



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0091294
(43) 공개일자 2008년10월09일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
C07C 233/88 (2006.01) C07C 65/00 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7021597
(22) 출원일자 2008년09월03일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년09월03일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CA2007/000144
국제출원일자 2007년02월01일
(87) 국제공개번호 WO 2007/087717
국제공개일자 2007년08월09일</p> <p>(30) 우선권주장
60/764,978 2006년02월03일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자
콜롬브 르네
캐나다 퀘벡 에이치7에스 2취5 라발 쿠나드 스트리트 2100
파잘 글레즈
캐나다 퀘벡 에이치7에스 2취5 라발 쿠나드 스트리트 2100
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|--|--|

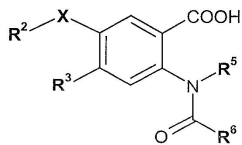
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 바이러스 폴리머라제 억제제

(57) 요약

본 발명은 C형 간염 바이러스 NS5B 폴리머라제의 억제제로서 유용한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X, R², R³, R⁵ 및 R⁶은 본원에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

랜코트 진

캐나다 퀘벡 에이치7에스 2취5 라발 쿠나드 스트리트 2100

스타머스 티모시

캐나다 퀘벡 에이치7에스 2취5 라발 쿠나드 스트리트 2100

타보네캄 바운캄

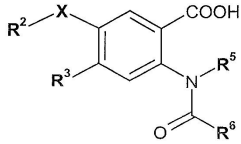
캐나다 퀘벡 에이치7에스 2취5 라발 쿠나드 스트리트 2100

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 에스테르.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 O 및 S로부터 선택되고,

R²는 R²⁰으로 임의로 치환된 아릴이고, 여기서 R²⁰은

a) 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬 또는 (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-,

b) -N(R⁷)R⁸ 또는 -Y-N(R⁷)R⁸ [여기서,

Y는 -C(=O)-, -SO₂- 및 -(C₁₋₆)알킬렌-으로부터 선택되고,

R⁷은 각각 독립적으로 H 및 (C₁₋₆)알킬로부터 선택되고,

R⁸은 각각 독립적으로 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴,

Het, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고,

여기서, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고,

여기서, 각각의 아릴 및 Het는

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

여기서, R⁹는

i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,

R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다],

c) 아릴, 아릴-(C₁₋₆)알킬-, Het 또는 Het-(C₁₋₆)알킬-[여기서, 각각의 아릴, 아릴-(C₁₋₆)알킬-, Het 및 Het-(C₁₋₆)알킬-은

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및

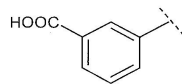
d) -C(=O)-R¹⁰, -O-R¹⁰, -C(=O)-O-R¹⁰, -(C₁₋₆)알킬렌-O-R¹⁰, -S-R¹⁰, -SO-R¹⁰, -SO₂-R¹⁰, -(C₁₋₆)알킬렌-S-R¹⁰, -(C₁₋₆)알킬렌-SO-R¹⁰ 또는 -(C₁₋₆)알킬렌-SO₂-R¹⁰ [여기서,

R¹⁰은 각각 독립적으로 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴 및 Het로부터 선택되고, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고, 각각의 아릴 및 Het는

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이고,



단, X가 O인 경우, R²는 화학식 의 그룹이 아니고,

R³은 H, 할로, (C₁₋₄)알킬, -O-(C₁₋₄)알킬, -S-(C₁₋₄)알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 및 -N((C₁₋₄)알킬)₂로부터 선택되고,

R⁵는 H, (C₁₋₆)알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬- 및 Het로부터 선택되고, 여기서 (C₁₋₆)알킬 및 Het는 각각 (C₁₋₆)알킬, -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-O-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₆)알킬)₂ 및 -SO₂(C₁₋₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고,

R⁶은 (C₅₋₇)사이클로알킬, (C₅₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬-, 아릴 및 아릴-(C₁₋₃)알킬로부터 선택되고, 여기서 (C₅₋₇)사이클로알킬, (C₅₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬-, 아릴 및 아릴-(C₁₋₃)알킬은 각각 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)알킬 및 -S-(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환되고,

여기서, Het는 O, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 또는 가능한 경우 O, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 14원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로폴리사이클이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 0인 화합물.

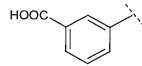
청구항 3

제1항에 있어서, X가 S인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 나프틸 또는 페닐이고, 여기서 페닐은 R^{20} 으로 임의로 치환되며, R^{20} 은 제1항에 정의된 바와 같고,

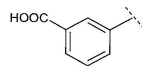


단, X가 0인 경우, R^2 는 화학식 의 그룹이 아닌 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

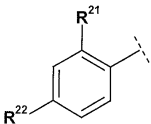
R^2 가 R^{20} 으로 임의로 치환된 페닐이고, R^{20} 은 제4항에 정의된 바와 같고,



단, X가 0인 경우, R^2 는 화학식 의 그룹이 아닌 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

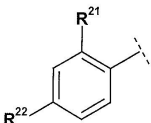
R^2 가 화학식 의 화합물이고,

R^{21} 이 H, 할로, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬 및 $-O-(C_{1-6})$ 할로알킬로부터 선택되고,

R^{22} 가 H, 할로, (C_{1-3}) 알킬, (C_{1-3}) 할로알킬, $-(C_{1-3})$ 알킬렌-OH, $-C(=O)-(C_{1-3})$ 알킬 및 $-COOH$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서,

R^2 가 화학식 의 화합물이고,

R^{21} 이 H, 할로, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬 및 $-O-(C_{1-6})$ 할로알킬로부터 선택되고,

R^{22} 가

b) $-N(R^7)R^8$ 또는 $-Y-N(R^7)R^8$ [여기서,

Y는 -C(=O)-, -SO₂- 및 -(C₁₋₆)알킬렌-로부터 선택되고,

R⁷은 H 및 (C₁₋₆)알킬로부터 선택되고,

R⁸은 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴, Het, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고,

여기서, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고,

여기서, 각각의 아릴 및 Het 은

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het 은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

R⁹은

i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,

R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het 는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및

c) 아릴, Het 또는 Het-(C₁₋₆)알킬-[여기서, 각각의 아릴, Het 및 Het-(C₁₋₆)알킬-은

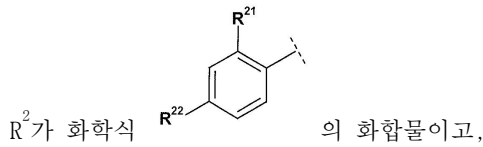
i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het 는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,



R^{21} 이 CF_3 이고,

R^{22} 가

b) $-N(R^7)R^8$ [여기서,

R^7 은 H 및 (C_{1-6}) 알킬로부터 선택되고,

R^8 은 H, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-6}) 알킬-, 아릴, Het, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)OR^9$ 및 $-C(=O)NHR^9$ 로부터 선택되고,

여기서, (C_{1-6}) 알킬은 $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ 알킬, 시아노, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환되고,

여기서, 각각의 아릴 및 Het은

i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,

ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

R^9 는

i) $-COOH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

ii) (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,

R^7 및 R^8 은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, 0 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각

i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,

ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및

c) Het [여기서, Het는

i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,

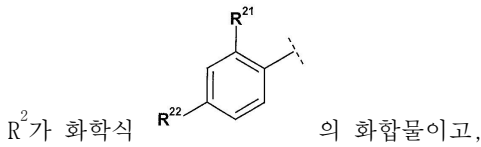
ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적

으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서,



R²¹이 CF₃이고,

R²²가

b) -Y-N(R⁷)R⁸ [여기서,

Y는 -C(=O)-, -SO₂- 및 -CH₂-로부터 선택되고,

R⁷은 H 및 (C₁₋₆)알킬로부터 선택되고,

R⁸은 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴, Het, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고,

여기서, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고,

여기서, 각각의 아릴 및 Het는

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

R⁹는

i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되고,

R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및

c) Het-(C₁₋₆)알킬-[여기서, 이는

i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및

iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, R³이 H 또는 F인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R³이 H인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁵가 H 또는 (C₁₋₆)알킬이고, 여기서 (C₁₋₆)알킬이 -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-O-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₆)알킬)₂ 및 -SO₂(C₁₋₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R⁵가 1-메틸에틸인 화합물.

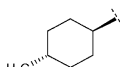
청구항 14

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁵가 (C₁₋₆)알킬, -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-O-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₆)알킬)₂ 및 -SO₂(C₁₋₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 Het인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁶이 (C₅₋₇)사이클로알킬 및 (C₅₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬-로부터 선택되고, 상기 (C₅₋₇)사이클로알킬 및 (C₅₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬-은 각각 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)알킬 및 -S-(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R⁶이  인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁶이 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)알킬 및 -S-(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 18

약제로서의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르.

청구항 19

치료학적 유효량의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 하나 이상의 다른 항바이러스제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

C형 간염 바이러스 감염되거나 감염 위험을 가진 포유동물의 C형 간염 바이러스 감염 치료를 위한 제19항 또는 제20항에 따른 조성물의 용도.

청구항 22

치료학적 유효량의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 또는 이의 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, C형 간염 바이러스 감염되거나 감염 위험을 가진 포유동물의 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 23

치료학적 유효량의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 다른 항바이러스제, 또는 이의 조성물을 포유동물에 투여함을 포함하는, C형 간염 바이러스 감염되거나 감염 위험을 가진 포유동물의 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 24

C형 간염 바이러스 감염되거나 감염 위험을 가진 포유동물의 C형 간염 바이러스 감염 치료를 위한, 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 25

C형 간염 바이러스 감염되거나 감염 위험을 가진 포유동물의 C형 간염 바이러스 감염 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르의 용도.

청구항 26

C형 간염 바이러스 감염의 치료에 효과적인 조성물을 포함하고, 상기 조성물이 C형 간염 바이러스에 의한 감염을 치료하는데 사용될 수 있음을 설명하는 라벨을 포함하는 포장재를 포함하며, 상기 조성물은 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르를 포함하는 제품.

청구항 27

C형 간염 바이러스의 복제가 억제되는 조건하에 바이러스를 유효량의 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 염 또는 에스테르에 노출시킴을 포함하는, C형 간염 바이러스 복제를 억제하는 방법.

청구항 28

C형 간염 바이러스의 복제를 억제하기 위한, 제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 염 또는 에스테르의 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 화합물, 조성물 및 C형 간염 바이러스(HCV) 감염의 치료 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 신규한 C형 간염 바이러스 NS5B 폴리머라제의 억제제, 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 HCV 감염의 치료에서 당해 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

<2> 세계적으로 130,000,000명의 사람들이 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 것으로 추정된다. 급성 HCV 감염은 다수의 경우 만성 감염으로 진행되고, 일부 감염된 개체에서 만성 감염은 심각한 간 질환, 예를 들면, 간경변 및 간암을 야기한다.

<3> 최근, 만성 C형 간염 감염의 표준적인 치료는 폐기화된 인터페론-알파와 리바비린의 배합물의 투여를 포함한다. 그러나, 이러한 치료법은 많은 감염된 환자에서 HCV RNA를 찾아낼 수 없는 수치로 감소시키는데 효과적이지 않고, 종종 참을 수 없는 부작용, 예를 들면, 열 및 다른 인플루엔자-유사 증상, 우울증, 혈소판 감소증 및 용혈성 빈혈과 관련된다. 또한, 일부 HCV-감염 환자는 이러한 치료가 금기되는 조건을 갖고 있다.

<4> 따라서, C형 간염 바이러스 감염의 대안적인 치료법이 요구된다. 이러한 요구를 만족시키는 하나의 가능한 접근법은 바이러스 복제에 필수적인 바이러스 또는 숙주 세포 인자를 불활성화시키는데 효과적인 항바이러스제의 개발이다.

<5> HCV는 플라비비리대(*Flaviviridae*) 과(family) 헤파시바이러스(*Hepacivirus*) 속(genus)의 인벨롭트 양성 스트랜드(enveloped positive strand) RNA 바이러스이다. 단일 스트랜드 HCV RNA 게놈은 길이가 약 9500개의 뉴클레오티드이고, 5' 및 3' 비-번역 영역의 측면에 위치한 단일 오픈 리딩 프레임(ORF)을 갖는다. HCV 5' 비-번역 영역은 길이가 341개의 뉴클레오티드이고, cap-비의존 번역 개시를 위한 내부 리보솜 도입 사이트로서 기능한다. 오픈 리딩 프레임은 세포 및 바이러스 프로테아제에 의해 다중 사이트에서 개열되는 약 3000개의 아미노 산의 단일 거대 폴리프로틴을 인코딩하여 성숙한 구조 및 비-구조(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B) 단백질을 생성한다. 바이러스 NS2/3 프로테아제는 NS2-NS3 정선을 개열하고, 바이러스 NS3 프로테아제는 NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A 및 NS5A-NS5B 개열 사이트에서 NS3의 개열 다운스트림을 매개한다. NS3 단백질은 또한 뉴클레오시드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다. NS4A 단백질은 NS3 프로테아제를 위한 공인자로서 작용하고, 또한 NS3 및 기타 바이러스 레플리카제 성분의 막 위치화를 보조할 수 있다. NS4B 및 NS5A 포스포프로테인이 또한 레플리카제의 성분이 될 수 있음에도 불구하고, 이의 특정 역할은 알려져 있지 않다. NS5B 단백질은 HCV 레플리카제 진행 RNA-의존 RNA 폴리머라제(RdRp) 활성의 연장 아단위이다.

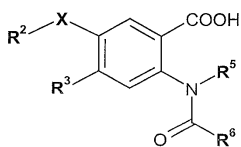
<6> 신규하고 특정한 항-HCV 치료의 개발은 높은 상위성을 갖고, 복제에 필수적인 바이러스-특이적 기능은 약물 개발의 가장 매력적인 표적이다. 포유동물에서 RNA 의존 RNA 폴리머라제가 부재한다는 점과 당해 효소가 바이러스 복제에 필수적이라는 사실은 NS5B 폴리머라제가 항-HCV 치료제의 이상적인 표적임을 제안한다. 최근 NS5B 활성의 파괴하는 변이가 침팬지 모델에서 RNA의 감염성을 파괴함이 입증되었다[참조: Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74: 2046-2051].

<7> 발명의 요약

<8> 본 발명은 HCV 폴리머라제에 대한 활성을 억제하는 신규한 일련의 화합물을 제공한다. 특히, 본 발명에 따른 화합물은 HCV의 RNA 의존 RNA 폴리머라제, 특히 HCV에 의해 인코딩되는 효소 NS5B에 의해 RNA 합성을 억제한다. 본 발명에 의해 제공되는 화합물의 추가의 잇점은 활성이 다른 폴리머라제에 비해 매우 낮거나 거의 없다는 점이다. 본 발명의 추가의 목적은 하기 설명 및 실시예로부터 당해 분야의 숙련가에게 발생한다.

<9> 본 발명의 하나의 국면은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 에스테르를 제공한다.

화학식 I



<10>

<11> 상기 화학식 I에서,

<12> X는 O 및 S로부터 선택되고,

- <13> R^2 는 R^{20} 으로 임의로 치환된 아틸이고, 여기서 R^{20} 은
- <14> a) 할로, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬 또는 (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-6}) 알킬-,
- <15> b) $-N(R^7)R^8$ 또는 $-Y-N(R^7)R^8$ [여기서,
- <16> Y는 $-C(=O)-$, $-SO_2-$ 및 $-(C_{1-6})$ 알킬렌-으로부터 선택되고,
- <17> R^7 은 각각 독립적으로 H 및 (C_{1-6}) 알킬로부터 선택되고,
- <18> R^8 은 각각 독립적으로 H, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-6}) 알킬-, 아틸, Het, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)OR^9$ 및 $-C(=O)NHR^9$ 로부터 선택되고,
- <19> 여기서, (C_{1-6}) 알킬은 $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ 알킬, 시아노, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환되고,
- <20> 여기서, 각각의 아틸 및 Het는
- <21> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,
- <22> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및
- <23> iii) 아틸 또는 Het(여기서, 각각의 아틸 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,
- <24> 여기서, R^9 는
- <25> i) $-COOH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및
- <26> ii) (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,
- <27> R^7 및 R^8 은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각
- <28> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,
- <29> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및
- <30> iii) 아틸 또는 Het(여기서, 각각의 아틸 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다],
- <31> c) 아틸, 아틸- (C_{1-6}) 알킬-, Het 또는 Het- (C_{1-6}) 알킬-[여기서, 각각의 아틸, 아틸- (C_{1-6}) 알킬-, Het 및 Het- (C_{1-6}) 알킬-은
- <32> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,
- <33> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및
- <34> iii) 아틸 또는 Het(여기서, 각각의 아틸 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및

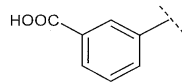
<35> d) $-C(=O)-R^{10}$, $-O-R^{10}$, $-C(=O)-O-R^{10}$, $-(C_{1-6})$ 알킬렌- $O-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-(C_{1-6})$ 알킬렌- $S-R^{10}$, $-(C_{1-6})$ 알킬렌- $SO-R^{10}$ 또는 $-(C_{1-6})$ 알킬렌- SO_2-R^{10} [여기서,

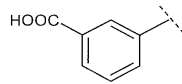
<36> R^{10} 은 각각 독립적으로 H, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-6}) 알킬-, 아릴 및 Het로부터 선택되고, (C_{1-6}) 알킬은 $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ 알킬, 시아노, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환되고, 각각의 아릴 및 Het는

<37> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,

<38> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

<39> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이고,



<40> 단, X가 O인 경우, R^2 는 화학식  의 그룹이 아니고,

<41> R^3 은 H, 할로, (C_{1-4}) 알킬, $-O-(C_{1-4})$ 알킬, $-S-(C_{1-4})$ 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 및 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로부터 선택되고,

<42> R^5 는 H, (C_{1-6}) 알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-3}) 알킬- 및 Het로부터 선택되고, 여기서 (C_{1-6}) 알킬 및 Het는 각각 (C_{1-6}) 알킬, $-OH$, $-COOH$, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-O-(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH-(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-6})알킬)_2$ 및 $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고,

<43> R^6 은 (C_{5-7}) 사이클로알킬, (C_{5-7}) 사이클로알킬- (C_{1-3}) 알킬-, 아릴 및 아릴- (C_{1-3}) 알킬로부터 선택되고, 여기서 (C_{5-7}) 사이클로알킬, (C_{5-7}) 사이클로알킬- (C_{1-3}) 알킬-, 아릴 및 아릴- (C_{1-3}) 알킬은 각각 할로, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, $-OH$, $-SH$, $-O-(C_{1-4})$ 알킬 및 $-S-(C_{1-4})$ 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환되고,

<44> 여기서, Het는 O, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 또는 가능한 경우 O, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 14원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로폴리사이클이다.

<45> 본 발명의 또 다른 국면은 약제로서 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르를 제공한다.

<46> 본 발명의 또 다른 국면은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

<47> 당해 국면의 양태에 따라, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 하나 이상의 다른 항바이러스제를 추가로 포함한다.

<48> 본 발명은 또한 C형 간염 바이러스 감염이 있거나 C형 간염 바이러스 감염 위험이 있는 포유동물에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 상기 기재된 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

<49> 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 또는 상기 기재된 바와 같은 이의 조성물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, C형 간염 바이러스 감염이 있거나 C형 간염 바이러스 감염 위험이 있는 포유동물에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 포함한다.


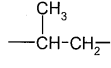

<50> 본 발명의 또 다른 국면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 다른 항바이러스제, 또는 상기 기재된 바와 같은 이의 조성물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, C형 간염 바이러스 감염이 있거나 C형 간염 바이러스 감염 위험이 있는 포유동물에서 C형 간염 바이러스

스 감염을 치료하는 방법을 포함한다.

- <51> 본 발명의 범위에는 C형 간염 바이러스 감염이 있거나 C형 간염 바이러스 감염 위험이 있는 포유동물에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르의 용도를 포함한다.
- <52> 본 발명의 또 다른 국면은 C형 간염 바이러스 감염이 있거나 C형 간염 바이러스 감염 위험이 있는 포유동물에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르의 용도를 제공한다.
- <53> 본 발명의 추가의 국면은 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는데 유효한 조성물 및 조성물이 C형 간염 바이러스에 의한 감염을 치료하는데 사용될 수 있음을 지시하는 라벨을 포함하는 포장재를 포함하는 제조 제품에 관한 것이고, 여기서 조성물은 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르를 포함한다.
- <54> 본 발명의 또 다른 국면은 C형 간염 바이러스의 복제가 억제된 조건하에 바이러스를 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 에스테르에 노출시킴을 포함하는 C형 간염 바이러스를 억제하는 방법에 관한 것이다.
- <55> 본 발명에 범위에는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 에스테르의 용도가 추가로 포함된다.

