메틸 2-{[2-(메틸옥시)에틸]옥시}에틸 카르보네이트 (57 mg, 0.187 mmol), 1b (40 mg, 0.094 mmol), 탄산칼륨 (39 mg, 0.281 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (32 mg, 0.094 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.21 (m, 1 H), 8.44 (, s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.81 (m, 2 H), 5.93 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.83 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J= 10, 3.6 Hz, 1 H), 4.59 (m, 2 H), 4.43-4.27 (m, 5 H), 3.93 (m,1 H), 3.77-3.61 (m, 5 H), 3.52 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 582 (M+1).

[0156] 실시예 5: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-히드록시에틸 카르보네이트.



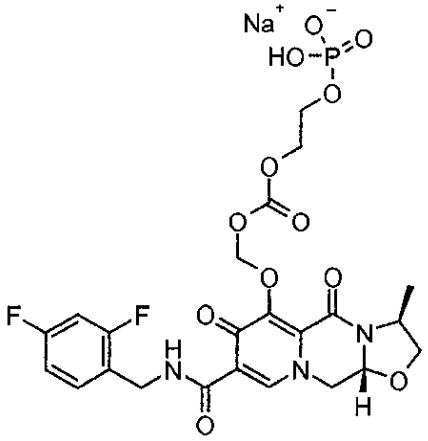
[0157]

[0158] a) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-[(페닐메틸)옥시]에틸 카르보네이트. 실시예 1에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 요오도메틸 2-[(페닐메틸)옥시]에틸 카르보네이트 (126 mg, 0.374 mmol), 1b (80 mg, 0.187 mmol), 탄산칼륨 (78 mg, 0.562 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (64 mg, 0.187 mmol)로부터 벤질 보호된 유도체를 제조하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.21 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.34-7.25 (m, 6 H), 6.78 (m, 2 H), 5.92 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.26 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4.57-4.52 (m, 4 H), 4.44-4.23 (m, 5 H), 3.84 (m, 1 H), 3.71 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 614 (M+1).

[0159] b) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-히드록시에틸 카르보네이트. 단계 (a)로부터의 중간체 (97 mg, 0.158 mmol)를 메탄올에 용해시키고, 탄소상 10 w.t. % 팔라듐 (97 mg)을 질소 분위기하에서 첨가하였다. 혼합물을 50 psi 수소하에서 14시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.12 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 6.02 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4.67-4.52 (m, 3 H), 4.40-4.35 (m, 3 H), 4.23 (m, 1 H), 4.01-3.92 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.71-3.63 (m, 2 H), 1.41 (d, J = 5.6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 524 (M+1).

[0160] 실시예 6: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-

헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(포스포노옥시)에틸 카르보네이트 모노소듐염.



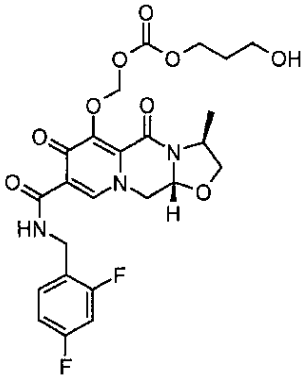
[0161]

[0162] a) 2-({비스[(페닐메틸)옥시]포스포릴}옥시)에틸 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 카르보네이트. 디벤질 N,N-디이소프로필-포스포르아미다이트를 주위 온도에서 디클로로메탄 중의 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-히드록시에틸 카르보네이트 (49.4 mg, 0.094 mmol)와 테트라졸 (79 mg, 1.13 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 3시간 교반하였다. 추가의 디벤질 N,N-디이소프로필-포스포르아미다이트 (0.08 mL)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수욕에서 냉각시키고, m-CPBA (130 mg, 0.755 mmol)를 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반하여 빙욕을 종료시켰다. 소듐 티오설페이트 용액을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 중탄산나트륨 용액과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 잔류물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.17 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.35-7.23 (m, 11 H), 6.78 (m, 2 H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.20 (dd, J = 10, 3.6 Hz, 1 H), 5.03-4.60 (m, 3 H), 4.58 (m, 1 H), 4.45-4.12 (m, 5 H), 3.73 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 784 (M+1).

[0163] b) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(포스포노옥시)에틸 카르보네이트. 단계 a로부터의 중간체 (26 mg, 0.033 mmol)를 메탄올에 용해시키고, 탄소상 10 w.t.% 팔라듐 (26 mg)을 첨가하고, 반응물을 1 atm하에서 30분간 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.26 (m, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 5.79 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.36 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 4.34-4.16 (m, 4 H), 4.08-3.94 (m, 3 H), 3.63 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 604 (M+1).