발명의 상세한 설명

- <56> 정의
- <57> 본원에서, 달리 기재되지 않는 경우 하기 정의를 적용한다.
- <58> 본원에서 달리 기재되지 않는 경우 용어 "치환체"는 달리 하나 이상의 수소 원자에 결합되는, 분자 또는 이의 단편의 부분을 형성할 수 있는 탄소 원자, 헤테로원자 또는 임의 다른 원자에 결합될 수 있는 원자, 라디칼 또는 그룹을 의미한다. 특정 분자 또는 이의 단편의 맥락에 포함되는 치환체는 화학적으로 안정한 화합물, 예를 들면, 당해 분야에 인지된 화합물을 발생시키는 것들이다.
- <59> 본원에서 용어 "(C_{1-n})알킬"(여기서, n은 정수이다)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 1 내지 n개의 탄소 원자를 함유하는 비환식, 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 의미한다. "(C₁₋₆)알킬"은, 이로써 제한되지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필), 부틸(n-부틸), 1-메틸에틸(이소-프로필), 1-메틸프로필(2급-부틸), 2-메틸프로필(이소-부틸), 1,1-디메틸에틸(3급-부틸), 펜틸 및 헥실을 포함한다. 약칭 Me는 메틸 그룹이고, Et는 에틸 그룹이고, Pr은 프로필 그룹이고, iPr은 1-메틸에틸 그룹이고, Bu는 부틸 그룹이고, tBu는 1,1-디메틸에틸 그룹이다.
- <60> 본원에서 용어 "(C_{1-n})알킬렌"(여기서, n은 정수이다)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 1 내지 n개의 탄소 원자를 함유하는 비환식, 직쇄 또는 측쇄 이가 알킬 라디칼을 의미한다. "(C₁₋₆)알킬렌"은, 이로써 제

한되지는 않지만, -CH₂-, -CH₂CH₂-, ,  및  을 포함한다.

- <61> 본원에서 용어 "(C_{3-m})사이클로알킬"(여기서, m은 정수이다)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 3 내지 m개의 탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 치환체를 의미하고, 이로써 제한되지는 않지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- <62> 본원에서 용어 "(C_{3-m})사이클로알킬-(C_{1-n})알킬-"(여기서, n 및 m은 정수이다)은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 상기 정의된 바와 같이 알킬 라디칼이 1 내지 n개의 탄소 원자를 함유하고 상기 정의된 바와 같이 사이클로알킬 라디칼이 3 내지 m개의 탄소 원자를 함유함을 의미한다. (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 1-사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에틸, 1-사이클로부틸에틸, 2-사이클로부틸에틸, 1-사이클로펜틸에틸, 2-사이클로펜틸에틸, 1-사이클로헥실에틸 및 2-사이클로헥실에틸을 포함한다. (C_{3-m})사이클로알킬-(C_{1-n})알킬- 그룹

이 치환되는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 치환체는 이의 사이클로알킬 또는 알킬 위치, 또는 둘 다에 결합될 수 있음이 이해된다.

- <63> 본원에서 용어 "아릴"은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 방향족, 포화 또는 불포화일 수 있는 2차 5 내지 6원의 카보사이클릭 그룹에 추가로 융합될 수 있는 6개의 탄소 원자를 함유하는 카보사이클릭 방향족 모노사이클릭 그룹을 의미한다. 아릴은, 이로써 제한되지는 않지만, 페닐, 인다닐, 인데닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 테트라하이드로나프틸 및 디하이드로나프틸을 포함한다.
- <64> 본원에서 용어 "아릴-(C_{1-n})알킬-"은 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼로 치환된 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 아릴-(C_{1-n})알킬-의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 페닐 메틸(벤질), 1-페닐에틸, 2-페닐에틸 및 페닐프로필을 포함한다. 아릴-(C_{1-n})알킬- 그룹이 치환되는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 치환체가 이의 아릴 또는 알킬 위치, 또는 둘 다에 결합될 수 있음이 이해된다.
- <65> 본원에서 용어 "Het"는 달리 기재되지 않는 한, 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 0, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 또는 0, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 14원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로폴리사이클을 의미한다. Het 그룹이 치환되는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 치환체가 수소 원자를 갖는 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합될 수 있음이 이해된다.
- <66> 본원에서 용어 "Het-(C_{1-n})알킬-"은 상기 기재된 바와 같은 Het로 그 자체가 치환된 상기 정의된 바와 같은 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. Het-(C_{1-n})알킬-의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 티에닐메틸, 푸릴메틸, 피페리디닐에틸, 2-피리디닐메틸, 3-피리디닐메틸, 4-피리디닐메틸, 퀴놀리닐프로필 등을 포함한다. Het-(C_{1-n})알킬- 그룹이 치환되는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 치환체가 이의 Het 또는 알킬 위치, 또는 둘 다에 결합될 수 있음이 이해된다.
- <67> 본원에서 용어 "헤테로원자"는 0, S 또는 N을 의미한다.
- <68> 본원에서 용어 "헤테로사이클"은 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 0, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7원의 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 또는 이에 대한 수소 원자의 제거에 의해 유도된 1가 라디칼을 의미한다. 이러한 헤테로사이클의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 아제티딘, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 티아졸리딘, 옥사졸리딘, 피롤, 티오펜, 푸란, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피페리딘, 피페라진, 아제핀, 디아제핀, 피란, 1,4-디옥산, 4-모르폴린, 4-티오모르폴린, 피리딘, 피리딘-N-옥사이드, 피리다진, 피라진 및 피리미딘, 및 이의 포화, 불포화 및 방향족 유도체를 포함한다.
- <69> 본원에서 용어 "헤테로폴리사이클"은 달리 기재되지 않는 한, 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어, 하나 이상의 다른 사이클, 예를 들면, 카보사이클, 헤테로사이클 또는 임의의 다른 사이클에 융합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클, 또는 이로부터 수소 원자를 제거함으로써 유도되는 1가 라디칼을 의미한다. 이러한 헤테로폴리사이클의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조디옥솔, 벤조티아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 나프티리딘을 포함한다.
- <70> 본원에서 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도로부터 선택된 할로젠 치환체를 의미한다.
- <71> 본원에서 용어 "(C_{1-n})할로알킬(여기서, n은 정수이다)"은 하나 이상의 수소 원자가 할로 치환체로 각각 치환되는, 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. (C_{1-n})할로알킬의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 클로로메틸, 클로로에틸, 디클로로에틸, 브로모메틸, 브로모에틸, 디브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸 및 디플루오로에틸을 포함한다.
- <72> 본원에서 용어 "-O-(C_{1-n})알킬" 또는 "(C_{1-n})알콕시"는 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어 산소 원자가 상기 정의된 바와 같은 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 추가로 결합된 것을 의미한다. -O-(C_{1-n})알킬의 예는 이로써 제한되지는 않지만 메톡시(CH₃O-), 에톡시(CH₃CH₂O-), 프로폭시(CH₃CH₂CH₂O-), 1-메틸에톡시(이소-프로폭시;(CH₃)₂CH-O-) 및 1,1-디메틸에톡시(3급-부톡시;(CH₃)₃C-O-)를 포함한다. -O-(C_{1-n})알킬 라디칼이 치환되는 경우, 이의 (C_{1-n})알킬 위치에서 치환됨이 이해된다.

- <73> 본원에서 서로 교환되어 사용될 수 있는 용어 "-S-(C_{1-n})알킬" 또는 "(C_{1-n})알킬티오"(여기서, n은 정수이다)는, 단독으로 또는 다른 라디칼과 함께 사용되어, 황 원자가 상기 정의된 바와 같은 1 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 결합된 것을 의미한다. -S-(C_{1-n})알킬의 예는 이로써 제한되지는 않지만 메틸티오(CH₃S-), 에틸티오(CH₃CH₂S-), 프로필티오(CH₃CH₂CH₂S-), 1-메틸에틸티오(이소프로필티오;(CH₃)₂CH-S-) 및 1,1-디메틸에틸티오(3급-부틸티오;(CH₃)₃C-S-)를 포함한다. -S-(C_{1-n})알킬 라디칼, 또는 이의 산화된 유도체, 예를 들면, -SO-(C_{1-n})알킬 라디칼 또는 -SO₂-(C_{1-n})알킬 라디칼이 치환되는 경우, 각각은 이의 (C_{1-n})알킬 위치에서 치환됨이 이해된다.
- <74> 본원에서 용어 "옥소"는 치환체로서 이중 결합으로 탄소 원자에 결합된 산소 원자를 의미한다(=O).
- <75> 본원에서 용어 "티옥소"는 치환체로서 이중 결합으로 탄소 원자에 결합된 황 원자를 의미한다(=S).
- <76> 본원에서 용어 "COOH"는 카복실 그룹(-C(=O)-OH)을 의미한다. 카복실 그룹이 관능성 그룹 당량에 의해 치환될 수 있음이 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 본 발명에 포함되는 이러한 관능성 그룹 당량의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 에스테르, 아마이드, 이미드, 보론산, 포스폰산, 인산, 테트라졸, 트리아졸, N-아실설파마이드(RCONHSO₂NR₂) 및 N-아실설파아미드(RCONHSO₂R)를 포함한다.
- <77> 본원에서 용어 "관능성 그룹 당량"은 유사한 전자성, 혼성화 또는 결합성을 갖는 다른 원자 또는 그룹으로 치환될 수 있는 원자 또는 그룹을 의미한다.
- <78> 본원에서 용어 "보호 그룹"은 합성 변형 동안 사용될 수 있는 보호 그룹을 의미하고, 이로써 제한되지는 않지만, 문헌[참조: Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York(1981)] 및 이의 최신판에 열거된 예를 포함한다.
- <79> 하기 기호 $\overset{\text{T}}{\text{---}}$ 는 정의된 바와 같은 분자의 잔기에 연결된 결합을 지시하는 서브-화학식에서 사용된다.
- <80> 본원에서 용어 "이의 염"은 본 발명에 따른 화합물의 임의의 산 및/또는 염기 부가 염을 의미하고, 이로써 제한되지는 않지만, 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.
- <81> 본원에서 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 건전한 의학적 판단의 범위 내에 속하며, 합리적인 이익/위험 비율에 적합하며, 일반적으로 수용해성, 오일-용해성 또는 분산성이고, 이의 의도된 용도에 효과적인 본 발명에 따른 화합물의 염을 의미한다. 상기 용어는 약제학적으로 허용되는 산 부가 염 및 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염을 포함한다. 적합한 염 목록은, 예를 들면, 문헌[참조: S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19]에 기재되어 있다.
- <82> 본원에서 용어 "약제학적으로 허용되는 산 부가 염"은 생물학적 효과 및 유리 염기의 성질을 유지하면서 생물학 적이지 않거나 목적되지 않은, 이로써 제한되지는 않지만, 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 질산, 인산 등을 포함하는 무기 산 및, 이로써 제한되지는 않지만, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 부티르산, 캄포르산, 캄포설폰산, 신남산, 시트르산, 디글루콘산, 에탄설폰산, 글루탐산, 글리콜산, 글리세로포스포르산, 헤미설폰산, 핵산산, 포름산, 푸마르산, 2-하이드록시에탄설폰산(이세티온산), 락트산, 하이드록시말산, 말산, 말론산, 만델산, 메시틸렌설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 니토티산, 2-나프탈렌설폰산, 옥살산, 팜산, 펙틴산, 페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 석신산, 설파닐산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 운데칸산 등을 포함하는 유기 산과 형성된 염을 의미한다.
- <83> 본원에서 용어 "약제학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 생물학적 효과 및 유리 산의 성질을 유지하면서 생물학 적이지 않거나 목적되지 않은, 이로써 제한되지는 않지만, 암모니아, 또는 암모늄 또는 금속 양이온, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등의 수산화물, 탄산화물 또는 중탄산화물을 포함하는 무기 염기와 형성되는 염을 의미한다. 특히 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 망간 염이 바람직하다.
- <84> 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도되는 염은, 이로써 제한되지는 않지만, 1차, 2차, 3차 및 4차 아민 화합물, 자연적으로 치환이 발생한 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환

수지, 예를 들면, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 이소프로필아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피레라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 테트라메틸암모늄 화합물s, 테트라에틸암모늄 화합물, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 디벤질아민, N,N-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특히 바람직한 유기 비독성 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

<85> 본원에서 용어 "이의 에스테르"는 분자의 임의의 -COOH 치환체가 -COOR 치환체로 교체되고, 에스테르의 R 잔기가, 이로써 제한되지는 않지만, 각각이 추가로 임의로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬을 포함하는 안정한 에스테르 잔기를 형성하는 임의의 탄소 함유 그룹인 본 발명의 화합물의 임의의 에스테르를 의미한다. 용어 "이의 에스테르"는, 이로써 제한되지는 않지만, 약제학적으로 허용되는 이의 에스테르를 포함한다.

<86> 본원에서 "약제학적으로 허용되는 에스테르"는 분자의 임의의 -COOH 치환체가 -COOR 치환체로 교체되고, 에스테르의 R 잔기가 할로겐, (C₁₋₄)알킬 또는 (C₁₋₄)알콕시로 임의로 치환되는 알킬(이로써 제한되지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 1,1-디메틸에틸, 부틸을 포함한다); 알콕시알킬(이로써 제한되지는 않지만, 메톡시메틸을 포함한다); 아실옥시알킬(이로써 제한되지는 않지만, 아세톡시메틸을 포함한다); 아릴알킬(이로써 제한되지는 않지만, 벤질을 포함한다); 아릴옥시알킬(이로써 제한되지는 않지만, 펜옥시메틸을 포함한다); 및 아릴(이로써 제한되지는 않지만, 페닐을 포함한다)로부터 선택되는 본 발명의 화합물의 에스테르를 의미한다. 다른 적합한 에스테르는 문헌[참조: Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier(1985)]에서 찾을 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 에스테르는 포유동물 내에 주입하여 생체 내에서 일반적으로 가수분해되어 본 발명에 따른 화합물의 산 형태로 변형된다. 상기 기재된 에스테르와 관련하여, 달리 기재되지 않는 한, 임의의 알킬 잔기는 바람직하게는 1 내지 16개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 이러한 에스테르 중에 존재하는 임의의 아릴 잔기는 페닐 그룹을 포함한다. 특히 에스테르는 (C₁₋₁₆)알킬 에스테르, 치환되지 않은 벤질 에스테르, 또는 하나 이상의 할로겐, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, 니트로 또는 트리플루오로메틸로 치환된 벤질 에스테르일 수 있다.

<87> 본원에서 용어 "포유동물"은 사람 뿐만 아니라 C형 간염 바이러스 주사에 대해 감염되는 사람이 아닌 동물을 의미한다. 사람이 아닌 동물은, 이로써 제한되지는 않지만, 가축 동물, 예를 들면, 소, 돼지, 말, 개, 토끼, 랫트 및 마우스, 및 비가축 동물을 포함한다.

<88> 본원에서 용어 "치료"는 C형 간염 질환의 증상을 완화하거나 제거하고/거나 환자의 바이러스 부하량을 감소시키기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 의미한다. 용어 "치료"는 질환의 증상이 나타나기 전 및/또는 혈액 중의 바이러스 검출이 되기 전에 개체를 바이러스에 후-노출시켜 질환의 증상이 나타남 및/또는 혈액 중 바이러스 검출 수치에 도달하는 것을 예방하는 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다.

<89> 본원에서 용어 "항바이러스제"는 포유동물에서 바이러스의 형성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제를 의미하고, 이로써 제한되지는 않지만, 포유동물에서 바이러스의 형성 및/또는 복제에 필수적인 숙주 또는 바이러스 기체를 방해하는 제제를 포함한다.

<90> 바람직한 양태

<91> 하기 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 화합물의 그룹 및 치환체를 상세히 설명한다.

<92> X:

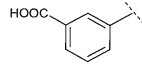
<93> X-A: 하나의 양태에서, X는 O이다.

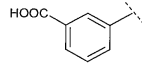
<94> X-B: 또 다른 양태에서, X는 S이다.

<95> 본원에 기재된 X의 임의의 각각의 개별적인 정의는 본원에 기재된 R², R³, R⁵ 및 R⁶의 임의의 각각의 개별적인 정의와 조합될 수 있다.

<96> R²:

<97> R^2 -A: 하나의 양태에서, R^2 는 나프틸 또는 페닐이고, 페닐은 R^{20} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{20} 은 양태 R^{20} -A로서 정의되고,



<98> 단, X가 0인 경우, R^2 는 화학식  의 그룹이 아니다.

<99> R^{20} -A: 당해 양태에서, R^{20} 은

<100> a) 할로, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬, 또는 (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-6}) 알킬-,

<101> b) $-N(R^7)R^8$ 또는 $-Y-N(R^7)R^8$ [여기서,

<102> Y는 $-C(=O)-$, $-SO_2-$ 및 $-(C_{1-6})$ 알킬렌-으로부터 선택되고,

<103> R^7 은 각각 독립적으로 H 및 (C_{1-6}) 알킬로부터 선택되고,

<104> R^8 은 각각 독립적으로 H, (C_{1-6}) 알킬, (C_{1-6}) 할로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬, (C_{3-7}) 사이클로알킬- (C_{1-6}) 알킬-, 아릴, Het, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)OR^9$ 및 $-C(=O)NHR^9$ 로부터 선택되고,

<105> 여기서, (C_{1-6}) 알킬은 $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ 알킬, 시아노, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환되고,

<106> 여기서, 각각의 아릴 및 Het는

<107> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,

<108> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환되는 (C_{1-6}) 알킬 및

<109> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

<110> 여기서, R^9 는

<111> i) $-COOH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬 또는 $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

<112> ii) (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,

<113> R^7 및 R^8 은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각

<114> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-N((C_{1-4})알킬)_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-N((C_{1-4})알킬)_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 알킬,

<115> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})$ 알킬로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬 및

<116> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C_{1-6}) 알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다],

<117> c) 아릴, 아릴- (C_{1-6}) 알킬-, Het 또는 Het- (C_{1-6}) 알킬-[여기서, 각각의 아릴, 아릴- (C_{1-6}) 알킬-, Het 및 Het- (C_{1-6}) 알킬-은

<118> i) 할로, $-OH$, (C_{1-6}) 할로알킬, $-C(=O)-(C_{1-6})$ 알킬, $-SO_2(C_{1-6})$ 알킬, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 알킬, $-C(=O)-$

$N((C_{1-4})\text{알킬})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})\text{알킬}$, $-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})\text{알킬}$,

<119> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 및

<120> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및

<121> d) $-C(=O)-R^{10}$, $-O-R^{10}$, $-C(=O)-O-R^{10}$, $-(C_{1-6})\text{알킬렌}-O-R^{10}$, $-S-R^{10}$, $-SO-R^{10}$, $-SO_2-R^{10}$, $-(C_{1-6})\text{알킬렌}-S-R^{10}$, $-(C_{1-6})\text{알킬렌}-SO-R^{10}$ 또는 $-(C_{1-6})\text{알킬렌}-SO_2-R^{10}$ [여기서,

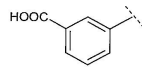
<122> R^{10} 은 각각 독립적으로 H, $(C_{1-6})\text{알킬}$, $(C_{1-6})\text{할로알킬}$, $(C_{3-7})\text{사이클로알킬}$, $(C_{3-7})\text{사이클로알킬}-\text{아릴}$, 아릴 및 Het로부터 선택되고, $(C_{1-6})\text{알킬}$ 은 $-OH$, $-O-(C_{1-6})\text{알킬}$, 시아노, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})\text{알킬}$ 또는 $-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$ 로 임의로 치환되고, 각각의 아릴 및 Het는

<123> i) 할로, $-OH$, $(C_{1-6})\text{할로알킬}$, $-C(=O)-(C_{1-6})\text{알킬}$, $-SO_2(C_{1-6})\text{알킬}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})\text{알킬}$, $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})\text{알킬}$, $-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})\text{알킬}$,

<124> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 및

<125> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이다.

<126> R^2-B : 또 다른 양태에서, R^2 는 나프틸 또는 페닐이고, 페닐은 R^{20} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{20} 은 양태 $R^{20}-A$ 로서 정의되고,



<127> 단, X가 O인 경우, R^2 는 화학식 의 그룹이 아니다.

<128> $R^{20}-B$: 당해 양태에서, R^{20} 은

<129> a) 할로, $(C_{1-6})\text{알킬}$ 또는 $(C_{1-6})\text{할로알킬}$,

<130> b) $-N(R^7)R^8$ 또는 $-Y-N(R^7)R^8$ [여기서,

<131> Y는 $-C(=O)-$, $-SO_2-$ 및 $-(C_{1-6})\text{알킬렌}-$ 으로부터 선택되고,

<132> R^7 은 각각 독립적으로 H 및 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 로부터 선택되고,

<133> R^8 은 각각 독립적으로 H, $(C_{1-6})\text{알킬}$, $(C_{1-6})\text{할로알킬}$, $(C_{3-7})\text{사이클로알킬}$, $(C_{3-7})\text{사이클로알킬}-\text{아릴}$, 아릴, Het, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)OR^9$ 및 $-C(=O)NHR^9$ 로부터 선택되고,

<134> 여기서, $(C_{1-6})\text{알킬}$ 은 $-OH$, $-O-(C_{1-6})\text{알킬}$, 시아노, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})\text{알킬}$ 또는 $-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$ 로 임의로 치환되고,

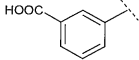
<135> 여기서, 각각의 아릴 및 Het는

<136> i) 할로, $-OH$, $(C_{1-6})\text{할로알킬}$, $-C(=O)-(C_{1-6})\text{알킬}$, $-SO_2(C_{1-6})\text{알킬}$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4})\text{알킬}$, $-C(=O)-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4})\text{알킬}$, $-N((C_{1-4})\text{알킬})_2$ 또는 $-NH-C(=O)(C_{1-4})\text{알킬}$,

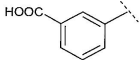
<137> ii) $-OH$ 또는 $-O-(C_{1-6})\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 및

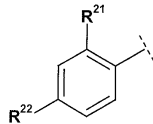
<138> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 $(C_{1-6})\text{알킬}$ 로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

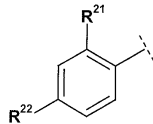
- <139> 여기서, R⁹는
- <140> i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <141> ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,
- <142> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각
- <143> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <144> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <145> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다],
- <146> c) 아릴, Het 또는 Het-(C₁₋₆)알킬-[여기서, 각각의 아릴, Het 및 Het-(C₁₋₆)알킬-은
- <147> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <148> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <149> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및
- <150> d) -C(=O)-R¹⁰, -O-R¹⁰, -C(=O)-O-R¹⁰ 또는 -(C₁₋₆)알킬렌-O-R¹⁰ [여기서,
- <151> R¹⁰은 각각 독립적으로 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴 및 Het로부터 선택되고, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고, 각각의 아릴 및 Het는
- <152> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <153> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <154> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체이다.
- <155> R²-C: 또 다른 양태에서, R²는 R²⁰으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 R²⁰은 상기 양태 R²⁰-A으로 정의되고,

<156> 단, X가 O인 경우, R²는 화학식  의 그룹이 아니다.

<157> R²-D: 또 다른 양태에서, R²는 R²⁰으로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 R²⁰은 상기 양태 R²⁰-B로 정의되고,

<158> 단, X가 O인 경우, R²는 화학식  의 그룹이 아니다.



- <159> 대안적인 양태에서, R²는 화학식  의 그룹이고,
- <160> 여기서, R²¹ 및 R²²는 하기 정의된 바와 같다.
- <161> R²¹-A: 당해 양태에서, R²¹는 H, 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬 및 -O-(C₁₋₆)할로알킬로부터 선택된다.
- <162> R²¹-B: 당해 양태에서, R²¹은 H, Cl, Br, CH₃, CF₃ 및 -OCF₃로부터 선택된다.
- <163> R²¹-C: 당해 양태에서, R²¹은 H 또는 CF₃이다.
- <164> R²¹-D: 당해 양태에서, R²¹은 CF₃이다.
- <165> R²²-A: 당해 양태에서, R²²는 H, 할로, (C₁₋₃)알킬, (C₁₋₃)할로알킬, -(C₁₋₃)알킬렌-OH, -C(=O)-(C₁₋₃)알킬 및 -COOH로부터 선택된다.
- <166> R²²-B: 당해 양태에서, R²²는 H, 할로, (C₁₋₃)알킬, -(C₁₋₃)알킬렌-OH, -C(=O)-(C₁₋₃)알킬 및 -COOH로부터 선택된다.
- <167> R²²-C: 당해 양태에서, R²²는 H, F, I, -CH₂OH, CF₃, -C(=O)CH₃ 및 -COOH로부터 선택된다.
- <168> R²²-D: 당해 양태에서, R²²는
- <169> b) -N(R⁷)R⁸ 또는 -Y-N(R⁷)R⁸ [여기서,
- <170> Y는 -C(=O)-, -SO₂- 및 -(C₁₋₆)알킬렌-로부터 선택되고,
- <171> R⁷은 H 및 (C₁₋₆)알킬로부터 선택되고,
- <172> R⁸은 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴, Het, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고,
- <173> 여기서, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고,
- <174> 여기서, 각각의 아릴 및 Het는
- <175> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <176> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <177> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,
- <178> 여기서, R⁹는
- <179> i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <180> ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,
- <181> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤

테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각

- <182> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <183> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <184> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및
- <185> c) 아릴, Het 또는 Het-(C₁₋₆)알킬-[여기서, 각각의 아릴, Het 및 Het-(C₁₋₆)알킬-은
- <186> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <187> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <188> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het는 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택된다.
- <189> R²²-E: 당해 양태에서, R²²는
- <190> b) -N(R⁷)R⁸[여기서, R⁷은 H 및 (C₁₋₆)알킬로부터 선택되고,
- <191> R⁸은 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴, Het, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고,
- <192> 여기서, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고, 각각의 아릴 및 Het은
- <193> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <194> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <195> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,
- <196> 여기서, R⁹는
- <197> i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <198> ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되거나,
- <199> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 각각 독립적으로 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각
- <200> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,

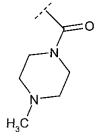
- <201> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <202> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및
- <203> c) i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <204> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <205> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 Het로부터 선택된다.
- <206> R²²-F: 당해 양태에서, R²²는
- <207> b) -N(R⁷)R⁸ (여기서,
- <208> R⁷은 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고,
- <209> R⁸은 H, (C₁₋₃)알킬, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고, (C₁₋₃)알킬은 -OCH₃으로 임의로 치환되며,
- <210> 여기서, R⁹는
- <211> i) -COOH 또는 -N(CH₃)₂으로 임의로 치환된 (C₁₋₄)알킬 및
- <212> ii) N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 (C₁₋₃)알킬로 임의로 치환된다)로부터 선택되거나,
- <213> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5, 6 또는 7원의 헤테로사이클, 또는 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 9 또는 10원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각
- <214> i) -OH, -CF₃, -C(=O)-(C₁₋₃)알킬, -SO₂(C₁₋₃)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₃)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₃)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₃)알킬, -N((C₁₋₃)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₃)알킬,
- <215> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₃)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₃)알킬 및
- <216> iii) N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로사이클, 또는 페닐(여기서 페닐은 플루오로로 임의로 치환될 수 있다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및
- <217> c) Het[여기서, Het는 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5, 6 또는 7원의 헤테로사이클, 또는 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 9 또는 10원의 헤테로폴리사이클이고, 여기서 Het는
- <218> i) -OH, -CF₃, -C(=O)-(C₁₋₃)알킬, -SO₂(C₁₋₃)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₃)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₃)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₃)알킬, -N((C₁₋₃)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₃)알킬,
- <219> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₃)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₃)알킬 및
- <220> iii) N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로사이클, 또는 페닐(여기서 페닐은 플루오로로 임의로 치환될 수 있다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택된다.

<221> R²²-G: 당해 양태에서, R²²는

<222> b) -N(R⁷)R⁸ [여기서,

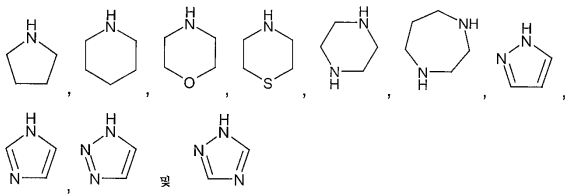
<223> R⁷은 H, 메틸 및 에틸로부터 선택되고,

<224> R⁸은 H, 메틸, 에틸, -CH₂CH₂-OCH₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-CH₂CH₂COOH, -C(=O)OC(CH₃)₃, -C(=O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, 및

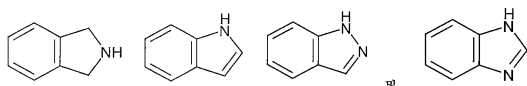


으로부터 선택되거나,

<225> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어



<226> 로부터 선택된 헤테로사이클 또는

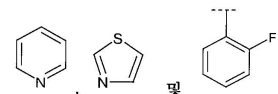


<227> 로부터 선택된 헤테로폴리사이클을 형성하고,

<228> 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각 CH₃, CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OH, -CF₃, -C(=O)-

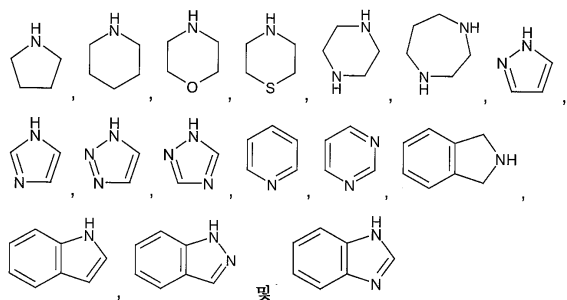
CH₃, -SO₂CH₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(CH₂CH₃)₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)CH₃,

각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및



로부터

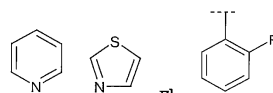
<229> c) Het [여기서, Het은



<230> 로부터 선택되고,

<231> 여기서, Het은 CH₃, CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OH, -CF₃, -C(=O)-CH₃, -SO₂CH₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-

N(CH₂CH₃)₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)CH₃,



으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지

3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택된다.

<232> R²²-H: 당해 양태에서, R²²는

<233> b) -Y-N(R⁷)R⁸ [여기서,

- <234> Y는 -C(=O)-, -SO₂- 및 -CH₂-로부터 선택되고,
- <235> R⁷은 H 및 (C₁₋₆)알킬로부터 선택되고,
- <236> R⁸은 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 아릴, Het, -C(=O)-R⁹, -C(=O)OR⁹ 및 -C(=O)NHR⁹로부터 선택되고,
- <237> 여기서, (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₆)알킬, 시아노, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환되고,
- <238> 여기서, 각각의 아릴 및 Het는
- <239> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <240> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <241> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,
- <242> R⁹는
- <243> i) -COOH, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬 또는 -N((C₁₋₄)알킬)₂로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <244> ii) (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된 Het로부터 선택되고,
- <245> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어
- <246> N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4 내지 7원의 헤테로사이클, 또는 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 7 내지 14원의 헤테로폴리사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로폴리사이클은 각각
- <247> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <248> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <249> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다] 및
- <250> c) Het-(C₁₋₆)알킬-[여기서, 이는
- <251> i) 할로, -OH, (C₁₋₆)할로알킬, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -SO₂(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄)알킬, -N((C₁₋₄)알킬)₂ 또는 -NH-C(=O)(C₁₋₄)알킬,
- <252> ii) -OH 또는 -O-(C₁₋₆)알킬로 치환된 (C₁₋₆)알킬 및
- <253> iii) 아릴 또는 Het(여기서, 각각의 아릴 및 Het은 할로 또는 (C₁₋₆)알킬로 임의로 치환된다)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다]로부터 선택된다.
- <254> R²²-I: 당해 양태에서, R²²는 -Y-N(R⁷)R⁸이고,
- <255> Y는 -C(=O)- 및 -SO₂-로부터 선택되고,
- <256> R⁷은 H 및 메틸로부터 선택되고,

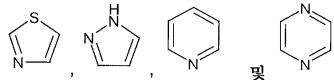
<257> R⁸은 H, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬, (C₃₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₆)알킬-, 및 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로사이클로부터 선택되고, 여기서 (C₁₋₆)알킬은 -OH, -O-(C₁₋₃)알킬, 시아노 또는 -N((C₁₋₃)알킬)₂로 임의로 치환되거나,

<258> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원의 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 -OH 및 N((C₁₋₃)알킬)₂로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

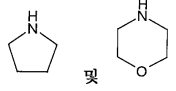
<259> R²²-J: 당해 양태에서, R²²는 -Y-N(R⁷)R⁸이고,

<260> Y는 -C(=O)- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

<261> R⁷은 H 및 메틸로부터 선택되고,

<262> R⁸은 H, (C₁₋₄)알킬, -CH₂CF₃, (C₃₋₅)사이클로알킬, 사이클로프로필메틸,  으로부터 선택되고, 여기서 (C₁₋₄)알킬은 -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 시아노 또는 -N(CH₃)₂로 임의로 치환되고,

<263> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어

<264>  로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하고, 상기 헤테로사이클은 -OH 및 N(CH₃)₂로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

<265> R²²-K: 당해 양태에서, R²²는

<266> b) -CH₂-N(R⁷)R⁸[여기서,

<267> R⁷은 H이고, R⁸은 H 또는 -C(=O)-R⁹이고, R⁹는 (C₁₋₆)알킬이거나,

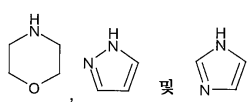
<268> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의의 5 또는 6원의 헤테로사이클을 형성한다] 및

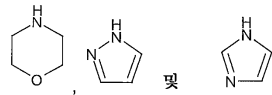
<269> c) Het-CH₂-[여기서, Het은 N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 또는 6원의 헤테로사이클이다]로부터 선택된다.

<270> R²²-L: 당해 양태에서, R²²는

<271> b) -CH₂-N(R⁷)R⁸[여기서,

<272> R⁷은 H이고, R⁸은 H 또는 -C(=O)-CH₃이거나,

<273> R⁷ 및 R⁸은 이들에 결합된 N과 함께 연결되어  로부터 선택된 헤테로사이클을 형성한다] 및



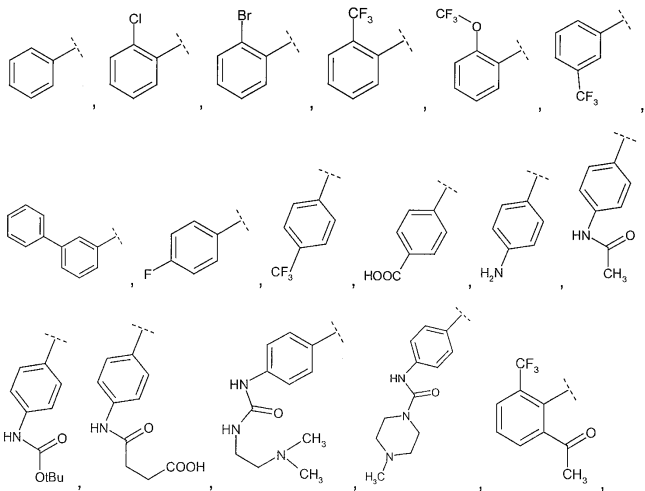
<274> c) Het-CH₂-[여기서, Het는 로부터 선택된다]로부터 선택된다.

<275> 따라서, R²의 추가의 양태의 예는 하기 표에 기재하고, 여기서 각각의 치환체 그룹은 상기 기재된 정의에 따라 정의된다.

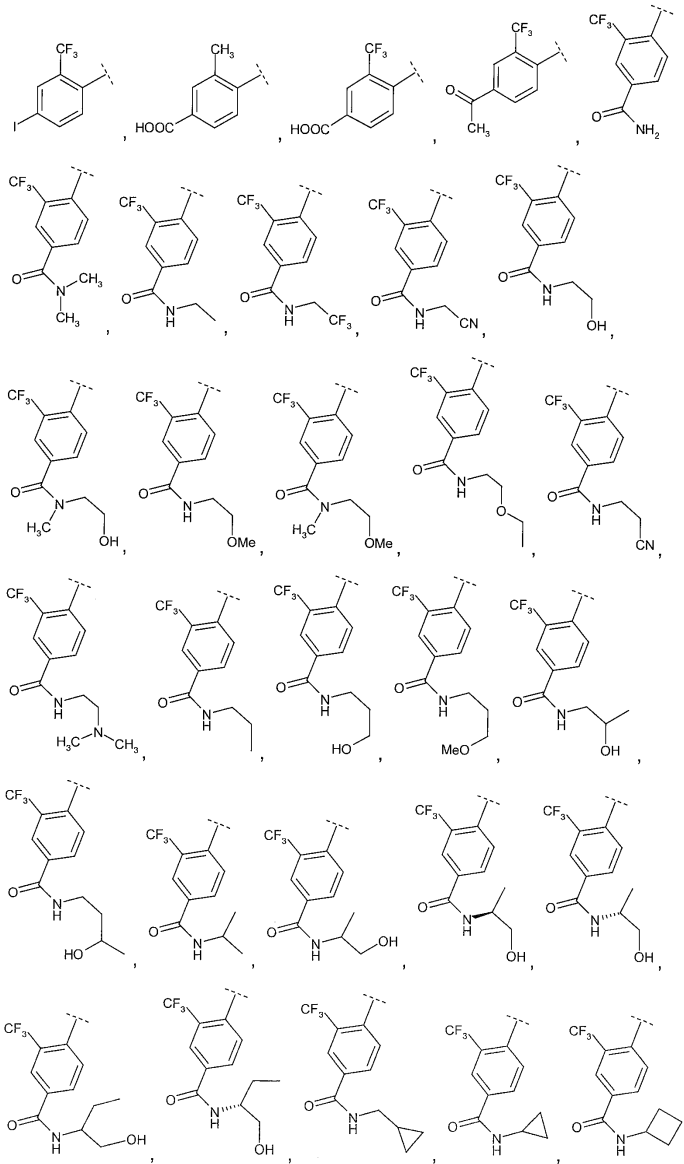
양태	R ²¹	R ²²
R ² -E	R ²¹ -A	R ²² -A
R ² -F	R ²¹ -A	R ²² -D
R ² -G	R ²¹ -C	R ²² -A
R ² -H	R ²¹ -C	R ²² -E
R ² -I	R ²¹ -C	R ²² -F
R ² -J	R ²¹ -C	R ²² -H
R ² -K	R ²¹ -C	R ²² -I
R ² -L	R ²¹ -C	R ²² -K
R ² -M	R ²¹ -D	R ²² -B
R ² -N	R ²¹ -D	R ²² -E
R ² -O	R ²¹ -D	R ²² -F
R ² -P	R ²¹ -D	R ²² -H
R ² -Q	R ²¹ -D	R ²² -I
R ² -R	R ²¹ -D	R ²² -K

<276>

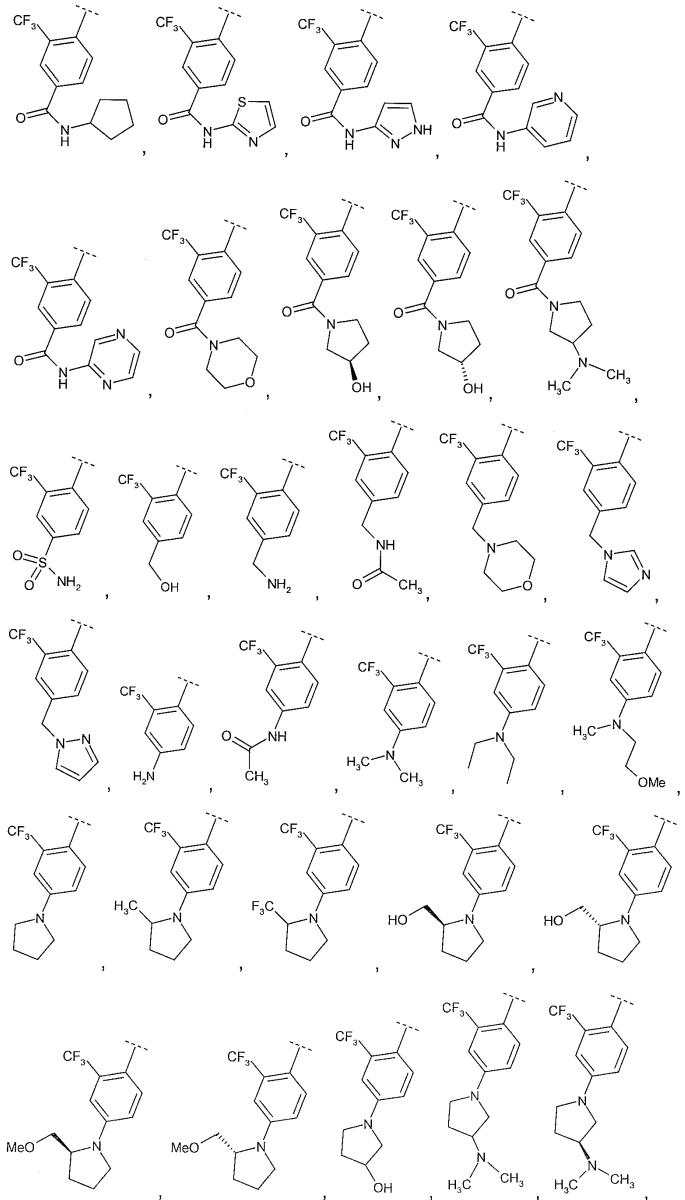
<277> R²-S: 또 다른 양태에서, R²는



<278>

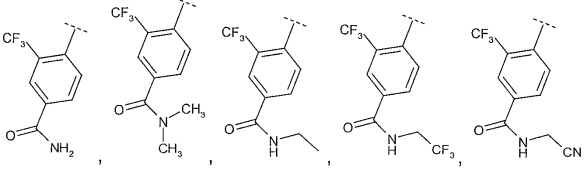
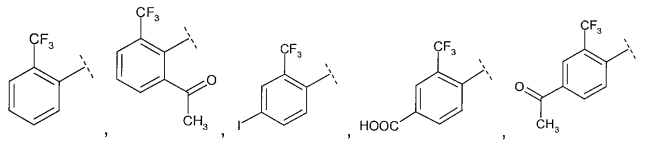