[0164] c) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(포스포노옥시)에틸 카르보네이트 모노소듐염. 수산화나트륨 (0.44 mL, 0.44 mmol, 1 N 수용액)을 0℃에서 에탄올 중의 단계 b에 설명된 바와 같이 제조한 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(포스포노옥시)에틸 카르보네이트 (266 mg, 0.441 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 1시간 교반하여 빙욕을 종료시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르로 분말화하고, 고형물을 진공 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 오렌지색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.27 (m, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 5.78 (m, 1 H), 5.63 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 4.54 (m,2H), 4.32-4.06 (m, 4 H), 3.80-3.60 (m, 3 H), 3.40 (m, 1 H, DMSO하에서), 1.26 (d, J = 5.2 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 604 (M+1).

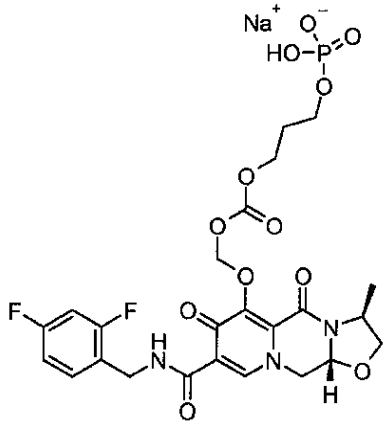
[0165] 실시예 7: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-히드록시프로필 카르보네이트.

[0166] 

[0167] a) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-[(페닐메틸)옥시]프로필 카르보네이트. 실시예 1에 따라 1b (1.00 g, 2.34 mmol), 요오도메틸 3-[(페닐메틸)옥시]프로필 카르보네이트 (3.24 g, 9.25 mmol), 탄산칼륨 (1.97 g, 14.3 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (1.30 g, 3.83 mmol)로부터 95% 수율로 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.18 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.35 - 7.20 (m, 6 H), 6.83 - 6.72 (m, 2 H), 5.92 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.83 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.25 (dd, J=9.9, 3.8 Hz, 1 H), 4.65 - 4.50 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.37 - 4.22 (m, 5 H), 3.86 (dd, J=12.2, 10.0 Hz, 1 H), 3.62 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 1 H), 3.55 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.04 - 1.92 (m, 2 H), 1.34 (d, J=6.2 Hz, 3 H); ES^+ MS: 628 (M+1).

[0168] b) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-히드록시프로필 카르보네이트. 40 mL의 1:1 THF/MeOH 중의 단계 a로부터의 중간체 (1.35 g, 2.15 mmol)의 용액을 챠콜(charcoal)상 10% 팔라듐 (1.0 g, Degussa type)의 존재하에서 55 psi에서 수소첨가반응시켰다. 3시간 후, 반응 용기를 질소로 퍼징하고(purged), 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에서 농축 건조시켜서, 백색 고형물을 수득하였다. 이러한 물질을 10 mL의 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 교반하며 약 60 mL의 헥산을 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 고형물을 진공 여과에 의해 수집하고, 진공하에서 건조시켜서, 표제 화합물을 플러피 화이트(fluffy white) 고형물로서 수득하였다 (1.09 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.14 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 1 H), 6.84 - 6.73 (m, 2 H), 5.93 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J=9.9, 3.7 Hz, 1 H), 4.65 - 4.51 (m, 2 H), 4.45 - 4.25 (m, 5 H), 3.91 (dd, J=12.1, 10.1 Hz, 1 H), 3.74 (t, J=5.8 , 2 H), 3.65 (dd, J=8.1, 6.8 Hz, 1 H), 1.96 - 1.83 (m, 2 H), 1.37 (d, J=6.0 Hz, 3 H); ES^+ MS: 538 (M+1).

[0169] 실시예 8: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-(포스포노옥시)프로필 카르보네이트 모노소듐염.



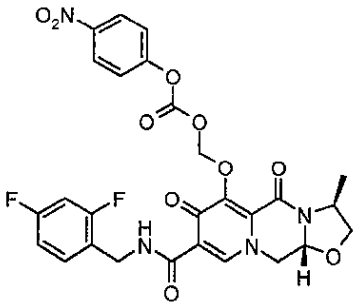
[0170]

[0171] a) 3-({비스[(페닐메틸)옥시]포스포릴}옥시)프로필 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 카르보네이트. 실시예 8에 따라, {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-히드록시프로필 카르보네이트 (0.400 g, 0.744 mmol)를, 테트라졸 (0.313 g, 4.47 mmol), 디벤질 N,N-디이소프로필-포스포르아미다이트 (0.771 g, 2.23 mmol) 및 m-CPBA (0.642 g, 3.72 mmol)을 사용하여 93% 수율로 표제 화합물로 전환시켰다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.37 - 7.24 (m, 11 H), 6.83 - 6.72 (m, 2 H), 5.92 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.85 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J=9.9, 3.7 Hz, 1 H), 5.05 - 4.92 (m, 4 H), 4.65 - 4.51 (m, 2 H), 4.40 - 4.01 (m, 7 H), 3.80 (dd, J=12.1, 10.1 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J=8.6, 7.0 Hz, 1 H), 2.09 - 1.88 (m, 2 H), 1.31 (d, J=6.2 Hz, 3 H); ES$^+$ MS: 798 (M+1).

[0172] b) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-(포스포노옥시)프로필 카르보네이트. 40 mL의 메탄올 중의 단계 a로부터의 중간체 (0.544 g, 0.682 mmol)의 용액을 탄소상 10% Pd (100 mg)의 존재하에서 35 psi에서 수소첨가반응시켰다. 3시간 후, 반응 용기를 질소로 퍼징하고, 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하고, 여액을 감압하에서 농축 건조시켜서, 표제 화합물을 백색 포말로서 수득하였다 (0.399 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 2 H), 5.79 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 5.68 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 5.38 (dd, J=9.9, 3.7 Hz, 1 H), 4.65 (dd, J=12.4, 3.7 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.41 - 4.30 (m, 2 H), 4.28 - 4.16 (m, 2 H), 4.08 - 3.97 (m, 3 H), 3.72 - 3.63 (m, 1 H), 2.07 - 1.88 (m, 2 H), 1.35 (d, J=5.9 Hz, 3 H); ES$^+$ MS: 618 (M+1).

[0173] c) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 3-(포스포노옥시)프로필 카르보네이트 모노소듐염. 25 mL의 물 중의 단계 b로부터의 중간체 (0.389 g, 0.630 mmol)의 교반된 현탁액에 3 ml의 물에 용해된 중탄산나트륨 (53 mg, 0.630 mmol)을 첨가하였다. 고형물이 서서히 용해되어 약간 흐린(turbid) 연황색 용액이 수득되었다. 수용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 회전 증발에 의해 약 10 mL로 농축시켰다. 그 후, 용액을 교반하며 50 mL의 EtOH를 첨가 깔때기를 통해 10분에 걸쳐 첨가하였다. 백색 현탁액이 생성되었고, 이를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고형물을 수집하고, 이를 진공하에서 건조시켜서, 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다 (0.27 g, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 7.24 - 7.13 (m, 1 H), 6.84 - 6.71 (m, 2 H), 5.62 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 5.41 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J=10.1, 3.7 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J=12.4, 3.6 Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.32 - 4.19 (m, 2 H), 4.16 - 4.03 (m, 2 H), 3.98 (dd, J=11.8, 10.6 Hz, 1 H), 3.76 - 3.58 (m, 3 H), 1.84 - 1.71 (m, 2 H), 1.19 (d, J=6.0 Hz, 3 H); ES$^+$ MS: 618 (M+1).

[0174] 실시예 9: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트



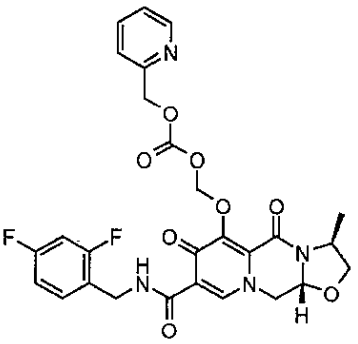
[0175]

[0176] a) 클로로메틸 4-니트로페닐 카르보네이트. N-메틸 모르폴린 (1.24 mL, 11.24 mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 중의 4-니트로페놀 (1.56 g, 11.24 mmol)의 용액에 적가한 후, 클로로메틸 클로리도카르보네이트 (1 mL, 11.24 mmol)를 적가하고, 혼합물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 반응물을 시트르산 용액으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 수성 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜서, 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.29 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 5.82 (s, 2 H).

[0177] b) 요오도메틸 4-니트로페닐 카르보네이트. 클로로메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (2.47 g, 10.67 mmol), 요오드화나트륨 (1.76 g, 11.73 mmol)을 아세톤에 현탁시키고, 45℃에서 하룻밤 가열하였다. 황색 현탁액을 주위 온도로 냉각되게 하고, 감압하에서 농축시키고, 물과 수성 소듐 티오설페이트로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 투명한 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.30 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2 H), 7.42 (dd, J = 6.8, 2 Hz, 2 H), 6.06 (s, 2 H).

[0178] c) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트. 실시예 1의 단계 c에 설명된 방식과 유사한 방식으로 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드 소듐염 (50 mg, 0.117 mmol), 요오도메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (76 mg, 0.234 mmol), 탄산칼륨 (49 mg, 0.351 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (40 mg, 0.117 mmol)로부터 니트로페닐 카르보네이트 유도체를 제조하였다. 이러한 화합물을 순수하지 않은 혼합물로서 단리하였고, 이를 추가 정제없이 계속 사용하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.17 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.28 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.59 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.32 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.45-4.36 (m, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 1.40 (d, J = 5.6 Hz, 3 H). ES^{+} MS: 601 (M+1).

[0179] 실시예 10: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-피리디닐메틸 카르보네이트.