<279>

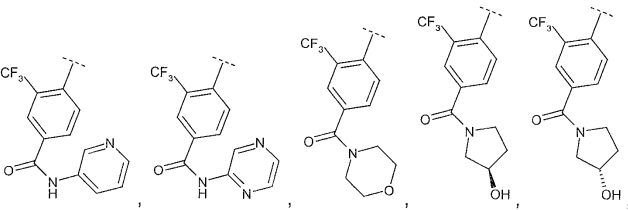
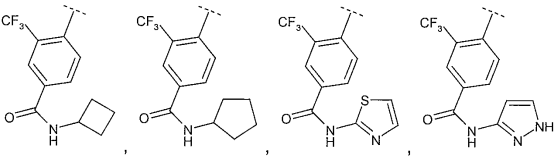
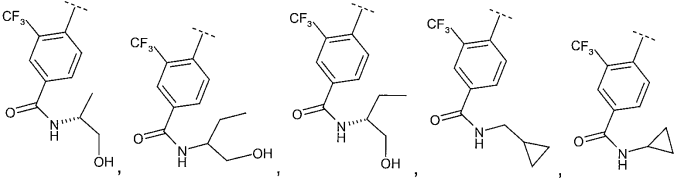
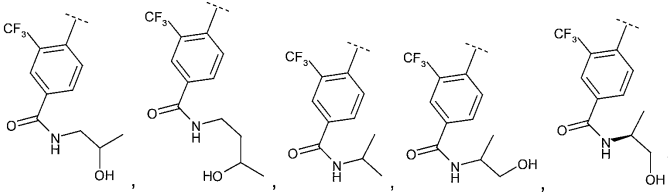
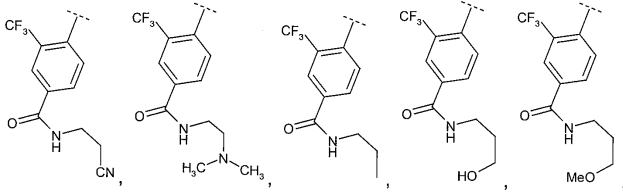
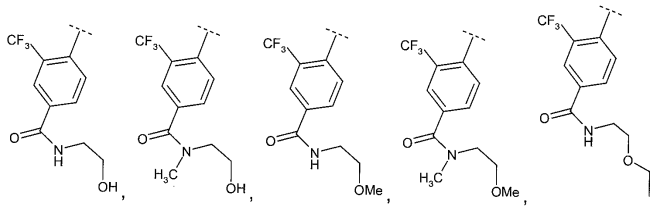


<280>

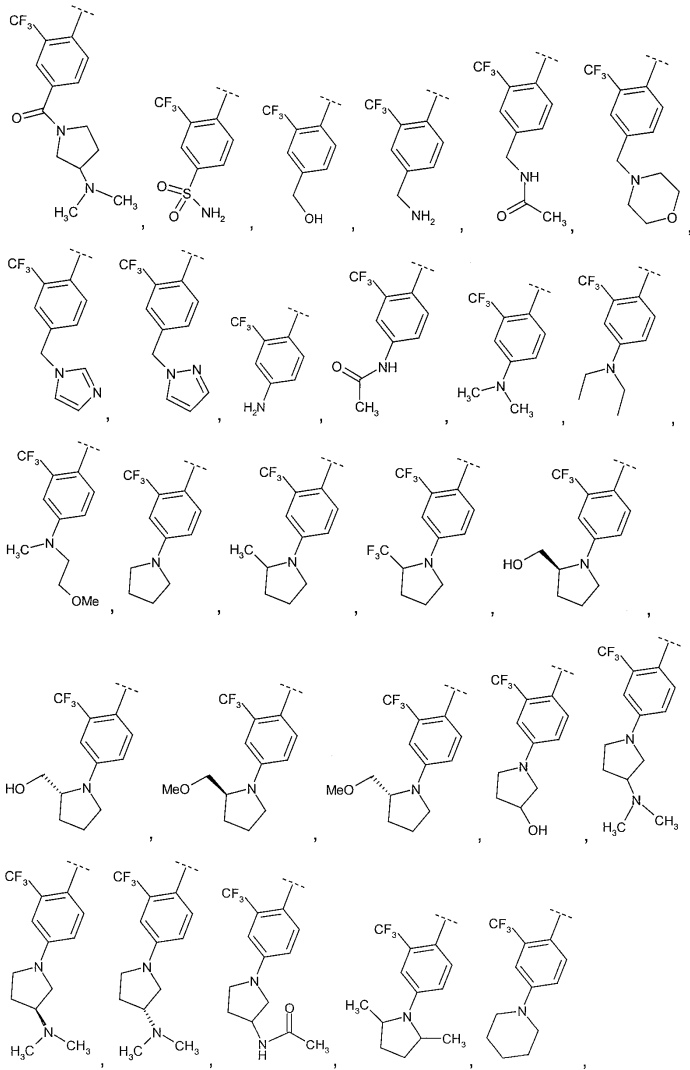
<283> R²-T: 또 다른 양태에서, R²는

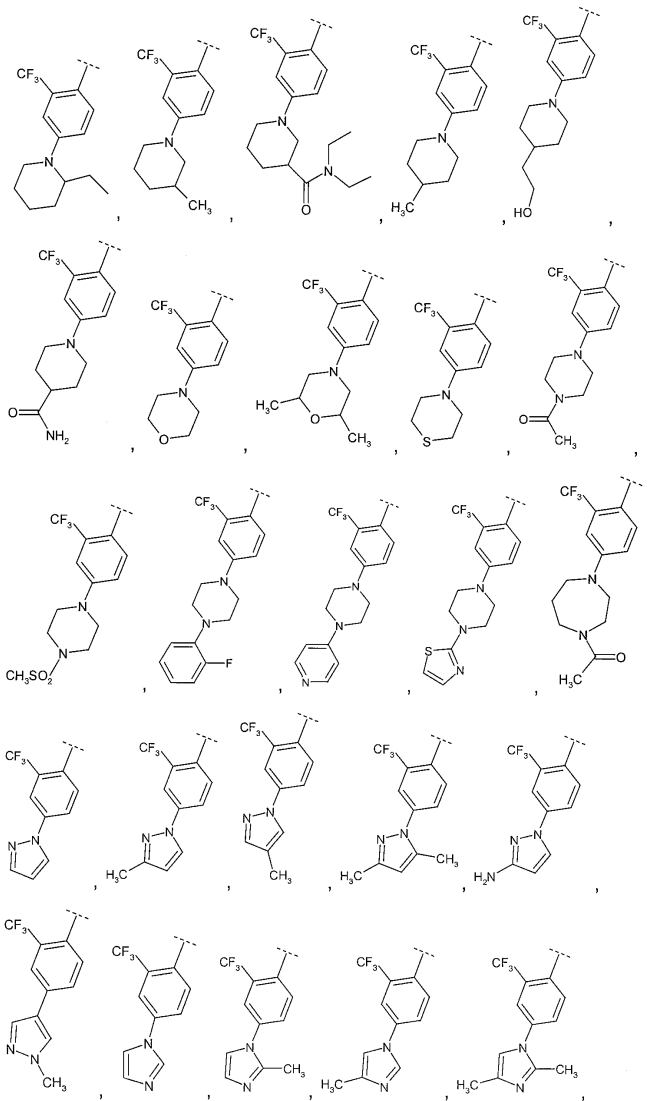


<284>

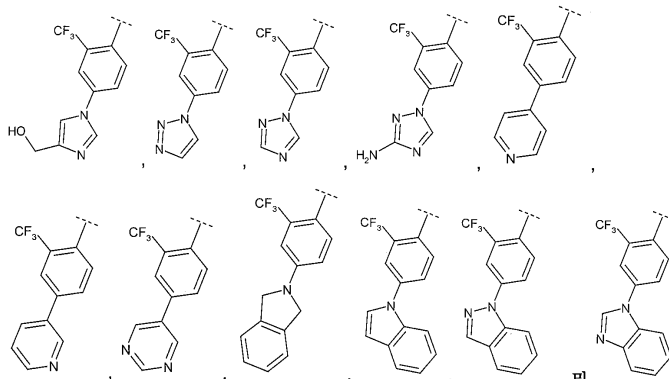


<285>





<287>



<288>

으로부터 선택된다.

<289> 본원에 기재된 R²의 임의의 각각의 개별적인 정의는 본원에 기재된 X, R³, R⁵ 및 R⁶의 임의의 각각의 개별적인 정의와 조합될 수 있다.

<290> R³:

<291> R³-A: 하나의 양태에서, R³은 H, 할로, (C₁₋₄)알킬, -O-(C₁₋₄)알킬 및 -N((C₁₋₄)알킬)₂로부터 선택된다.

<292> R³-B: 또 다른 양태에서, R³은 H, F, Br, CH₃, OCH₃ 및 -N(CH₃)CH₂CH₃로부터 선택된다.

<293> R^3 -C: 대안적인 양태에서, R^3 은 H, F, Cl 또는 Br이다.

<294> R^3 -D: 또 다른 양태에서, R^3 은 H 또는 F이다.

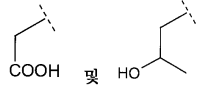
<295> R^3 -E: 또 다른 양태에서, R^3 은 H이다.

<296> 본원에 기재된 R^3 의 임의의 각각의 개별적인 정의는 본원에 기재된 X, R^2 , R^5 및 R^6 의 임의의 각각의 개별적인 정의와 조합될 수 있다.

<297> R^5 :

<298> R^5 -A: 하나의 양태에서, R^5 는 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이고, 여기서 (C_{1-6}) 알킬은 -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-O-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₆)알킬)₂, 및 -SO₂(C₁₋₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다.

<299> R^5 -B: 또 다른 양태에서, R^5 는 H 또는 (C_{1-4}) 알킬로부터 선택되고, 여기서 (C_{1-4}) 알킬은 -OH 및 -COOH로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된다.

<300> R^5 -C: 또 다른 양태에서, R^5 는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 로부터 선택된다.

<301> R^5 -D: 또 다른 양태에서, R^5 는 메틸, 에틸, 프로필 또는 1-메틸에틸이다.

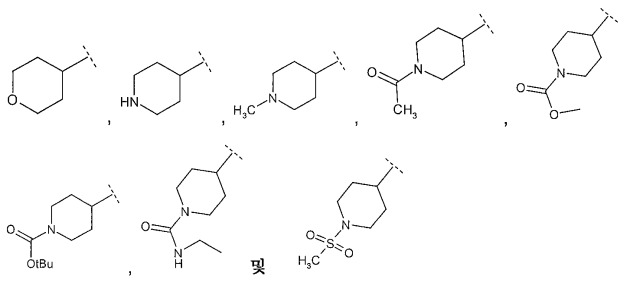
<302> R^5 -E: 추가의 양태에서, R^5 는 1-메틸에틸이다.

<303> R^5 -F: 대안적인 양태에서, R^5 는 (C_{1-6}) 알킬, -OH, -COOH, -C(=O)-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-O-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-NH-(C₁₋₆)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₆)알킬)₂ 및 -SO₂(C₁₋₆)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 Het이다.

<304> R^5 -G: 또 다른 대안적인 양태에서, R^5 는 O, N 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 포화 헤테로사이클이고, 상기 헤테로사이클은 (C_{1-4}) 알킬, -C(=O)-(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-O-(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-NH-(C₁₋₄)알킬, -C(=O)-N((C₁₋₄)알킬)₂ 및 -SO₂(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다.

<305> R^5 -H: 또 다른 대안적인 양태에서, R^5 는 O 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 6원의 포화 헤테로사이클이고, 상기 헤테로사이클은 CH₃, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-NH-CH₂CH₃ 및 -SO₂CH₃로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된다.

<306> R^5 -I: 또 다른 대안적인 양태에서, R^5 는



<307> 로부터 선택된다.

<308> 본원에 기재된 R^5 의 임의의 각각의 개별적인 정의는 본원에 기재된 X, R^2 , R^3 및 R^6 의 임의의 각각의 개별적인

정의와 조합될 수 있다.

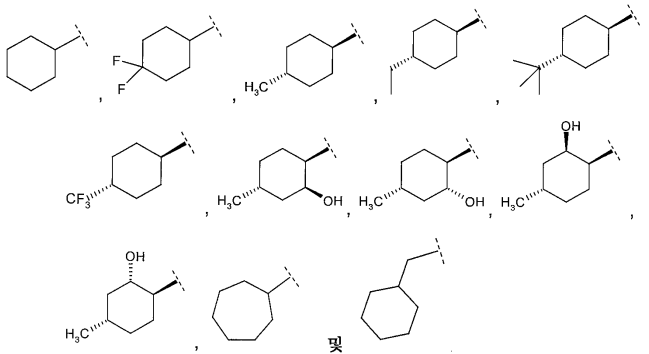
<309> R^6 :

<310> R^6 -A: 하나의 양태에서, R^6 은 (C₅₋₇)사이클로알킬 및 (C₅₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬-로부터 선택되고, 상기 (C₅₋₇)사이클로알킬 및 (C₅₋₇)사이클로알킬-(C₁₋₃)알킬-은 각각 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)알킬 및 -S-(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된다.

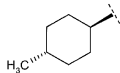
<311> R^6 -B: 또 다른 양태에서, R^6 은 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이고, 상기 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸은 각각 할로, -OH, (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₄)할로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

<312> R^6 -C: 또 다른 양태에서, R^6 은 플루오로, -OH, (C₁₋₄)알킬 및 CF₃으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 사이클로헥실이다.

<313> R^6 -D: 또 다른 양태에서, R^6 은



<314> 로부터 선택된다.

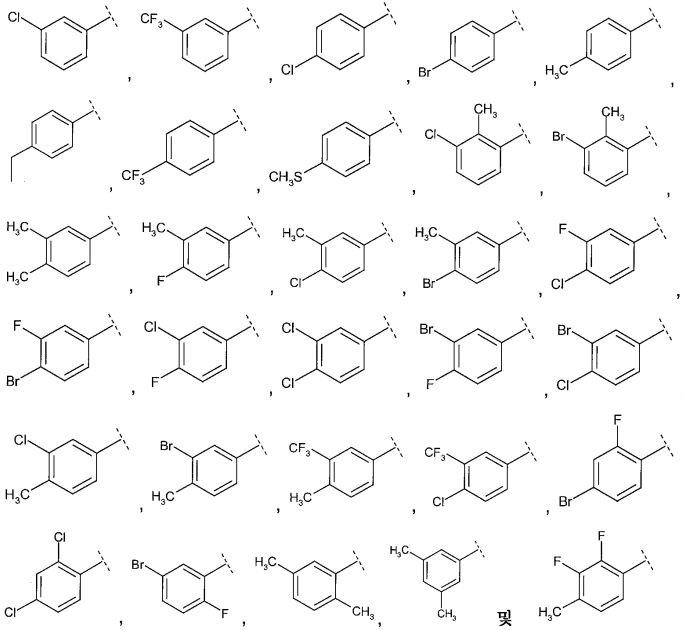
<315> R^6 -E: 또 다른 양태에서, R^6 은  이다.

<316> R^6 -F: 대안적인 양태에서, R^6 은 할로, (C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)할로알킬, -OH, -SH, -O-(C₁₋₄)알킬 및 -S-(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 아틸이다.

<317> R^6 -G: 또 다른 대안적인 양태에서, R^6 은 할로, (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)할로알킬 및 -S-(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

<318> R^6 -H: 또 다른 대안적인 양태에서, R^6 은 F, Cl, Br, 메틸, 에틸, CF₃ 및 -S-CH₃으로 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

<319> R^6 -I: 또 다른 양태에서, R^6 은



<320> 로부터 선택된다.

<321> 본원에 기재된 R⁶의 임의의 각각의 개별적인 정의는 본원에 기재된 X, R², R³ 및 R⁵의 임의의 각각의 개별적인 정의와 조합될 수 있다.

<322> 본 발명의 바람직한 하위 양태의 예를 하기 표에 기재하고, 각각의 양태의 각각의 치환체 그룹은 상기 기재된 정의에 따라 정의된다.

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-1	X-A	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -A
E-2	X-B	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -A
E-3	X-A	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -F	R ⁶ -A
E-4	X-B	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -F	R ⁶ -A
E-5	X-A	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -F

<323>

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-6	X-B	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -A	R ⁶ -F
E-7	X-A	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -F	R ⁶ -F
E-8	X-B	R ² -A	R ³ -A	R ⁵ -F	R ⁶ -F
E-9	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-10	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-11	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-12	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-13	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-14	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-15	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-16	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-17	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-18	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-19	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-20	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-21	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-22	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-23	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-24	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-25	X-A	R ² -D	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-26	X-A	R ² -D	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-27	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-28	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-29	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-30	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-31	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-32	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-33	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-34	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-35	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-36	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-37	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-38	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-39	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-40	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-41	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-42	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-43	X-A	R ² -E	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-44	X-A	R ² -E	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-45	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-46	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-47	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-48	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-49	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-50	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-51	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-52	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-53	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-54	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-55	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-56	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-57	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-58	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-59	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-60	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-61	X-A	R ² -F	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-62	X-A	R ² -F	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-63	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-64	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-65	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-66	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-67	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-68	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-69	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-70	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-71	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-72	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-73	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-74	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-75	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-76	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-77	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-78	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-79	X-A	R ² -G	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-80	X-A	R ² -G	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-81	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-82	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-83	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-84	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-85	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-86	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-87	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-88	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-89	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-90	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-91	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-92	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-93	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-94	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-95	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-96	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-97	X-A	R ² -H	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-98	X-A	R ² -H	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-99	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-100	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-101	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-102	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-103	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-104	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-105	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-106	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-107	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-108	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-109	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-110	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-111	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-112	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-113	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-114	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-115	X-A	R ² -I	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-116	X-A	R ² -I	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-117	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-118	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-119	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-120	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-121	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-122	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-123	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-124	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-125	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-126	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-127	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-128	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-129	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-130	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-131	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-132	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-133	X-A	R ² -J	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-134	X-A	R ² -J	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-135	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-136	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-137	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-138	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-139	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-140	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-141	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-142	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-143	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-144	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-145	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-146	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-147	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-148	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-149	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-150	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-151	X-A	R ² -K	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-152	X-A	R ² -K	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-153	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-154	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-155	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-156	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-157	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-158	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-159	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-160	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-161	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-162	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-163	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-164	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-165	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-166	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-167	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-168	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-169	X-A	R ² -L	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-170	X-A	R ² -L	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-171	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-172	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-173	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-174	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-175	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-176	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-177	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-178	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-179	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-180	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-181	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-182	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-183	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-184	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-185	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-186	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-187	X-A	R ² -M	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-188	X-A	R ² -M	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-189	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-190	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-191	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-192	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-193	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-194	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-195	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-196	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-197	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-198	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-199	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-200	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-201	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-202	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-203	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-204	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-205	X-A	R ² -N	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-206	X-A	R ² -N	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-207	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-208	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-209	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-210	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-211	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-212	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-213	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-214	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-215	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-216	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-217	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-218	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-219	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-220	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-221	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-222	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-223	X-A	R ² -O	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-224	X-A	R ² -O	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-225	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-226	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-227	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-228	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-229	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-230	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-231	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-232	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-233	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-234	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-235	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-236	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-237	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-238	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-239	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-240	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-241	X-A	R ² -P	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-242	X-A	R ² -P	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-243	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-244	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-245	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-246	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-247	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-248	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-249	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-250	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-251	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-252	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-253	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-254	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-255	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-256	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-257	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-258	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-259	X-A	R ² -Q	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-260	X-A	R ² -Q	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-261	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-262	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-263	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-264	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -B
E-265	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-266	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -B
E-267	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-268	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -E
E-269	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -E

<331>

양태	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-270	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -E
E-271	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-272	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -E
E-273	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-274	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -B	R ⁶ -G
E-275	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-276	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -E	R ⁶ -G
E-277	X-A	R ² -R	R ³ -A	R ⁵ -G	R ⁶ -G
E-278	X-A	R ² -R	R ³ -E	R ⁵ -G	R ⁶ -G

<332>

<333> 본 발명의 가장 바람직한 화합물의 예는 표 1 및 2에 열거된 각각의 단일 화합물이다.

<334> 일반적으로, 화합물명 또는 화학식에 특정한 입체화학 또는 이성체 형태가 특별히 기재되지 않는 한, 모든 토오 토머 및 이성체 형태 및 이의 혼합물, 예를 들면, 개별적인 기하이성체, 입체이성체, 에난티오머, 디아스테레오머, 라세미체, 입체이성체의 라세미체 또는 비라세미체 혼합물, 디아스테레오머의 혼합물, 또는 화학식 또는 화합물의 상기 형태의 임의의 혼합물이 의도된다.

- <335> 화합물의 생리학적이고 약리학적 활성은 화합물의 입체 화학에 영향을 받는 것으로 당해 분야에 공지되어 있다. 따라서, 예를 들면, 에난티오머는 종종 대사작용, 단백질 결합 등을 포함하는 약물동력학적 성질, 및 나타낸 활성의 유형, 활성의 정도, 독성 등을 포함하는 약리학적 성질의 상이함을 포함하는 상이한 생물학적 활성을 현저하게 나타낸다. 따라서, 당해 분야의 숙련가는 하나의 에난티오머가 다른 에난티오머보다 상대적으로 풍부한 경우 또는 다른 에난티오머로부터 분리되는 경우의 보다 활성이 높거나 유리한 효과를 나타낼 수 있음을 명백히 인지할 것이다. 추가로, 당해 분야의 숙련가는 당해 공지 및 당해 분야의 지식으로부터 본 발명의 화합물의 에난티오머를 분리하거나, 풍부하게 하거나, 선택적으로 제조하는 방법을 알 수 있다.
- <336> 순수한 입체이성체, 예를 들면, 에난티오머 및 디아스테레오머, 또는 목적하는 에난티오머 과량(ee) 또는 에난티오머 순도의 혼합물의 제조를 에난티오머의 분리 또는 분해(a) 또는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 에난티오머 선택적 합성(b)과 같은 다양한 방법 중 하나 이상, 또는 이의 조합으로서 달성한다. 당해 분해 방법은 일반적으로 키랄 인식에 의존하고, 예를 들면, 키랄 정지상, 에난티오머 선택적 호스트-게스트 복합화, 키랄 보조제를 사용하는 분해 또는 합성, 에난티오머 선택적 합성, 효소 및 비효소 동역학 분해 또는 자발적인 에난티오머 선택적 결정화를 포함한다. 이러한 방법은 일반적으로 문헌[참조: Chiral Separation Techniques: A Practical Approach(2nd Ed.), G. Subramanian(ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; and Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000]에 기재되어 있다. 추가로, 에난티오머적 과량 또는 순도를 정량하기 위한 방법, 예를 들면, GC, HPLC, CE, 또는 NMR, 절대 배열 및 배치의 지정하기 위한 방법, 예를 들면, CD ORD, X선 결정학 또는 NMR이 동일하게 공지되어 있다.
- <337> 본 발명의 화합물은 C형 간염 바이러스 NS5B RNA-의존 RNA 폴리머라제의 억제제이고, 따라서 C형 간염 바이러스 RNA의 복제를 억제하는데 사용될 수 있다.
- <338> 본 발명에 따른 화합물은 실험실 시약 또는 조사 시약으로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물을 분석을 확인하기 위한 양성 대조군으로서 사용될 수 있으며, 이로써 제한되지는 않지만, 세포계 분석 및 시험관 내 또는 생체내 바이러스 복제 분석을 대리할 수 있다.
- <339> 본 발명에 따른 화합물은 또한 C형 간염 바이러스 NS5B 폴리머라제의 연구를 위한 프로브로서 사용될 수 있으며, 이로써 제한되지는 않지만, 폴리머라제 작용 기제, 다양한 조건하의 폴리머라제에 의한 형태 변화 및 폴리머라제에 결합하거나 상호작용하는 실제물과의 상호작용 연구에 사용될 수 있다.
- <340> 프로브로서 사용되는 본 발명의 화합물은 화합물의 직접적 또는 간접적 인식을 위한 라벨로 라벨링될 수 있고, 따라서 이는 검출되고, 측정되고, 정량화될 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 라벨은, 이로써 제한되지는 않지만, 형광 라벨, 화학발광 라벨, 색채 라벨, 효소 마커, 방사능 동위원소, 친화력 태그 및 광반응성 그룹을 포함한다.
- <341> 프로브로서 사용되는 본 발명의 화합물은 또한 리간드가 결합되는 실제물을 용액으로부터 추출하는데 사용할 수 있는 수용체에 대해 강한 친화력을 갖는 친화력 태그로 라벨링할 수 있다. 친화력 태그는, 이로써 제한되지는 않지만, 비오틴 또는 이의 유도체, 히스티딘 폴리펩티드, 폴리아르키닌, 아밀로스 당 잔기 또는 특정 항체에 의해 인식되는 저의된 에피토프(epitope)를 포함한다.
- <342> 추가로, 프로브로서 사용되는 본 발명의 화합물은 빛의 작용하에 불활성 그룹에서 반응성 중, 예를 들면, 유리 라디칼로 변형되는 광반응성 그룹으로 라벨링될 수 있다. 광반응성 그룹은, 이로써 제한되지는 않지만, 광친화력 라벨, 예를 들면, 벤조페논 및 아지드 그룹을 포함한다.
- <343> 추가로, 본 발명의 화합물은 물질의 바이러스 오염을 치료하거나 예방하고, 따라서 이러한 물질(예: 혈액, 조직, 수술 기구, 수술복, 실험 장치, 실험복 및 혈액 수집 장치 및 물질)과 접촉하는 실험실 사람, 의학인 또는 환자의 바이러스 감염 위험을 감소시키는데 사용될 수 있다.
- <344> 약제학적 조성물
- <345> 본 발명의 화합물은 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 통상적인 비독성 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물로서 C형 간염 바이러스 감염의 치료가 필요한 포유동물에게 투여될 수 있다. 조성물의 특정 제형은 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로 및 표준적인 약제학적 경험에 따라 결정된다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다.

- <346> 경구 투여를 위하여, 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르를, 이로써 제한되지는 않지만, 수성 현탁액제 및 용액제, 캡슐제 또는 정제를 포함하는 경구적으로 허용되는 투여형으로 제형화할 수 있다. 전신 투여를 위하여, 이로써 제한되지는 않지만, 경피, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 수막강내 투여 및 손상내 주사 또는 주입 기술이 포함되고, 약제학적으로 허용되는 무균 수성 비히클 중의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르의 용액을 사용하는 것이 바람직하다.
- <347> 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 비히클, 부형제 및 첨가제 뿐만 아니라 다양한 투여 방식을 위한 약제학적 조성물의 제형 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 약제학 문헌, 예를 들면, 문헌[참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; and L.V. Allen, N.G. Popovich and H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004]에 기재되어 있다.
- <348> 투여되는 용량은, 이로써 제한되지는 않지만, 사용되는 특정 화합물의 활성 및 약리학적 특성, 이의 투여 방식, 투여 시간 및 투여 경로; 수령인의 연령, 식단, 성별, 체중 및 일반적인 건강 상태; 증상의 성질 및 경과; 감염의 중증도 및 단계; 목적되는 효과; 및 치료하는 전문의의 판단을 포함하는 공지된 인자에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 화합물은 임의의 해롭거나 유독한 부작용을 유발하지 않고 항바이러스 효과를 일반적으로 수득할 수 있는 수준의 용량으로 투여되는 것이 가장 바람직하다.
- <349> 활성 화합물의 일일 용량은 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 200mg으로 예상될 수 있고, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50mg/kg이다. 전형적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 1일 당 약 1 내지 약 5회로 투여되거나 대안적으로는 연속 주입으로 투여될 수 있다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 치료법으로서 사용될 수 있다. 단일 투여형을 제조에 있어서 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 사람 및 특정한 투여 방식에 따라 다양할 것이다. 전형적인 제형은 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 바람직하게는, 이러한 제형은 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다.
- <350> 병행 치료
- <351> 병행 치료란 본 발명에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르를 하나 이상의 추가의 항바이러스제와 함께 투여하는 것이다. 추가의 제제는 본 발명의 화합물과 배합되어 단일 투여형으로 제조될 수 있다. 대안적으로 이러한 추가의 제제는 다중 투여형의 부분으로서 분리되어, 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- <352> 본 발명의 약제학적 조성물이 본 발명에 따른 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 배합물을 포함하는 경우, 화합물 및 추가의 제제는 둘 다 단일치료법 계획에서 일반적으로 투여되는 투여량의 약 10 내지 100%, 보다 바람직하게는 약 10 내지 80%의 투여량의 수준으로 존재하여야 한다. 본 발명의 화합물과 추가의 항바이러스제 또는 제제 사이의 시너지 상호작용으로 인해, 배합물 중의 임의의 또는 모든 활성 제제의 용량은 단일치료법 계획에서 일반적으로 투여되는 용량과 비교하여 감소할 수 있다.
- <353> 이러한 병행 치료에 사용됨이 고려되는 항바이러스제는 포유동물에서 바이러스의 형성 및/또는 복제를 억제하는 효과를 가진 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함하고, 이로써 제한되지는 않지만, 포유동물에서 바이러스의 형성 및/또는 복제에 필수적인 숙주 또는 바이러스 기제를 방해하는 제제를 포함한다. 이러한 제제는 또 다른 항-HCV 제, HIV 억제제, HAV 억제제 및 HBV 억제제로부터 선택될 수 있다.
- <354> 다른 항-HCV 제제는 C형 간염과 관련된 증상 또는 질환의 진행을 감소시키거나 방지하는데 효과적인 제제를 포함한다. 이러한 제제는, 이로써 제한되지는 않지만, 면역조절제, HCV NS3 프로테아제의 억제제, 다른 HCV 폴리머라제의 억제제, HCV 생주기의 다른 표적의 억제제 및 다른 항-HCV 제제를 포함하며, 이로써 제한되지는 않지만, 리바비린, 아만타딘, 레보비린 및 비라미딘을 포함한다.
- <355> 면역조절제는 포유동물에서 면역계 반응을 강화하거나 증가시키는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함한다. 면역조절제는, 이로써 제한되지는 않지만, 이노신 모노포스페이트 데하이드로제나제 억제제, 예를 들면, VX-497(메리메포딤, 버텍스 파마슈티칼스(Vertex Pharmaceuticals)), 부류 I 인터페론, 부류 II 인터페론, 교감 인터페론, 아시알로-인터페론 페길화된 인터페론, 및 이로써 제한되지는 않지만, 사람 알부민을 포함하는 다른 단백질과 컨쥬게이트된 인터페론을 포함하는 컨쥬게이트된 인터페론을 포함한다. 부류 I 인터페론은 부류 I 인터페론을 천연적으로 및 합성적으로 제조하는 것을 포함하는 I형 수용체와 결합하는 모든 인터페론 그룹이고, 부류 II 인터페론은 II형 수용체에 결합하는 모든 그룹이다. 부류 I 인터페론의 예는, 이로써 제

한되지는 않지만, α -, β -, σ -, ω - 및 τ -인터페론을 포함하며, 부류 II 인터페론은, 이로써 제한되지는 않지만, γ -인터페론을 포함한다.

- <356> HCV NS3 프로테아제의 억제제는 포유동물에서 HCV NS3 프로테아제 기능을 억제하는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)을 포함한다. HCV NS3 프로테아제의 억제제는, 이로써 제한되지는 않지만, 제WO 99/07733호, 제WO 99/07734호, 제WO 00/09558호, 제WO 00/09543호, 제WO 00/59929호, 제WO 03/064416호, 제WO 03/064455호, 제WO 03/064456호, 제WO 2004/030670호, 제WO 2004/037855호, 제WO 2004/039833호, 제WO 2004/101602호, 제WO 2004/101605호, 제WO 2004/103996호, 제WO 2005/028501호, 제WO 2005/070955호, 제WO 2006/000085호(모두 베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)), 제WO 02/060926호, 제WO 03/053349호, 제WO 03/099274호, 제WO 03/099316호, 제WO 2004/032827호, 제WO 2004/043339호, 제WO 2004/094452호, 제WO 2005/046712호, 제WO 2005/051410호, 제WO 2005/054430호(모두 BMS), 제WO 2004/072243호, 제WO 2004/093798호, 제WO 2004/113365호, 제WO 2005/010029호(모두 에난타(Enanta)), 제WO 2005/037214호(인터뮴(Intermune)), 제WO 01/77113호, 제WO 01/81325호, 제WO 02/08187호, 제WO 02/08198호, 제WO 02/08244호, 제WO 02/08256호, 제WO 02/48172호, 제WO 03/062228호, 제WO 03/062265호, 제WO 2005/021584호, 제WO 2005/030796호, 제WO 2005/058821호, 제WO 2005/051980호, 제WO 2005/085197호, 제WO 2005/085242호, 제WO 2005/085275호, 제WO 2005/087721호, 제WO 2005/087725호, 제WO 2005/087730호, 제WO 2005/087731호, 제WO 2005/107745호 및 제WO 2005/113581호(모두 쉐링(Schering))에 기재된 화합물 및 후보 VX-950 및 SCH-503034을 포함한다.
- <357> HCV 폴리머라제의 억제제는 HCV 폴리머라제의 기능을 억제하는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함한다. 이러한 억제제는, 이로써 제한되지는 않지만, HCV NS5B 폴리머라제의 비뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 억제제를 포함한다. HCV 폴리머라제의 억제제의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 제WO 02/04425호, 제WO 03/007945호, 제WO 03/010140호, 제WO 03/010141호, 제WO 2004/064925호, 제WO 2004/065367호, 제WO 2005/080388호(모두 베링거 인겔하임, 제WO 01/47883호(재팬 타바코(Japan Tobacco)), 제WO 03/000254호(재팬 타바코), 제WO 03/026587호(BMS), 제WO 03/101993호(네오제네시스(Neogenesis)), 제WO 2004/087714호(IRBM), 제WO 2005/012288호(제넬랩스(GeneLabs)), 제WO 2005/014543호(재팬 타바코), 제WO 2005/049622호(재팬 타바코) 및 제WO 2005/121132호(시오노기(Shionogi))에 기재된 화합물, 및 후보 HCV 796(ViroPharma/Wyeth), R-1626 및 R-1656(Roche), XTL-2125(XTL), VCH-759(Virochem) 및 NM 283(Idenix/Novartis)를 포함한다.
- <358> HCV 생주기의 다른 표적의 억제제는 HCV NS3 프로테아제 또는 HCV 폴리머라제의 기능을 억제함으로써 HCV 다른의 형성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함한다. 이러한 제제는 HCV의 형성 및/또는 복제에 필수적인 숙주 또는 HCV 바이러스 기제를 방해할 수 있다. HCV 생주기의 다른 표적의 억제제는, 이로써 제한되지는 않지만, 엔트리 억제제, 헬리카제, NS2/3 프로테아제 및 내부 리보솜 엔트리 사이트(IRES)로부터 선택된 표적을 억제하는 제제, 및, 이로써 제한되지는 않지만, NS5A 단백질 및 NS4B 단백질을 포함하는 다른 바이러스 표적의 기능을 방해하는 제제를 포함한다.
- <359> 환자가 C형 간염 바이러스 및 이로써 제한되지는 않지만, 사람 면역결핍 바이러스(HIV), A형 간염 바이러스(HAV) 및 B형 간염 바이러스(HBV)를 포함하는 하나 이상의 다른 바이러스에 함께 감염될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 HIV 억제제, HAV 억제제 및 HBV 억제제를 함께 투여함으로써 함께 감염된 것을 치료하는 병행 치료가 예상된다.
- <360> HIV 억제제는 HIV의 형성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함한다. 이는, 이로써 제한되지는 않지만, 포유동물에서 HIV의 형성 및/또는 복제에 필수적인 숙주 또는 바이러스 기제를 방해하는 제제를 포함한다. HIV 억제제는, 이로써 제한되지는 않지만, 다음을 포함한다.
- <361> · NRTI(뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역 전사효소 억제제; 이로써 제한되지는 않지만, 지도부딘, 디다노신, 잘시타빈, 스타부딘, 라미부딘, 엠트리시타빈, 아바카비르 및 테노포비르가 포함된다);
- <362> · NNRTI(비-뉴클레오시드 역 전사효소 억제제; 이로써 제한되지는 않지만, 네비라핀, 델라비르딘, 에파비렌즈, 카프라비린, 에트라비린, 릴피비린 및 BILR 355가 포함된다);
- <363> · 프로테아제 억제제(이로써 제한되지는 않지만, 피토나비르, 티프라나비르, 사퀴나비르, 벨피나비르, 인디나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 아타자나비르, 로피나비르, VX-385 및 TMC-114가 포함된다);
- <364> · 이로써 제한되지는 않지만, CCR5 길항제(이로써 제한되지는 않지만 마라비록(UK-427,857) 및 TAK-652을 포함한다), CXCR4 길항제(이로써 제한되지는 않지만 AMD-11070을 포함한다), 융합 억제제(이로써 제한되지는 않지만, 엔푸비르티드(T-20)) 및 다른 물질(이로써 제한되지는 않지만, BMS-488043을 포함한다)을 포함하는 엔

트리 억제제;

<365> · 인테그라제 억제제(이로써 제한되지는 않지만, MK-0518, c-1605, BMS-538158 및 GS 9137을 포함한다);

<366> · TAT 억제제;

<367> · 성숙분열 억제제(이로써 제한되지는 않지만, PA-457을 포함한다) 및

<368> · 면역조절제(이로써 제한되지는 않지만, 레마미술을 포함한다).

<369> HAV 억제제는 HAV의 형성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함한다. 이는, 이로써 제한되지는 않지만, 포유동물에서 HAV의 형성 및/또는 복제에 필수적인 숙주 또는 바이러스 기제를 방해하는 제제를 포함한다. HAV 억제제는, 이로써 제한되지는 않지만, A형 간염 백신을 포함한다.

<370> HBV 억제제는 HBV의 형성 및/또는 복제를 억제하는데 효과적인 제제(화합물 또는 생물학적 물질)를 포함한다. 이는, 이로써 제한되지는 않지만, 포유동물에서 HBV의 형성 및/또는 복제에 필수적인 숙주 또는 바이러스 기제를 방해하는 제제를 포함한다. HBV 억제제는, 이로써 제한되지는 않지만, HBV 바이러스 DNA 폴리머라제를 억제하는 제제 및 B형 간염 백신을 포함한다.

<371> 따라서, 하나의 양태에 따라, 본 발명의 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 하나 이상의 항바이러스제를 추가로 포함한다.

<372> 추가의 양태는 하나 이상의 항바이러스제가 하나 이상의 다른 항-HCV 제제를 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물을 제공한다.

<373> 본 발명의 약제학적 조성물의 보다 특정한 양태에 따라, 하나 이상의 다른 항-HCV 제제는 하나 이상의 면역조절제를 포함한다.

<374> 본 발명의 약제학적 조성물의 또 다른 보다 특정한 양태에 따라, 하나 이상의 다른 항-HCV 제제는 하나 이상의 HCV 폴리머라제의 다른 억제제를 포함한다.

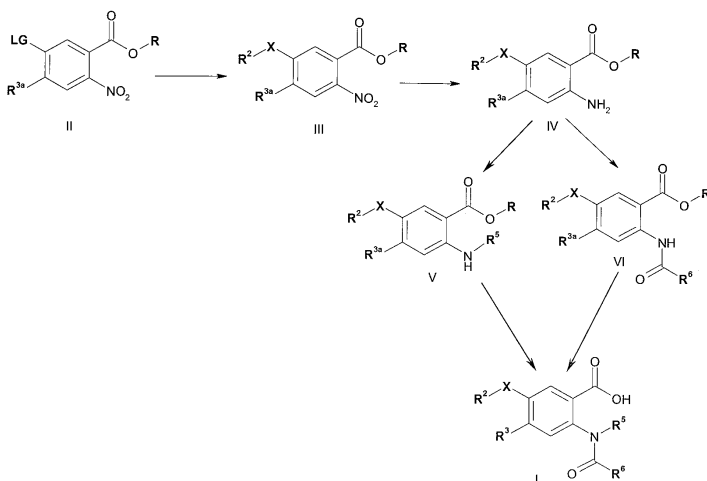
<375> 본 발명의 약제학적 조성물의 또 다른 보다 특정한 양태에 따라, 하나 이상의 다른 항-HCV 제제는 하나 이상의 HCV NS3 프로테아제의 억제제를 포함한다.