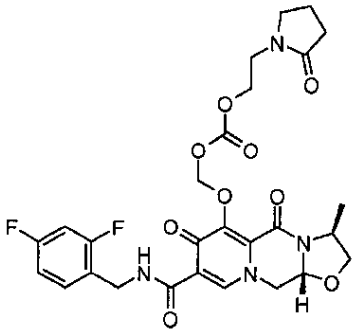


[0180]

[0181] 아세토니트릴 (10 mL) 중의 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (88 mg, 0.146 mmol)의 용액에 2-피리디닐메탄올 (0.01 mL, 0.146 mmol), 트리에틸아민 (0.06 mL, 0.439

mmol) 및 DMAP (18 mg, 0.146 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 표준 수성 워크업(workup)에 이어 역상 hplc에 의해 정제하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득하였고, 이를 디클로로메탄에 현탁시키고 수성 중탄산나트륨으로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.16 (m, 1 H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.76 (m, 2 H), 5.97 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.31-5.25 (m, 3 H), 4.56 (m, 2 H), 4.37-4.24 (m, 3 H), 3.89 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 571 (M+1).

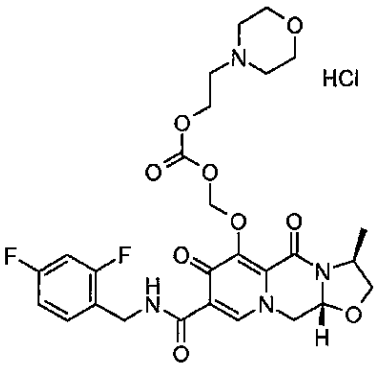
[0182] 실시예 11: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(2-옥소-1-피롤리디닐)에틸 카르보네이트.



[0183]

[0184] 실시예 10에 설명된 방법과 유사한 방법으로 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (50 mg, 0.83 mmol), 1-(2-히드록시에틸)-2-피롤리디논 (9 μL, 0.083 mmol), 트리에틸아민 (35 μL, 0.250 mmol) 및 DMAP (10 mg, 0.083 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피와 역상 hplc에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.28 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 5.93 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.80 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.28 (dd, J = 10, 3.6 Hz, 1 H), 4.64-4.23 (m, 8 H), 3.94 (m, 1 H), 3.68-3.50 (m, 4 H), 2.42 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.37 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 591 (M+1).

[0185] 실시예 12: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(4-모르폴리닐)에틸 카르보네이트 염산염.

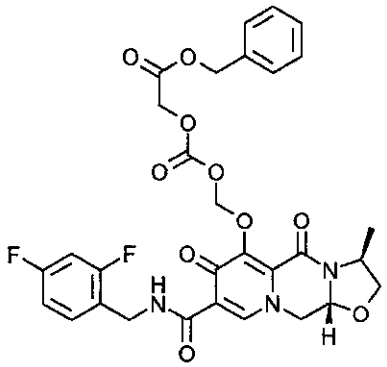


[0186]

[0187] {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(4-모르폴리닐)에틸 카르보네이트 염산염. 실시예 10에 설명된 방법과 유사한 방법으로 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (121 mg, 0.202 mmol), 2-(4-모르폴리닐)에탄올 (과량), 트리에틸아민 (0.08 mL, 0606 mmol) 및

DMAP (50 mg, 0.400 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피와 역상 hplc에 의해 정제한 후 수성 중탄산나트륨으로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 상기 설명된 바와 같이 제조한 중간체 (33 mg, 0.056 mmol)를 에탄올에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 1 노르말 염산 용액 (0.06 mL)을 적가하고, 반응물을 주위 온도에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 디에틸 에테르로 분말화시키고, 고형물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 메탄올/디클로로메탄/에틸 아세테이트 혼합물로부터 재결정화하여, 표제 화합물을 백색 결정질 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (메탄올-d_4/ $CDCl_3$) δ 10.17 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.72 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.24 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.70-4.35 (m, 8 H), 4.11-3.90 (m, 3 H), 3.65 (m, 1 H), 3.45-3.32 (m, 3 H), 3.06 (m, 1 H), 2.70-2.50 (m, 3 H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ES^+ MS: 593 (M+1).

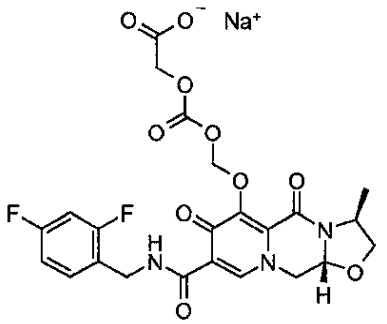
[0188] 실시예 13: 페닐메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트.



[0189]

[0190] 실시예 1에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 페닐메틸 ({[(요오도메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트 (819 mg, 2.34 mmol), 1b (500 mg, 1.17 mmol), 탄산칼륨 (485 mg, 3.51 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (397 mg, 1.17 mmol)로부터 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.18 (m, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.34-7.27 (m, 6 H), 6.76 (m, 2 H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.85 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 4.60 (m, 2 H), 4.39-4.23 (m, 3 H), 3.88 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ES^+ MS: 628 (M+1).

[0191] 실시예 14: ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 소듐염.



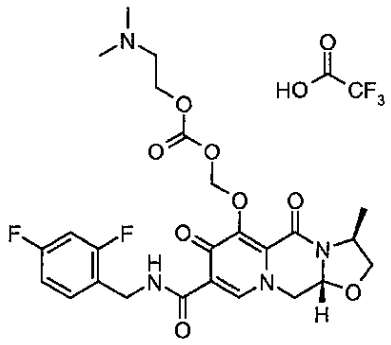
[0192]

[0193] a) ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산. 페닐메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트 (실시예 17에 설명된 바와 같이 제조함) (247 mg, 0.394 mmol), 탄소상 10 w.t. % 팔라듐 (190 mg)을 1 atm 수소 분위기하에서 30분간 에틸 아세테이트/메탄올 혼합물 중에서 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에서 농

축시켜서, 백색 고형물을 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.28 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 6.76 (m, 2 H), 5.92 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.86 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.28 (dd, J = 10, 3.2 Hz, 1 H), 4.55 (br s, 4 H), 4.37-4.28 (m, 3 H), 3.91 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 538 (M+1).

[0194] b) ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 소듐염. 단계 (a)에 설명된 바와 같이 제조한 고형물 (200 mg, 0.372 mmol)을 디옥산에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 수산화나트륨 (0.37 mL, 1 노르말 용액)을 첨가하고, 빙욕을 제거하고, 혼합물을 10분 교반하였다. 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (dmso-d_6) δ 10.28 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 5.74 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.60 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.39 (dd, J = 10, 3.6 Hz, 1 H), 4.80 (dd, J = 12, 3.6 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.08-3.98 (m, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 538 (M+1).

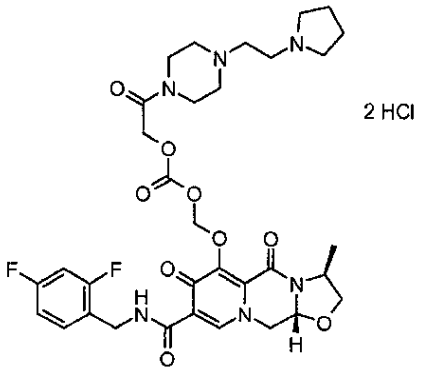
[0195] 실시예 15: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(디메틸아미노)에틸 카르보네이트 트리플루오로아세트산염.



[0196]

[0197] 실시예 10에 설명된 방법와 유사한 방법으로 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (100 mg, 0.167 mmol), 2-(디메틸아미노)에탄올 (과량), 트리에틸아민 (0.02 mL, 0.167 mmol) 및 DMAP (20 mg, 0.167 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 hplc에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였는데, 이는 이동상중의 TFA로부터의 트리플루오로아세테이트염으로 구성되었다. NMR ($CDCl_3$) δ 10.19 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.81 (m, 2 H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.80 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 10, 3.6 Hz, 1 H), 4.65- 4.33 (m, 7 H), 4.60 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.46 (m, 2 H), 2.92 (m, 6 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 551 (M+1).

[0198] 실시예 16: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-{4-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐}에틸 카르보네이트 디히드로클로라이드.

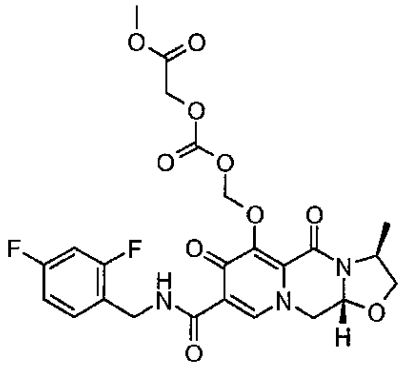


[0199]

[0200] {[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-{4-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-피페라지닐}에틸 카르보네이트 디히드로클로라이드. ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 (60 mg, 0.112 mmol) (실시예 14의 단계 (a)에 설명된 바와 같이 제조함), 1-[2-(1-피롤리디닐)에틸]피페라진 (31 mg, 0.167 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.167 mmol) 및 HATU (64 mg, 0.167 mmol)의 혼합물을 DMF 중에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다.

[0201] 단계 (a)로부터의 생성물을 최소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 에탄올로 희석하고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 염산 (0.24 mL, 1 노르말 용액)을 첨가하고, 반응물을 15분 교반하였다. 디클로로메탄을 감압하에서 부분적으로 제거하고, 혼합물을 냉각시키고 디에틸 에테르로 분말화시켰다. 생성된 고형물을 진공 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (dmso-d_6) δ 10.21 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 5.78 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.70-3.10 (m, 19 H), 2.62-2.80 (m, 2 H), 1.89 (br s, 2 H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 703 (M+1).

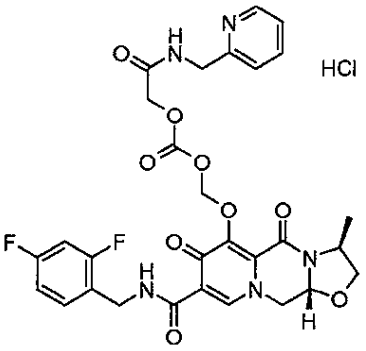
[0202] 실시예 17: 메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트.