<376> 본 발명의 약제학적 조성물의 매우 또 다른 보다 특정한 양태에 따라, 하나 이상의 다른 항-HCV 제제는 하나 이상의 HCV 생주기의 또 다른 표적의 억제제를 포함한다.

<377> 방법론 및 합성

<378> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 합성을 R², X, R³, R⁵ 및 R⁶이 본원에 기재된 바와 같은 하기 반응식 1에 기재된 일반적인 방법에 따라 통상적으로 달성한다. 추가의 설명은 하기 기재한 특정 예로서 당해 분야의 숙련가에게 제공된다.

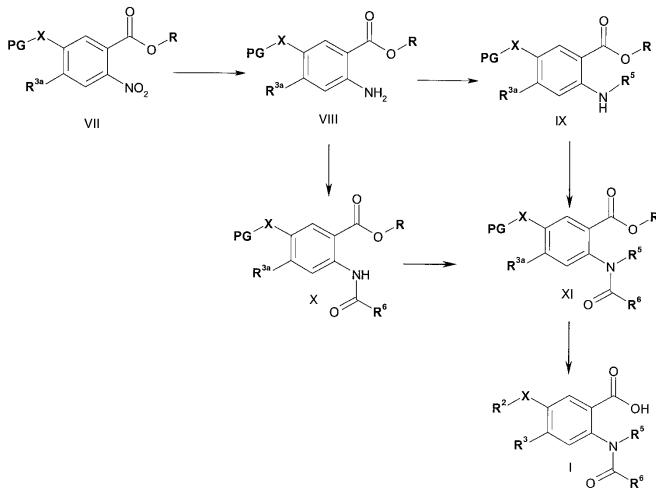
반응식 1



<379> ...

- <380> 화학식 II의 중간체(여기서, R^{3a} 은 본원에 정의된 R^3 이거나, 본원에 정의된 R^3 으로 변형가능한 전구체 그룹이고, R은 에스테르 보호 그룹, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고, LG는 이탈 그룹, 예를 들면, F 또는 Cl이다)를 시중에서 구입하거나 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 그룹 R^{3a} 가 전구체 그룹인 경우, 이를 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법에 따라 화학식 I의 화합물의 형성 전 반응식의 임의의 화학적으로 편리한 중간 단계에서 본원에 정의된 R^3 으로 변형시킬 수 있음이 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.
- <381> 중간체(II)를 화학식 R^2X-H (여기서, R^2 및 X는 본원에 정의된 바와 같다)의 반응물과 당해 분야의 숙련자에게 공지된 S_NAr 반응 조건하에 반응시켜 화학식 III의 중간체를 제공한다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명에 따른 화합물의 R^2 그룹이 이의 치환체 패턴과 상이하고, 하나의 R^2 그룹을 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법에 따라 반응식의 임의의 화학적으로 편리한 중간 단계에서 또 다른 R^2 그룹으로 변형할 수 있음을 알 수 있다.
- <382> 중간체 III의 니트로 그룹을 공지된 조건하에 아미노 그룹으로 환원시켜 화학식 IV의 중간체, 또는 산, 예를 들면, 염산과의 이의 염을 제공한다. 적절하게 치환된 알데히드 또는 케톤 또는 적합한 이의 유도체와의 환원성 아민화 반응으로 R^5 그룹을 화학식 IV의 중간체의 아미노 그룹에 가한 다음, 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드로 문헌[참조: Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849]에 따라 처리하여 화학식 V의 중간체를 수득한다. 적합한 알데히드 및 케톤의 유도체는 당해 분야에 공지되어 있고, 이로써 제한되지는 않지만, 에놀 에테르 등을 포함한다. 알데히드, 케톤 또는 이의 적합한 유도체는 시중에서 구입하거나, 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법으로 수득할 수 있다. 중간체(V)를 시중에서 구입하거나, 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법으로 수득할 수 있는 적절한 아실화제로 아실화한다. 그 다음, 에스테르 보호 그룹 R을 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법으로 가수분해하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <383> 대안적으로, 화학식 IV의 중간체의 아미노 그룹을 상기 기재된 바와 같이 아실화하여 화학식 VI의 중간체를 수득한다. 화학식 VI의 중간체의 아미드 질소 원자를 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법으로 알킬화한 다음, 상기 기재된 바와 같은 에스테르 보호 그룹을 가수분해하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <384> 당해 분야의 숙련가는 본 발명에 따른 화합물의 R^5 및 R^6 그룹이 이의 치환체 패턴과 상이하고, 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법에 따라 반응식의 임의의 화학적으로 편리한 중간 단계에서 하나의 R^5 그룹을 또 다른 R^5 그룹으로 또는 하나의 R^6 그룹을 또 다른 R^6 그룹으로 변형할 수 있음을 알 것이다.
- <385> 대안적으로, 화학식 I의 화합물의 합성을 R^2 , X, R^3 , R^5 및 R^6 이 본원에 기재된 바와 같고, R이 에스테르 보호 그룹, 예를 들면, 메틸 또는 에틸이고, PG가 당해 분야의 숙련자에게 공지된 XH 관능기에 대한 적합한 보호 그룹, 예를 들면, 이로써 제한되지는 않지만 벤질 그룹인 하기 반응식 2에 기재된 일반적인 방법에 따라 통상적으로 달성한다.

반응식 2



<386>

<387> 화학식 VII의 중간체를 시중에서 구입하거나, 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 니트로 그룹을 아미노 그룹으로 환원시키고, 상기 정의된 바와 같이 R⁵ 및 -C(=O)R⁶ 그룹을 도입시켜 화학식 XI의 중간체를 수득한다. 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법으로 XI 그룹을 탈보호시켜 화학식 XI의 중간체를 화학식 I의 화합물로 변형시키고, 수득된 유리 페놀 또는 티올을 당해 분야에 공지되거나 하기 실시예에 기재된 방법을 사용하여 화학식 R²-LG(여기서, LG는 이탈 그룹, 예를 들면, F 또는 Cl이다)의 반응물과 커플링시키고, 상기 기재된 바와 같이 가수분해시킴으로써 에스테르를 탈보호화한다.

실시예

<388> 본 발명의 다른 특징은 예의 방식으로 본 발명의 원칙을 설명하는 하기 비제한적인 실시예로부터 명백해질 것이다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 바와 같이, 반응은 반응 요소를 공기 또는 습기로부터 보호하는데 필수적인 불활성 대기(이로써 제한되지는 않지만, 질소 또는 아르곤을 포함한다) 내에서 수행된다. 온도는 섭씨(°C)로 제공된다. 용액 퍼센트와 비율은 달리 기재되지 않는 한, 용적 대 용적 관계이다. 플래시 크로마토그래피는 문헌[참조: W.C. Still et al., J. Org. Chem., (1978), 43, 2923]에 기재된 방법에 따라 실리카겔(SiO₂) 상에서 수행한다. 질량 스펙트럼 분석은 전자분무 질량 스펙트럼을 사용하여 기록한다. 분석용 HPLC은 하기 표(용매 A는 H₂O 중의 0.06% TFA이고, 용매 B는 CH₃CN 중의 0.06% TFA이다)에 기재된 바와 같은 선형 구배로 용하여 표준 조건하에 수행한다.

시간(분)	유량(mL/분)	용매 A (%)	용매 B (%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

<389>

본원에 사용된 약칭 또는 기호는 다음을 포함한다.

<391> Ac: 아세틸;

<392> AcCl: 아세틸 클로라이드;

<393> AcOH: 아세트산;

<394> Ac₂O: 아세트산 무수물;

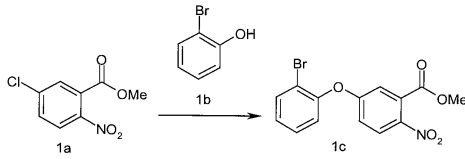
<395> BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸;

- <396> Bn: 벤질(페닐메틸);
- <397> BnBr: 벤질 브로마이드;
- <398> BOC 또는 Boc: 3급-부틸옥시카보닐;
- <399> Bu: 부틸;
- <400> DBU: 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔;
- <401> DCM: 디클로로메탄;
- <402> DMAP: 4-디메틸아미노피리딘;
- <403> DME: 디메톡시에탄;
- <404> DMF: N,N-디메틸포름아미드;
- <405> DMSO: 디메틸설폭사이드;
- <406> EC₅₀: 50% 유효 농도;
- <407> EEDQ: 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린;
- <408> Et: 에틸;
- <409> Et₃N: 트리에틸아민;
- <410> Et₂O: 디에틸 에테르;
- <411> EtOAc: 에틸 아세테이트;
- <412> EtOH: 에탄올;
- <413> HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피;
- <414> IC₅₀: 50% 억제 농도;
- <415> ⁱPr 또는 i-Pr: 1-메틸에틸(이소-프로필);
- <416> Me: 메틸;
- <417> MeCN: 아세토니트릴;
- <418> MeI: 요오도메탄;
- <419> MeOH: 메탄올;
- <420> MS: 질량 분석기(MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight, FAB: Fast Atom Bombardment);
- <421> NIS: N-요오도석신아미드;
- <422> NMR: 핵 자기 공명 분석기;
- <423> Ph: 페닐;
- <424> PG: 보호 그룹;
- <425> Pr: 프로필;
- <426> RT: 실온(약 18℃ 내지 25℃);
- <427> TBTU: 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트;
- <428> 3급-부틸 또는 t-부틸: 1,1-디메틸에틸;
- <429> TFA: 트리플루오로아세트산;

<430> THF: 테트라하이드로푸란;

<431> TLC: 박막 크로마토그래피.

<432> 실시예 1

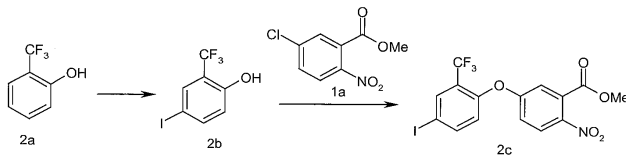


<433>

<434> 무수 DMSO(30ml) 중의 메틸 5-클로로-2-니트로벤조에이트(1a)(2.27g, 10.5mmol), K₂CO₃(2.19g, 15.8mmol) 및 2-브로모페놀(1b)(1.83ml, 15.8mmol) 혼합물을 80°C로 가열한다. 밤새 80°C에서 교반하고, 혼합물을 EtOAc 중에 희석시키고, 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex)로 정제하여 디아릴에테르(1c)를 수득한다.

<435> X가 O이고, R^{3a}이 H인 화학식 III의 또 다른 중간체를 2-브로모페놀을 다른 적절하게 치환된 페놀로 교체하여 실시예 1의 방법을 사용하여 제조한다.

<436> 실시예 2

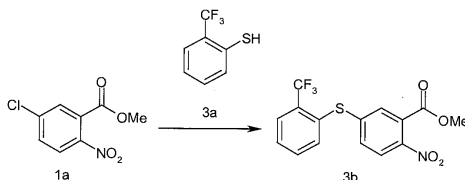


<437>

<438> DMF(50ml) 중의 2-트리플루오로메틸페놀(2a)(5.04g, 31.1mmol)에 NIS(7.0g, 31.1mmol)을 가한다. 상기 반응 혼합물을 밤새 상온에서 교반한 다음, 물 700ml에 붓는다. 상기 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 유기 추출물을 연속적으로 10% 수성 Na₂S₂O₃, 물(3X) 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시킨다. 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex)로 정제하여 요오다이드(2b)를 수득한다.

<439> 무수 DMSO(8ml) 중의 메틸 5-클로로-2-니트로벤조에이트(1a)(실시예 1)(750mg, 3.5mmol), K₂CO₃(720mg, 5.2mmol) 및 페놀(2b)(1.0g, 3.5mmol) 혼합물을 95°C로 가열한다. 상기 혼합물을 7.5시간 동안 95°C에서 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl를 가한다. 상기 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 배합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 플래시 크로마토그래피(8% EtOAc/Hex)로 정제하여 디아릴에테르(2c)를 수득한다.

<440> 실시예 3

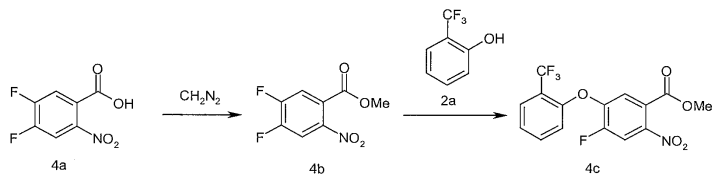


<441>

<442> 무수 DMSO(10ml) 중의 메틸 5-클로로-2-니트로벤조에이트(1a)(실시예 1)(1.08g, 5.0mmol), K₂CO₃(0.90g, 6.5mmol) 및 2-트리플루오로메틸티오펜올(3a)(1.07g, 6.0mmol) 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 물, 1N NaOH 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex)로 정제하여 디아릴티오에테르(3b)를 수득한다.

<443> X가 S이고, R^{3a}이 H인 화학식 III의 또 다른 중간체를 2-트리플루오로메틸티오펜올을 다른 적절하게 치환된 티오펜올로 교체하여 실시예 3의 방법을 사용하여 제조한다.

<444> 실시예 4



<445>

<446> 과량의 Et₂O(100ml) 중의 CH₂N₂ 용액을 0℃에서 산(4a)(2.0g, 10mmol), MeOH(15ml) 및 EtOAc(50ml) 혼합물에 가한다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켜 에스테르(4b)를 수득한다. 2-트리플루오로메틸페놀(2a)(실시예 2)(973mg, 6.0mmol)을 K₂CO₃(967mg, 7.0mmol) 및 무수 DMSO(10ml)의 혼합물에 가하고, 상기 혼합물을 65℃에서 30분 동안 가열한다. 당해 혼합물에 에스테르(4b)(1.1g, 5.0mmol) 및 DMSO(4ml)의 혼합물을 가하고, 65℃에서 1시간 동안 계속 가열한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(60ml) 및 Et₂O(30 ml)로 희석하고, 1N HCl, 물, 1N NaOH 및 염수로 세척한다. 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄), 감압하에 농축한다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물(4c)을 수득한다.

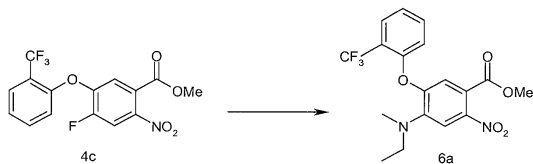
<447> 실시예 5



<448>

<449> 스크류 캡으로 밀봉된 튜브 내의 DMSO(5ml) 중의 플루오로아렌(4c)(실시예 4)(0.36g, 1.0mmol) 용액에 NaOCH₃(MeOH 중의 1M 용액, 1.5ml, 1.5mmol)을 가한다. 상기 혼합물을 65℃로 가열하고, 밤새 교반한 다음, 상온으로 냉각되도록 한다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N 수성 HCl, 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물(5 a)을 수득한다.

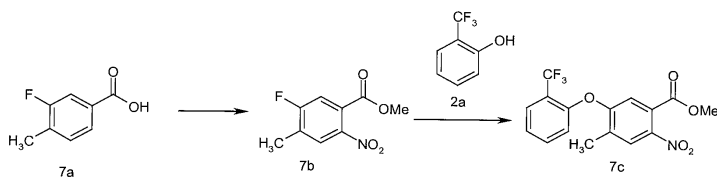
<450> 실시예 6



<451>

<452> 스크류 캡으로 밀봉된 튜브 내의 DMSO(5ml) 중이 플루오로아렌(4c)(실시예 4)(0.27g, 0.8mmol) 용액에 CH₃CH₂NHCH₃(0.11ml, 1.1mmol)를 가한다. 상기 혼합물을 밤새 상온에서 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피(EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물(6a)을 수득한다.

<453> 실시예 7



<454>

<455> 농축된 H₂SO₄(3ml) 중의 3-플루오로-4-메틸벤조산(7a)(0.55g, 3.6mmol)에 0℃에서 KNO₃(0.36g, 3.6mmol)를 가한다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, MeOH(15ml)에 붓는다. 상기 혼합물을 24시간 동안 환류시킨 다음, 상온으로 냉각시키고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물(2X), 포화 수성 NaHCO₃,

물(2X) 및 염수로 연속적으로 세척한다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축하여 니트로아렌(7b)을 수득한다. 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 화합물(7b)을 2-트리플루오로메틸페놀(2a)(실시예 2) 과 반응시켜 화합물(7c)을 수득한다.

<456> 3-플루오로-4-메틸벤조산(7a)을 4-브로모-3-플루오로벤조산으로 교체한 실시예 7의 방법을 사용하여 R^{3a}가 Br인 화학식 III의 중간체를 제조한다.

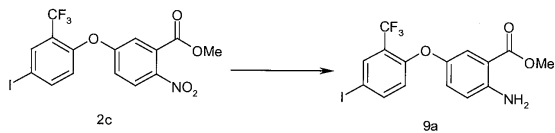
<457> 실시예 8



<458>

<459> 니트로아렌(8a)(실시예 1의 방법을 사용하여 페놀 및 화합물(1a)로부터 제조)(1.26g, 4.6mmol)을 메탄올(20ml) 중의 탄소(0.1g) 상 10% 팔라듐과 배합한다. 혼합물을 수소 대기하에 1시간 동안 진탕시킨 다음, 셀라이트(CeliteTM) 패드를 통해 여과한다. 용액을 감압하에 농축한 다음, Et₂O(35ml) 중에 용해시킨다. Et₂O(1N, 15ml, 15mmol) 중의 염화수소를 천천히 가한다. 수득된 고체를 여과하여 중간체(8b)를 수득한다.

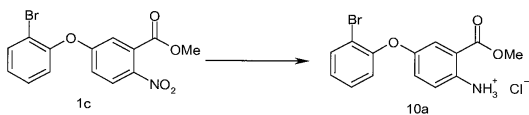
<460> 실시예 9



<461>

<462> 메탄올(140ml) 중의 니트로아렌(2c)(실시예 2)(0.88g, 1.9mmol) 혼합물에 SnCl₂ · H₂O(4.25g, 18.8mmol)를 가하고, 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 농축시킨 다음, 잔여물을 EtOAc 중에 흡입시키고, 포화 수성 NH₄Cl에 붓는다. 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고, 배합된 유기 추출물을 실리카겔 쇼트 패드를 통해 여과한다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(15% EtOAc-헥산)로 정제하여 목적하는 아닐린(9a)을 수득한다.

<463> 실시예 10

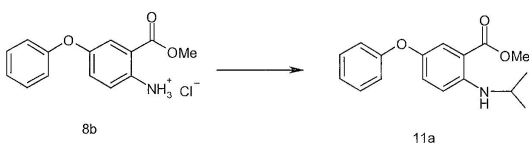


<464>

<465> 니트로아렌(1c)(실시예 1)(1.26g, 3.6mmol) 및 에탄올(15ml)의 혼합물에 포화 수성 NH₄Cl(2ml), 물(2ml) 및 Fe 분말(0.60g, 10.8mmol)을 가하고, 혼합물을 4시간 동안 80℃에서 교반한다. 혼합물을 EtOAc 중에 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 배합된 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 Et₂O 중에 용해시키고, Et₂O(5.4ml, 5.39mmol) 중의 1N HCl로 처리하여 여과로 회수한 염산 염(10a)을 수득한다.

<466> 화학식 IV의 다른 중간체를 화학식 III의 적절한 중간체로부터 실시예 8, 9 및/또는 10의 방법을 사용하여 제조한다.

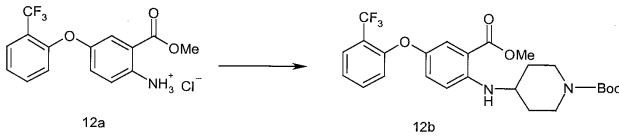
<467> 실시예 11



<468>

<469> CH_2Cl_2 (15ml) 및 2-메톡시프로펜(908 μl , 9.5mmol) 중에 현탁된 화합물(8b)(실시예 8)(663mg, 2.4mmol)을 가한 다음, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.0g, 4.7mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, NaHCO_3 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물(11a)을 수득한다.

<470> 실시예 12

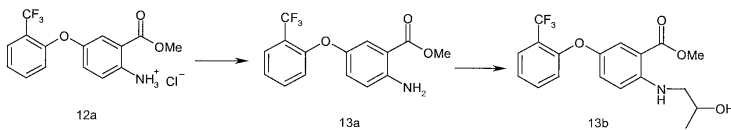


<471>

<472> 화합물(12a)(2-트리플루오로메틸페놀 2a로부터 실시예 1 및 8의 방법을 사용하여 제조)(278mg, 0.80mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (6ml) 중에 질소 기체하에 현탁시키고, 1-3급-부틸옥시카보닐-4-피페리딘(319mg, 1.60mmol)을 가한 다음, $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ (275mg, 4.60mmol)를 가한다. 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열하고, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (339mg, 1.60mmol)을 가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척한다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물(12b)을 수득한다.