[0203]

[0204] 실시예 1에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 메틸 ({[(요오도메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트 (103 mg, 0.374 mmol), 1b (80 mg, 0.187 mmol), 탄산칼륨 (78 mg, 0.5621 mmol) 및 테트라부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 (64 mg, 0.187 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.20 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.88 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4.63-4.58 (m, 4 H), 4.43-4.28 (m, 4 H), 3.93 (m, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 3.66 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 552 (M+1).

[0205] 실시예 18: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-[(2-피리디닐메틸)아미노]에틸 카르보네이트 염산염.

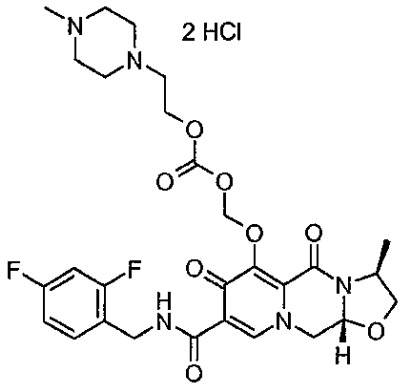


[0206]

[0207] a) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-[(2-피리디닐메틸)아미노]에틸 카르보네이트. 실시예 16의 단계 (a)에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 (64 mg, 0.119 mmol), (2-피리디닐메틸)아민 (0.02 mL, 0.179 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.179 mL) 및 HATU (69 mg, 0.179 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.09 (m, 1 H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.34-7.26 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.27-5.22 (m, 2 H), 4.80-4.52 (m, 5 H), 4.32-4.22 (m, 3 H), 3.82 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 628 (M+1).

[0208] b) {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-옥소-2-[(2-피리디닐메틸)아미노]에틸 카르보네이트 염산염. 상기 단계 (a)에 설명된 바와 같이 제조한 생성물 (314 mg, 0.500 mmol)을 디옥산에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시켰다. 염산 (0.5 mL, 1 N)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 15분 교반한 후, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.06 (m, 1 H), 8.57-8.46 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.28 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.70 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.31 (m, 1 H), 5.09-5.03 (m, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 4.64-4.57 (m, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 4.27 (m, 2 H), 3.71-3.67 (m, 3 H), 1.32 (d, J =6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 628 (M+1).

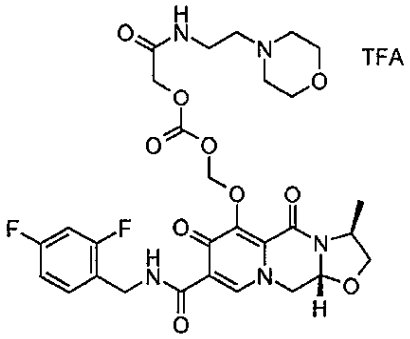
[0209] 실시예 19: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-(4-메틸-1-피페라지닐)에틸 카르보네이트.



[0210]

[0211] 실시예 10에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (200 mg, 0.333 mmol), 2-(4-메틸-1-피페라지닐)에탄올 (과량), 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.333 mmol) 및 DMAP (41 mg, 0.333 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 hplc에 의해 정제하여, 트리플루오로아세트산염을 수득하였다. 단리된 고형물을 디클로로메탄에 용해시키고, 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜서, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 이러한 생성물 (70 mg, 0.116 mmol)을 EtOH에 현탁시키고, 빙수욕에 넣었다. 염산 (0.23 mL, 1 N)을 첨가하고, 반응물을 30분 교반하여 빙욕을 종료시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르로 분말화시키고, 형성된 고형물을 진공 여과에 의해 수집하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.15 (br s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 6.00 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 4.67-4.05 (m, 8 H), 3.80-3.30 (m, 11 H), 2.83 (br s, 3 H), 1.35 (br s, 3 H). ES$^+$ MS: 606 (M+1).

[0212] 실시예 20: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[2-(4-모르폴리닐)에틸]아미노}-2-옥소에틸 카르보네이트 트리플루오로아세트산염.

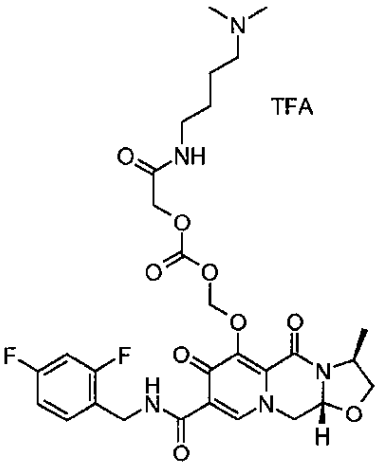


[0213]

[0214] 실시예 16의 단계 (a)에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 (59 mg, 0.110 mmol), [2-(4-모르폴리닐)에틸]아민 (0.02 mL, 0.165 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.65 mmol) 및 HATU (63 mg, 0.165 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피와 역상 hplc에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.11 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 6.02 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.49 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.31 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4.68- 4.53 (m, 4 H), 4.44-4.32 (m, 4 H), 4.06 (m, 1 H), 3.93-3.46 (m, 8 H), 3.23 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES$^+$ MS: 650 (M+1).

[0215] 실시예 21: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[4-(디메틸아미노)부

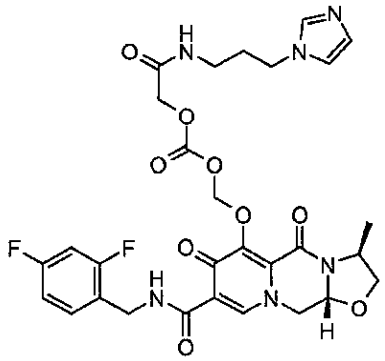
틸]아미노}-2-옥소에틸 카르보네이트 트리플루오로아세트산염.



[0216]

[0217] 실시예 16의 단계 (a)에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시] 카르보닐}옥시)아세트산 (60 mg, 0.112 mmol), N-메틸-1,4-부탄디아민 (16 mg, 0.134 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.167 mmol) 및 HATU (64 mg, 0.167 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 hplc에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.23 (br s, 1 H), 10.04 (m, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.89 (m, 2 H), 5.47 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.37 (dd, J = 10, 3.6 Hz, 1 H), 4.71-.431 (m, 6 H), 4.04 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.02-2.91 (m, 3 H), 2.76 (m, 5 H), 1.73-1.49 (m, 4 H), 1.35 (d, J = 5.6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 636 (M+1).

[0218] 실시예 22: {[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸 2-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}-2-옥소에틸 카르보네이트.

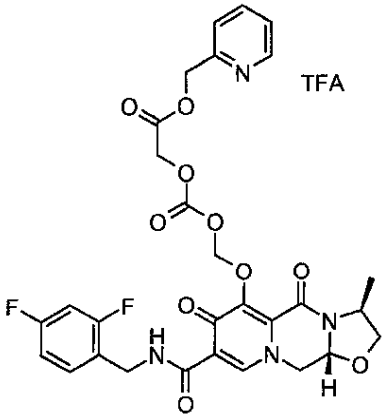


[0219]

[0220] 실시예 16의 단계 (a)에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 (63 mg, 0.112 mmol), [3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아민 (0.02 mL, 0.176 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.176 mmol) 및 HATU (67 mg, 0.176 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.04 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.77 (m, 2 H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.31- 5.25 (m, 2 H), 4.62-4.41 (m, 4 H), 4.31 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.01-3.29 (m, 3 H), 3.02 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 1.97 (m, 2 H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). ES^+ MS:645 (M+1).

[0221] 실시예 23: 2-피리디닐메틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디

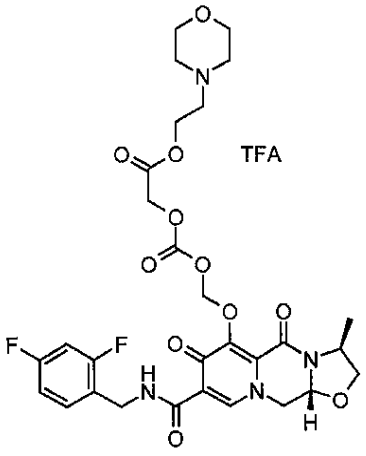
옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트 트리플루오로아세트산염.



[0222]

[0223] ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시] 카르보닐}옥시)아세트산 (실시예 16의 단계 (a)에 설명된 바와 같이 제조함) (37 mg, 0.069 mmol), 2-피리디닐메탄올 (0.01 mL, 0.104 mmol), DMAP (8 mg, 0.069 mmol), DCC (21 mg, 0.103 mmol)를 디클로로메탄 중에서 8시간 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 중탄산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피와 역상 hplc에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.31 (m, 1 H), 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.09 (m, 1 H), 7.99-7.59 (m, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 5.97 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.83 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.30 (m, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.41-4.31 (m, 3 H), 3.92 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 629 (M+1).

[0224] 실시예 24: 2-(4-모르폴리닐)에틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트.

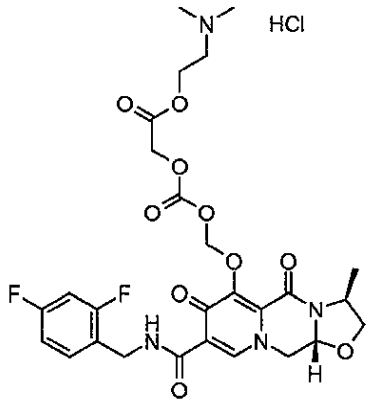


[0225]

[0226] 실시예 23에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시] 카르보닐}옥시)아세트산 (78 mg, 0.145 mmol), 2-(4-모르폴리닐)에탄올 (0.02 mL, 0.145 mmol), DMAP (18 mg, 0.145 mmol) 및 DCC (45 mg, 0.218 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 hplc에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.19 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.76 (m, 2 H), 5.98 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.30 (dd, J = 10, 3.6 Hz, 1 H), 4.68-4.50 (m, 6 H), 4.43-4.31 (m, 3 H), 3.9-3.90 (m, 4 H), 3.70-3.41 (m, 4 H), 3.31 (m,

2 H), 2.93 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 651 (M+1).

[0227] 실시예 25: 2-(디메틸아미노)에틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트 염산염.