<473> 화학식 V의 다른 중간체를 화학식 IV의 적절한 중간체로부터 실시예 11 및/또는 12의 방법에 따라 적절한 알데히드, 케톤 또는 이의 적합한 유도체를 사용하여 제조한다.

<474> 실시예 13

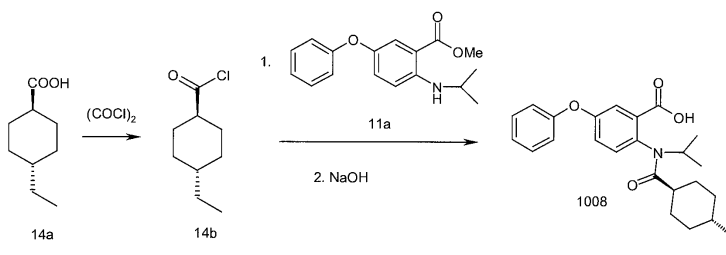


<475>

<476> EtOAc(50ml) 중의 화합물(12a)(실시예 12)(300mg, 0.86mmol) 용액에 포화 수성 NaHCO_3 (6.0ml)을 가한다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, 건조시키고(MgSO_4) 및 감압하에 농축시켜 화합물(13a)을 수득한다. 제2 단계에서 사용된 방법을 문헌[참조: Chandrasekhar, S.; RamaChandar, T.; Jaya Prakash, S Synthesis 2000, 1817]로부터 적용시킨다. 화합물(13a)(0.052g, 0.17mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (6ml), 프로필렌 옥사이드(0.058ml, 0.84mmol), 실리카겔(0.01g) 및 TaCl_5 (0.063g, 0.18mmol)과 배합한다. 혼합물을 상온에서 60시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척한다. 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 화합물(13b)을 수득한다.

<477> 실시예 14

<478> 화합물(1008)(표 1)의 제조:



<479>

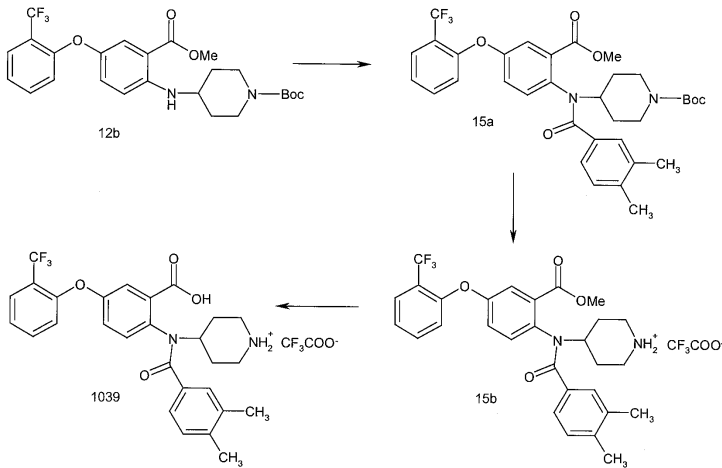
<480> 카복실산(14a)(1.00g, 6.4mmol) 및 CH_2Cl_2 (10ml)의 혼합물에 N_2 기체하에 염화옥살릴(CH_2Cl_2 중의 2M, 6.4ml, 12.87mmol)을 가한 다음, DMF 1방울을 적가한다. 용액을 3시간 동안 상온에서 교반한 다음, 감압하에 농축한다. 잔여물을 펜탄(약 2ml)으로 희석하고, 여과한다. 용액을 농축시키고, 잔여물을 펜탄 중에

회석하고, 농축시켜 산 클로라이드(14b)를 수득한다.

<481> 산 클로라이드(14b)(87mg, 0.5mmol)를 피리딘(0.5ml) 중의 아닐린(11a)(실시예 11)(0.03g, 0.1mmol) 용액에 가한다. 혼합물을 60℃로 가온하고, 밤새 교반한다. 수성 수산화나트륨(10N, 0.15ml, 1.5mmol) 및 물(0.15ml)을 가하고, 밤새 50℃에서 교반한다. 혼합물을 EtOAc 중에 회석하고, 1N 수성 HCl 및 염수로 세척하고, 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 DMSO 중에 용해시키고, 제조용 HPLC로 여과하여 화합물(1008)(표 1)을 수득한다.

<482> 실시예 15

<483> 화합물(1039)(표 1)의 제조:



<484>

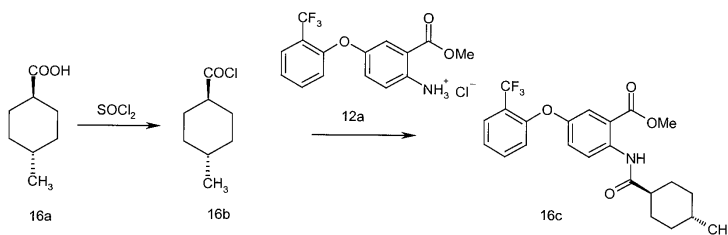
<485> 무수 피리딘(6ml) 중의 화합물(12b)(실시예 12)(100mg, 0.20mmol) 용액에 3,4-디메틸벤조일 클로라이드(50.6mg, 0.30mmol) 및 DMAP(35mg, 0.29mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 밤새 60℃에서 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 회석하고(50ml). 혼합물을 순차적으로 1N HCl, 물, 1N NaOH, 물 및 염수로 세척한 다음, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물(15a)을 수득한다.

<486> 트리플루오로아세트산(0.5ml)을 화합물(15a)(64mg, 0.1mmol) 및 CH₂Cl₂(0.5ml)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한다. 감압하에 농축시켜 화합물(15b)을 트리플루오로아세트산 염을 수득한다.

<487> THF(0.70ml) 및 MeOH(0.30ml) 중의 화합물(15b)(21.6mg, 0.03mmol) 용액에 10N NaOH(30μl, 0.30mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한다. 혼합물을 TFA(28μl, 0.36mmol)로 산성화시키고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 DMSO 중에 용해시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(1039)(표 1)을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득한다.

<488> 화학식 I의 다른 화합물을 화학식 V의 적절한 중간체로부터 실시예 13 및/또는 14 및/또는 실시예 15의 제1 단계 및 최종 단계의 방법에 따라 적절한 아실화제를 사용하여 제조한다.

<489> 실시예 16



<490>

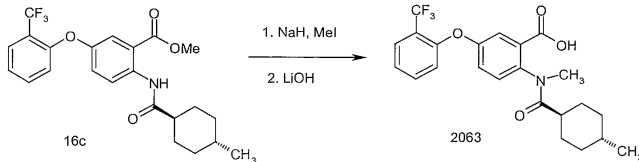
<491> 티오닐 클로라이드(7.7ml, 105mmol) 및 산(16a)(5.0g, 35mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시켜 산 클로라이드(16b)를 수득한다.

<492> 산 클로라이드(16b)(361mg, 2.25mmol)를 천천히 60℃에서 무수 피리딘(10ml) 중의 화합물(12a)(실시예 12)(521mg, 1.50mmol) 용액에 가하고, 혼합물을 60℃에서 15분 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(75ml)로 희석하고, 1N HCl, 물, 1N NaOH, 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 화합물(16c)를 수득한다.

<493> 화학식 VI의 다른 중간체를 화학식 IV의 적절한 중간체로부터 실시예 16의 방법에 따라 적절한 아실화제를 사용하여 제조한다.

<494> 실시예 17

<495> 화합물(2063)(표 2)의 제조:



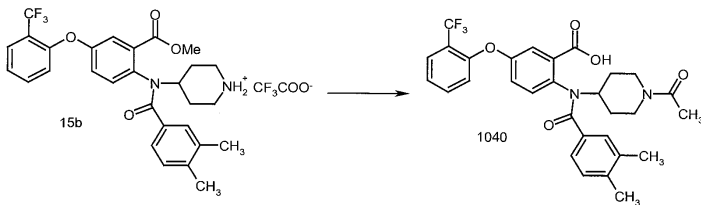
<496>

<497> 화합물(16c)(실시예 16)(50mg, 0.12mmol) 및 무수 DMF(2.0ml)의 혼합물에 NaH(4.2mg, 0.17mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한다. MeI(38μl, 0.58mmol)를 가하고, 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물에 H₂O(0.5ml), MeOH(1.0ml) 및 5N LiOH(400μl)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 TFA로 산성화시키고, 농축시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2063)(표 2)을 수득한다.

<498> 화학식 I의 다른 화합물을 화학식 VI의 적절한 중간체로부터 실시예 17의 방법 및 적절한 알킬화제를 사용하여 제조한다. 알킬화제가 3급-부틸 2-브로모아세테이트인 경우, 중간체 에스테르는 공지된 조건하에 산, 예를 들면, 트리플루오로아세트산으로 처리됨으로써 탈보호될 수 있다.

<499> 실시예 18

<500> 화합물(1040)(표 1)의 제조:

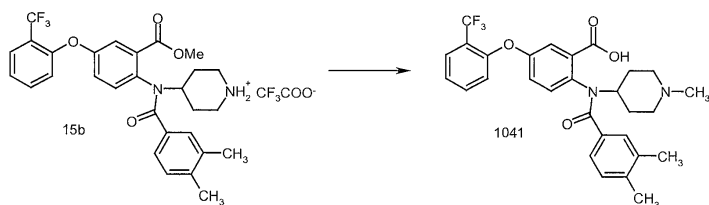


<501>

<502> THF(0.7ml) 중의 화합물(15b)(실시예 15)(27mg, 0.04mmol) 용액에 Ac₂O(0.02ml, 0.20mmol), Et₃N(0.017ml, 0.12mmol) 및 DMAP(1mg, cat.)를 가하고, 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한다. 수성 NaOH(10N, 0.06ml, 0.6mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 교반한다. 혼합물을 TFA(0.062ml, 0.8mmol)로 산성화시키고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 DMSO(1ml)중에 용해시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(1040)(표 1)을 수득한다.

<503> 실시예 19

<504> 화합물(1041)(표 1)의 제조:



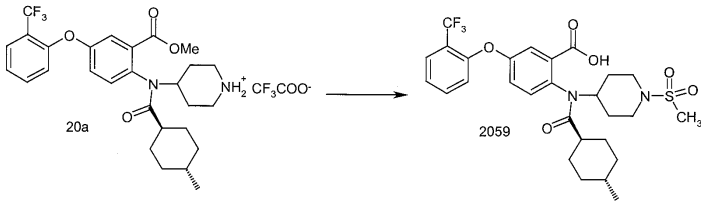
<505>

<506> EtOH(0.7ml) 중의 화합물(15b)(0.036g, 0.6mmol) 용액에 HCHO(37% 수성 용액, 0.024ml, 0.3mmol), NaBH₃CN(0.023g, 0.36mmol) 및 AcOH(0.055ml, 0.1mmol)를 가한다. 혼합물을 밤새 상온에서 교반한 다음,

EtOAc 중에 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축한다. 잔여물을 THF/MeOH(4:1; 1ml) 중에 용해시키고, 수성 NaOH(10N, 0.06ml, 0.6mmol)를 가하고, 용액을 60시간 동안 상온에서 교반한다. 반응물을 TFA(0.055ml, 0.7mmol)로 산성화시키고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 DMSO 중에 용해시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(1041)(표 1)을 수득한다.

<507> 실시예 20

<508> 화합물(2059)(표 2)의 제조:

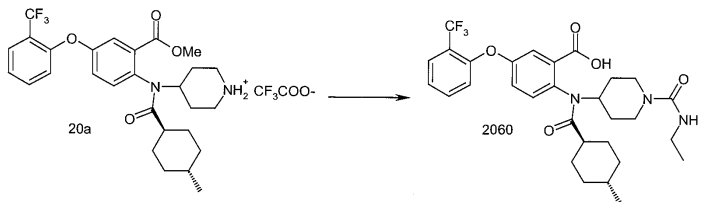


<509>

<510> DMSO(2ml) 중의 화합물(20a)(화합물(12b)(실시예 12)로부터 3,4-디메틸벤조일 클로라이드를 화합물(16b)(실시예 16)로 교체한 실시예 15의 방법을 사용하여 제조)(30mg, 0.05mmol) 용액에 CH₃SO₂Cl(0.006ml, 0.07mmol) 및 Et₃N(0.067ml, 0.46mmol)을 가하고, 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한다. 수성 LiOH(5N, 0.45ml, 2.3mmol) 및 MeOH(1ml)를 가하고, 혼합물을 50℃로 가온하고, 1시간 동안 교반한다. MeOH를 감압하에 제거하고, 혼합물을 TFA(0.23ml, 3mmol)로 산성화시키고, 여과하고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2059)(표 2)을 수득한다.

<511> 실시예 21

<512> 화합물(2060)(표 2)의 제조:

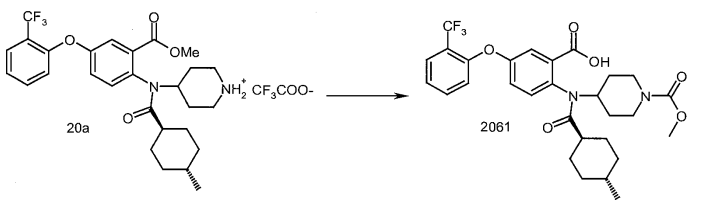


<513>

<514> DMSO(2ml) 중의 화합물(20a)(실시예 20)(30mg, 0.05mmol) 용액에 Et-N=C=O(0.007ml, 0.09mmol) 및 Et₃N(0.067 ml, 0.46mmol)를 가하고, 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한다. 수성 LiOH(5N, 0.45ml, 2.3mmol) 및 MeOH(1ml)를 가하고, 혼합물을 50℃로 가온하고, 1시간 동안 교반한다. MeOH를 감압하에 제거하고, 혼합물을 TFA(0.23ml, 3mmol)로 산성화시키고, 여과하고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2060)(표 2)을 수득한다.

<515> 실시예 22

<516> 화합물(2061)(표 2)의 제조:

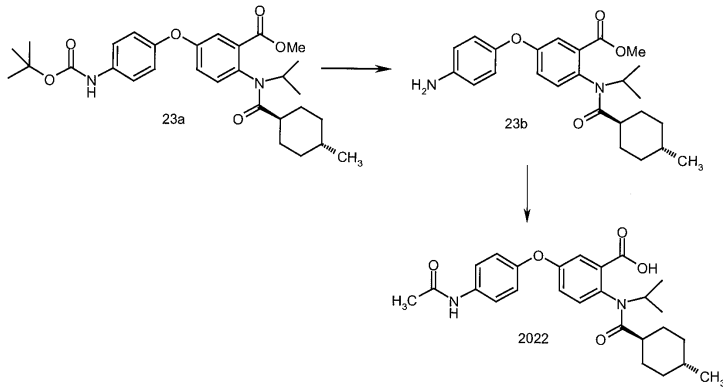


<517>

<518> DMSO(2ml) 중의 화합물(20a)(실시예 20)(30mg, 0.05mmol) 용액에 메틸 클로로포르메이트(0.013ml, 0.16mmol) 및 Et₃N(0.066ml, 0.46mmol)을 가하고, 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한다. 수성 LiOH(5N, 0.45ml, 2.3mmol) 및 MeOH(1ml)를 가하고, 혼합물을 55℃로 가온하고, 2시간 동안 교반한다. MeOH를 감압하에 제거하고, 혼합물을 TFA(0.23ml, 3mmol)로 산성화시키고, 여과하고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2061)(표 2)을 수득한다.

<519> 실시예 23

<520> 화합물(2022)(표 2)의 제조:



<521>

<522> 화합물(23a)을 2-브로모페놀을 4-아미노페놀로 교체한 실시예 1의 방법에 따라 제조하고, 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 Boc₂O 및 NaHCO₃로 처리함으로써 3급-부틸옥시카바메이트로서 화학식 III의 상응하는 화합물의 아미노 그룹을 보호화시키고, 화학식 III의 보호화된 화합물을 화합물(14b)을 화합물(16b)로 교체한 실시예 8, 11 및 14의 방법을 사용하여 화합물(23a)로 변형시킨다.

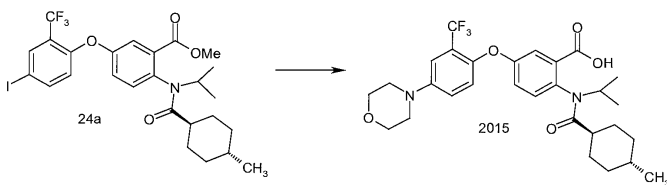
<523> CH₂Cl₂(2ml) 중의 화합물(23a)(0.51g, 0.97mmol) 용액에 TFA(2ml)를 가한다. 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축한다. 잔여물을 Et₂O 중에서 분쇄하고, 고체를 여과로 분리하여 화합물(23b)을 트리플루오로아세테이트 염으로서 수득한다.

<524> 피리딘(3ml) 중의 화합물(23b)(0.045mg, 0.08mmol) 용액에 AcCl(0.036ml, 0.50mmol)를 가한다. 혼합물을 55℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 물, 1N NaOH 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 DMSO/MeOH(2:1, 3.0ml)로 용해시킨 다음, 수성 LiOH(5N, 0.4ml, 2.0mmol)를 가한다. 혼합물을 55℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 상온으로 냉각시킨다. TFA(0.030ml, 0.4mmol)를 가하고, 혼합물을 농축시킨다. 잔여물을 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2022)(표 2)을 수득한다.

<525> 당해 분야의 숙련가들이 화합물(23a)을 실시예 15의 최종 단계의 가수분해 방법을 사용하여 표 2의 화합물(2018)로 변형시킬 수 있음이 명백하다. 이와 같이, 화합물(23b)을 실시예 15의 최종 단계의 가수분해 방법을 사용하여 표 2의 화합물(2019)로 전환시킨다. 또한, 화합물(23b)을 우레아 유도체, 예를 들면, 표 2의 화합물(2025 및 2026)을 합성하는데 사용한다[참조: Thavonekham, B. Synthesis 1997, 1189].

<526> 실시예 24

<527> 화합물(2015)(표 2)의 제조:



<528>

<529> 화합물(24a)을 화합물(9a)(실시예 9)로부터 화합물(14b)을 화합물(16b)(실시예 16)로 교체한 실시예 11 및 14의 방법을 사용하여 제조한다.

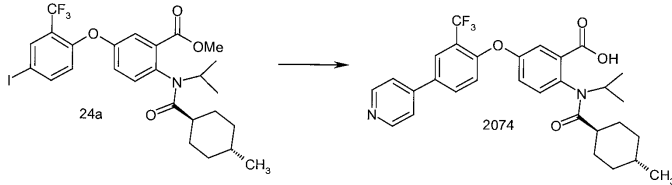
<530> 라세미체 BINAP(0.011g, 2 μmol) 및 Pd(OAc)₂(4mg, 2 μmol)의 혼합물을 무수 톨루엔(1.5ml) 중에서 10분 동안 소니케이션한다. 상기 혼합물을 무수 톨루엔(6.5ml) 중의 화합물(24a)(0.10g, 0.17mmol), 모르폴린(0.020ml, 0.22mmol) 및 Cs₂CO₃(0.28g, 0.85mmol)의 혼합물과 배합하고, 수득된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과한다. 여과물을 감압하에 농축하고, 잔여물을 DMSO(1.50ml) 중에 용해시킨다. 수성 NaOH(10N, 0.17ml, 1.7mmol)를 가하고, 혼합물을 50℃로 가온하고, 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 TFA(0.16ml, 2.0mmol)로 산성화시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2015)(표

2)을 제공한다.

<531> R²가 4 위치에서 환식 또는 비환식 아민 그룹을 갖는 페닐 그룹인 화학식 I의 다른 화합물을 모르폴린을 적절한 아민으로 교체한 실시예 24의 방법을 사용하여 제조한다.

<532> 실시예 25

<533> 화합물(2074)(표 2)의 제조:



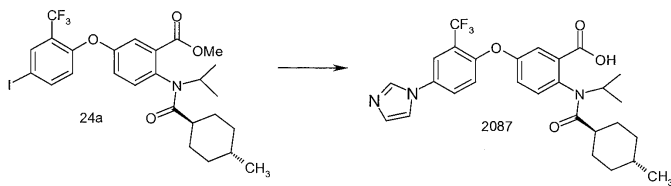
<534>

<535> DMF(0.5ml) 중의 화합물(24a)(실시예 24)(0.025g, 0.04mmol) 용액에 순차적으로 4-피리딜 보론산(0.007g, 0.06mmol), 2M 수성 Na₂CO₃(0.082ml, 0.16mmol) 및 비스-(트리-3급-부틸포스피노)팔라듐(0.002mg, 10mol%)을 가한다. 혼합물을 125°C에서 8분 동안 마이크로웨이브(바이오타지 이니티아터 식스티(Biotage Initiator™ Sixty))에서 가열한다. DMSO(0.3ml) 및 5N 수성 NaOH(0.82ml, 0.41mmol)를 가하고, 혼합물을 50°C에서 30분 동안 교반한다. 혼합물을 AcOH로 산성화시킨 다음, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2074)(표 2)을 수득한다.