[0228]

[0229] a) 2-(디메틸아미노)에틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세테이트. 실시예 23에 설명된 방법과 유사한 방법을 이용하여 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시)아세트산 (77 mg, 0.144 mmol), 2-(디메틸아미노)에탄올 (0.01 mL, 0.144 mmol), DMAP (18 mg, 0.145 mmol) 및 DCC (45 mg, 0.218 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 hplc에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색의 고형 트리플루오로아세트산염으로서 수득하였다. 이러한 방식으로 단리된 물질을 합치고, 디클로로메탄에 용해시키고, 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜서, 표제 화합물을 잔류물로서 수득하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.18 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.55 (m, 2 H), 4.43-4.28 (m, 3 H), 4.21 (m, 2 H), 3.91 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 2.55 (m, 2 H), 2.24 (s, 6 H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

[0230] b) 2-(디메틸아미노)에틸 ({[({[(3S,11aR)-8-({[(2,4-디플루오로페닐)메틸]아미노}카르보닐)-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-6-일]옥시}메틸)옥시]카르보닐}옥시) 염산염. 상기 단계 (a)에 설명된 바와 같이 제조한 생성물 (173 mg, 0.239 mmol)을 디클로로메탄에 용해시키고, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 이러한 단리물을 디옥산에 용해시키고, 빙수욕에서 냉각시키고, HCl (0.24 mL, 1 노르말 용액)을 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 15분 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 에틸 아세테이트/디클로로메탄 혼합물로 분말화시키고, 고형물을 진공 여과에 의해 수집하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 10.17 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 5.94 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.77 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.32 (m, 1 H), 4.74- 4.34 (m, 9 H), 4.02 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.39 (m, 2 H), 2.82 (s, 6 H), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES^+ MS: 609 (M+1).

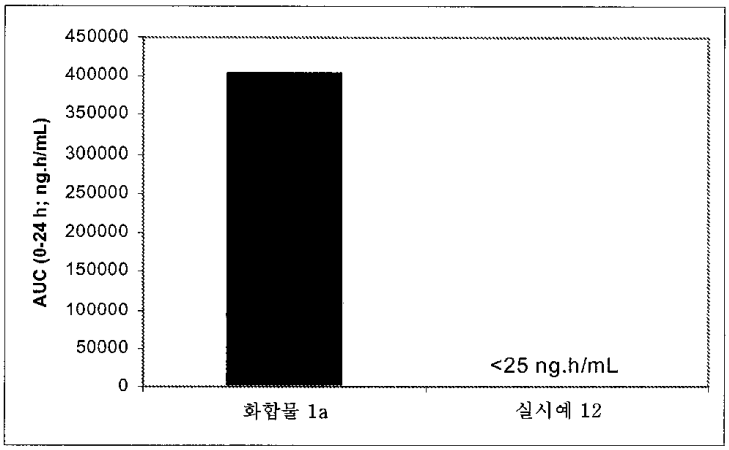
[0231] 실시예 26 랫트 약동학

[0232] 금식시킨 수컷 CD 랫트에, 경구용 가바즈 니들(gavage needle)을 통해 투여되는 경구 현탁 용량 (0.1% 히드록시프로필메틸셀룰로오스/0.1% Tween-80 중의 kg 당 5 mg 모화합물 등가량(parent equivalent))으로서, 실시예 12의 화합물을 투여하였다. 혈액 샘플들 (각각 0.2 mL)을 용량 투여후 24시간 동안 일정한 간격으로 외과적으로 이식한 대퇴 정맥 캐뉼러로부터 채취하였는데, 모든 샘플은 EDTA 처리된 시린지(syringe)를 사용하여 채취하였다. 각각의 혈액 샘플을 0.02 mL의 프로테아제 억제제 용액 [물 중의 e-아미노-n-카프로산, 벤즈아미드 HCl 및 4-(2-아미노에틸) 벤젠설포닐 플루오라이드 HCl]과 배합하여 프로드러그가 모화합물로 생체외 전환되는 것을 억제하고, 볼텍싱하여(vortexed) 혼합시키고, 원심분리하여 (4000 x g, 4° C, 20 min), 혈장을 수거하였다. 혈장 샘플 중의 프로드러그 및 모화합물 농도를 LC/MS/MS 분석에 의해 정량하였다. 비구획(noncompartmental) 분

석 방법 (WinNonlin Professional 4.1)을 이용하여 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 산정하였다.

도면

도면1



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1 및 2

【변경전】

Ph

【변경후】

Ph=페닐

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1 내지 7

【변경전】

Bn

【변경후】

Bn=벤질