<536> 표 2의 화합물(2075, 2076 및 2077)을 또한 4-피리딜 보론산을 적절한 보론산과 교체한 실시예 25의 방법을 사용하여 제조한다.

<537> 실시예 26

<538> 화합물(2087)(표 2)의 제조:



<539>

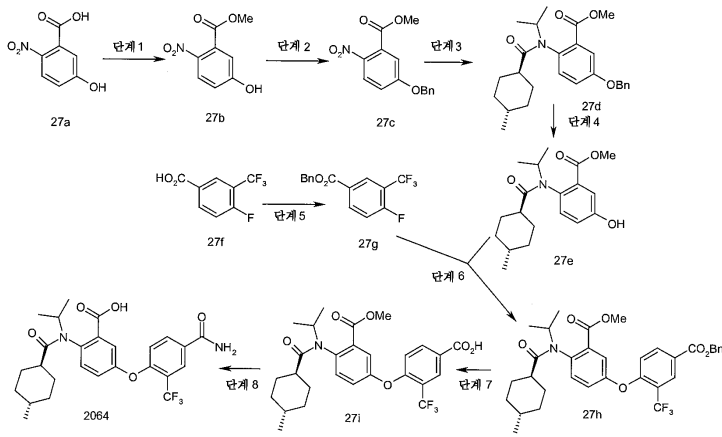
<540> 문헌[참조: Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. W. J. Org. Chem. 2004, 69, 5578]로부터의 방법을 사용한다.

<541> 화합물(24a)(실시예 24)(21.7mg, 0.036mmol), 이미다졸(2.5mg, 0.037mmol), 탄산세슘(24.0mg, 0.074mmol), 요오드화구리(I)(1.8mg, 0.009mmol), DMF(1.0ml) 및 트랜스-N,N-디메틸-1,2-사이클로헥산디아민(3.0mg, 0.021mmol)의 혼합물을 N₂ 기체하에 밤새 100°C에서 가열한다. 수성 NaOH(5N, 0.072ml, 0.36mmol)를 가하고, 혼합물을 55°C에서 30분 동안 가열한 다음, AcOH로 급냉시킨다. 혼합물을 세미-예비용 LC-MS 시스템을 사용하여 정제하여 화합물(2087)(표 2)을 수득한다.

<542> 표 2의 화합물(2089 내지 2102)을 또한 이미다졸을 적절한 헤테로사이클로 교체한 실시예 26의 방법을 사용하여 제조한다.

<543> 실시예 27

<544> 화합물(2064)(표 2)의 제조:



<545>

<546> 단계 1:

<547> MeOH(80ml) 중의 카복실산(27a)(5.0g, 27mmol) 및 농축된 H₂SO₄(4ml)의 혼합물을 환류하에 12시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 얼음 및 포화 수성 NaHCO₃ 혼합물에 붓는다. 수성 혼합물을 시트르산으로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출한다. 배합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 플래시 크로마토그래피(3:7 EtOAc/헥산)로 정제하여 에스테르(27b)를 수득한다.

<548> 단계 2:

<549> 아세톤(50ml) 중의 페놀(27b)(4.30g, 22mmol) 용액에 K₂CO₃(12.1g, 87mmol)를 가한 다음, BnBr(3.1ml, 26mmol)를 가한다. 혼합물을 72시간 동안 상온에서 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 벤질 에테르(27c)로 수득한다.

<550> 단계 3:

<551> 화합물(27c)을 화합물(14b)을 화합물(16b)(실시에 16)로 교체한 실시예 10, 11 및 14의 방법을 사용하여 아마이드(27d)로 전환시킨다.

<552> 단계 4:

<553> Pd/C(10%, 0.035g)를 MeOH/EtOAc(2:5, 14ml) 중의 벤질 에테르(27d)(0.35g, 0.83mmol) 용액에 가한다. 혼합물을 상온에서 5시간 동안 1atm의 H₂하에 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과한다. 여과물을 감압하에 농축하고, 수득된 잔여물을 Et₂O/헥산로 분쇄한다. 고체를 여과하여 목적하는 화합물(27e)을 수득한다.

<554> 단계 5:

<555> MeCN(10ml) 중의 카복실산(27f)(1.00g, 4.8mmol), DBU(0.86ml, 5.8mmol) 및 BnBr(0.63mmol, 5.3mmol) 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N HCl, 1N NaOH 및 염수로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 벤질 에스테르(27g)를 수득한다.

<556> 단계 6:

<557> DMSO(11ml) 중의 페놀(27e)(단계 4)(1.17g, 3.5mmol), 플루오로아렌(27g)(단계 5)(1.15g, 3.9mmol) 및 K₂CO₃(1.21g, 8.8mmol)의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 수성 시트르산으로 희석하고, 수득된 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물(27h)을 수득한다.

<558> 단계 7:

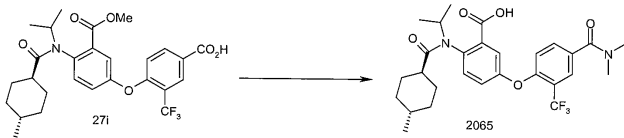
<559> EtOAc 중의 에스테르(27h)(3.5mmol) 및 10% Pd/C(0.11g) 혼합물을 1atm의 H₂ 하에 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압하에 농축하여 카복실산(27i)을 수득한다.

<560> 단계 8:

<561> CHCl_3 (1ml) 중의 카복실산(27i)(0.025g, 0.05mmol), NH_4HCO_3 (0.015g, 0.19mmol) 및 EEDQ(0.018g, 0.07mmol)의 혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반한다. CHCl_3 을 감압하에 제거하고, DMSO(1ml)를 잔여물에 가한 다음, 수성 NaOH(10N, 0.050ml, 0.50mmol)를 가한다. 혼합물을 55°C에서 60시간 동안 교반한 다음, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2064)(표 2)을 수득한다.

<562> 실시예 28

<563> 화합물(2065)(표 2)의 제조:

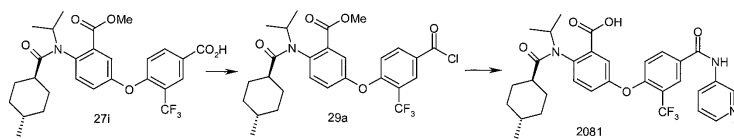


<564>

<565> DMSO(1ml) 중의 카복실산(27i)(실시예 27)(0.025g, 0.05mmol), $(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (0.005g, 0.06mmol) 및 TBTU(0.019g, 0.06mmol)의 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하고, 수성 NaOH(10N, 0.050ml, 0.50mmol) 및 물(0.2ml)을 가한다. 혼합물을 55°C로 가온하고, 60시간 동안 교반한 다음, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2065)(표 2)을 수득한다.

<566> 실시예 29

<567> 화합물(2081)(표 2)의 제조:



<568>

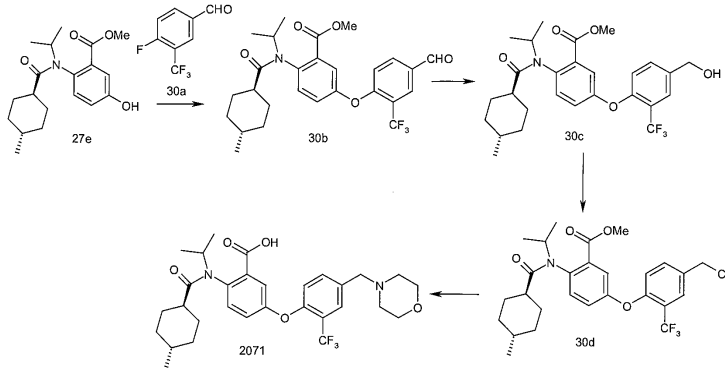
<569> 카복실산(27i)(실시예 27)(101mg, 0.194mmol), SOCl_2 (1.0ml, 13.7mmol) 및 DMF(10 μl)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, CH_2Cl_2 를 잔여물에 가하고, 혼합물을 다시 감압하에 농축시켜 산 클로라이드(29a)를 수득한다.

<570> CH_2Cl_2 (1.0ml) 중의 산 클로라이드(29a)(26mg, 0.048mmol), 3-아미노피리딘(5.5mg, 0.058mmol) 및 Et_3N (9.0 μl , 0.065mmol)의 혼합물을 70°C에서 밤새 반응시킨다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔여물에 NaOH(10N, 50 μl , 0.50mmol), DMSO(0.5ml) 및 물(50 μl)을 가한다. 혼합물을 55°C에서 1시간 동안 가열하고, AcOH로 산성화시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2081)(표 2)을 수득한다.

<571> R^2 가 4 위치에 아미드 그룹을 갖는 페닐 그룹인 화학식 I의 다른 화합물을 $(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ 또는 3-아미노피리딘을 적절한 아민 또는 아민 염으로 교체한 실시예 28 또는 29의 방법을 사용하여 제조한다.

<572> 실시예 30

<573> 화합물(2071)(표 2)의 제조:



<574>

<575> DMSO(10ml) 중의 페놀(27e)(실시예 27)(0.50g, 1.5mmol), 플루오로아렌(30a)(0.35g, 1.8mmol) 및 K₂CO₃(0.52g, 3.8mmol)의 혼합물을 100℃에서 45분 동안 교반한다. 혼합물을 포화 수성 시트르산으로 희석하고, 수득한 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 화합물(30b)을 수득한다.

<576> MeOH(10ml) 중의 알데히드(30b)(0.30g, 0.6mmol) 및 NaBH₄(Et₂O 중의 0.5M, 1.4ml, 0.71mmol)의 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축한다. 잔여물을 농축 수성 시트르산으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출한다. 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 알코올(30c)을 수득한다.

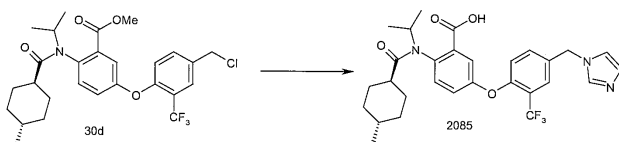
<577> CH₂Cl₂(3ml) 중의 알코올(30c)(0.31g, 0.6mmol) 혼합물에 DMF(0.03ml) 및 SOCl₂(0.059ml, 0.8mmol)을 가한다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 감압하에 농축한다. 잔여물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출한다. 배합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 화합물(30d)을 수득한다.

<578> THF(1ml) 중의 화합물(30d)(0.025g, 0.05mmol), 모르폴린(0.005ml, 0.06mmol) 및 Et₃N(0.01ml, 0.07mmol)의 혼합물을 65℃에서 1일 동안 교반한다. 모르폴린(0.005ml, 0.06mmol) 및 KI(0.03g, 0.02mmol)를 가하고, 추가 1일 동안 65℃에서 계속 교반한다. 상기 용액을 감압하에 농축하고, 잔여물에 수성 NaOH(10N, 0.1ml, 1.0mmol) 및 물(0.1ml)을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 55℃에서 교반한 다음, AcOH로 산성화시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2071)(표 2)을 수득한다.

<579> 실시예 30의 최종 단계에 기재된 바와 같이 10N NaOH로 가수분해하여 화합물(30c)을 화합물(2135)(표 2)로 전환시킨다.

<580> 실시예 31

<581> 화합물(2085)(표 2)의 제조:



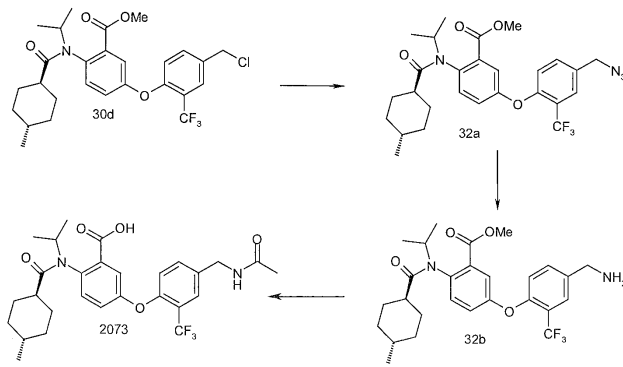
<582>

<583> DMF(0.50ml) 중의 화합물(30d)(실시예 30)(25mg, 0.048mmol), 이미다졸(3.9mg, 0.058mmol), Cs₂CO₃(19mg, 0.058mmol) 및 KI(0.80mg, 0.005mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 반응시킨다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔여물에 NaOH(10N, 50μl, 0.50mmol), DMSO(0.5ml) 및 물(50μl)을 가한다. 혼합물을 55℃에서 1시간 동안 가열하고, AcOH로 산성화시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2085)(표 2)을 수득한다.

<584> 화합물(2086)(표 2)을 이미다졸을 피라졸로 교체한 실시예 31이 방법에 따라 제조한다.

<585> 실시예 32

<586> 화합물(2073)(표 2)의 제조:



<587>

<588> DMSO(1ml) 중의 화합물(30d)(실시예 30)(0.050g, 0.10mmol) 및 NaN₃(0.008g, 0.06mmol) 혼합물을 65℃에서 40분 동안 교반한다. 잔여물을 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출한다. 배합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 아지드(32a)를 수득한다.

<589> MeOH(1ml) 중의 아지드(32a)(0.052g, 0.1mmol) 및 10% Pd/C(9mg)의 혼합물을 1atm의 H₂ 하에 상온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축시켜 아민(32b)을 수득한다.

<590> THF(1ml) 중의 아민(32b)(0.023g, 0.04mmol), Ac₂O(0.042ml, 0.44mmol) 및 Et₃N(0.061ml, 0.44mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축하고, DMSO(0.50ml), 수성 NaOH(10N, 0.1ml, 1.0mmol) 및 물(0.1ml)을 잔여물에 가한다. 혼합물을 1시간 동안 55℃에서 교반한 다음, AcOH로 산성화시키고, 예비용 HPLC로 정제하여 화합물(2073)(표 2)을 수득한다.

<591> 실시예 32의 최종 단계에 기재된 바와 같은 10N NaOH로 가수분해하여 화합물(32b)을 화합물(2072)(표 2)로 전환시킨다.

<592> 실시예 33: NS5B RNA 의존적 RNA 폴리머라제 활성의 억제

<593> 본 발명의 대표적인 화합물을 다음 프로토콜에 따라서 C형 간염 바이러스 RNA 의존적 폴리머라제(NS5B)에 대한 억제 활성에 대해 시험한다.

<594> HCV His-NS5BΔ21 폴리머라제[서열 1번]를 C-말단 21 아미노산 결핍으로 만들고, 이콜라이(E. coli) 균주 JM109(DE3)의 pET-계 벡터로부터 N-말단 헥사-히스티딘 태그로 발현시키고, 문헌[참조: McKercher et al., (2004) Nucleic Acids Res. 32: 422-431]에 기재된 바와 같이 정제한다. 균일 효소 제조물을 -20℃에서 저장 버퍼(25mM Tris/HCl pH 7.5, 300mM NaCl, 5mM DTT, 1M EDTA 및 30%(v/v) 글리세롤) 중에 저장한다.

<595> 정제된 His-NS5BΔ21 폴리머라제를 단일중합체성 폴리(A) 주형으로 아닐링된 비오틴-올리고-(U)₁₂ RNA 프라이머의 연장 중 ³H-UTP 혼입을 측정하기 위한 분석 중에 재구성한다. 시험 화합물을 먼저 가한 다음, 기질을 가하고, 그 다음 효소를 가한다. 반응 종결시 스트렙타비딘 소결 근접 분석(SPA) 비드를 가하고, 캡쳐된 이중 스트랜드 RNA 생성물을 탑카운트(TopCount) 장치(Packard)에서 정성분석한다.

<596> 분석 반응의 요소는 20mM Tris-HCl pH 7.5, 1mM TCEP, 1mM EDTA, 5mM MgCl₂, 0.01% w/v BSA, 5% v/v DMSO, 10 μg/ml 폴리(A), 1μg/ml 비오틴-올리고-(U)₁₂, 333nM UTP, 0.01 mCi/ml, (300nM) ³H-UTP, 80units/ml Rnasin, 12.5nM His-NS5BΔ21 폴리머라제 및 넓은 농도 범위로 일련적으로 희석된 시험 억제제 화합물이다. 분석을 384-웰 플레이트에서 22℃에서 1.5시간 배양으로 수행한 다음, 0.5M EDTA 용액으로 중단시키고, 생성물을 스트렙타비딘 피복된 비드로 캡쳐한다. 각각의 웰의 바닥에 6M CsCl를 가한 다음, 플레이트를 90분 동안 실온에서 둔 다음, 탑카운트에서 60초 동안 계수한다. 그 다음, 계산된 억제율(%) 값을 SAS의 비선형 회귀 루틴 NLIN과 정으로 IC₅₀, 스토프 인자(n) 및 최대 억제율(I_{max})을 측정하는데 사용한다.

<597> 실시예 34

<598> NS5B RNA 의존 RNA 폴리머라제 억제제의 특이성

<599> 본 발명의 대표적인 화합물에 대해 문헌[참조: McKercher et al., (2004) Nucleic Acids Res. 32: 422-431]에 기재된 바와 같이 소아마비 바이러스 RNA 의존 RNA 폴리머라제 및 송아지 흉선 DNA 의존 RNA 폴리머라제 II에 대한 억제 활성을 시험한다.

<600> 실시예 35

<601> 세포-계 루시페라제 수용체 HCV RNA 복제 분석

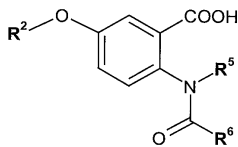
<602> 본 발명의 대표적인 화합물을 제WO 2005/028501호에 기재된 분석을 사용하여 안정한 서브게놈 HCV 레플리콘을 발현하는 세포에서 C형 간염 바이러스 RNA 복제의 억제제로서의 활성을 시험한다.

<603> 화합물 표

<604> 하기 표는 본 발명의 대표적인 화합물을 열거한다. 표 1 및 2에 열거된 대표적인 화합물을 실시예 33의 NS5B 폴리머라제 활성 억제 분석으로 시험한 결과, 30 μM 이하의 IC₅₀ 값을 갖음을 발견하였다.

<605> 각각의 화합물의 체류 시간(t_R)은 실시예에 기재된 표준적인 분석용 HPLC 조건을 사용하여 측정한다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 바와 같이, 체류 시간 값은 특정 측정 조건에 대해 영향을 받는다. 따라서, 심지어 동일한 조건의 용매, 유속, 선형 구배 등을 사용하더라도, 체류 시간 값은, 예를 들면, 상이한 HPLC 기구에 따라 다양할 수 있다. 심지어 동일한 기구에서 측정하는 경우에도, 예를 들면, 상이한 개별적인 HPLC 컬럼을 사용함에 따라 값은 다양할 수 있고, 동일한 기구 및 동일한 개별적인 컬럼을 사용하는 경우에도, 예를 들면, 상이한 경우에 개별적인 측정 내에서 상이할 수 있다.

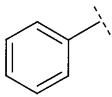

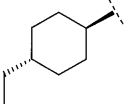
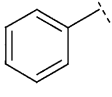

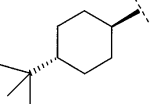
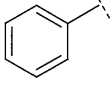

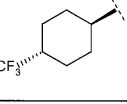
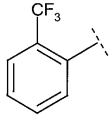

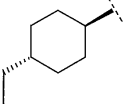
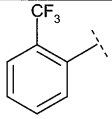

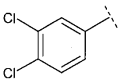
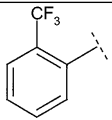

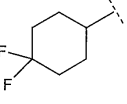
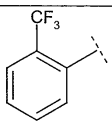

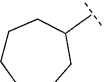
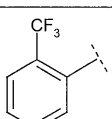

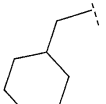
표 1



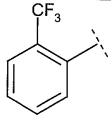

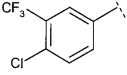
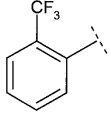

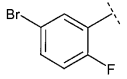
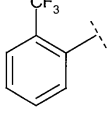

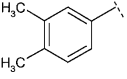
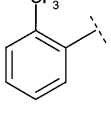

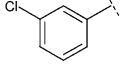
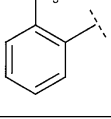

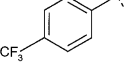
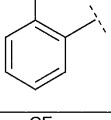

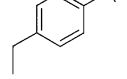
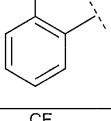

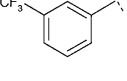
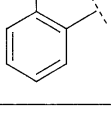

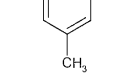
<606>

화합물	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
1001				6.5	474.1
1002		CH ₃		6.0	446.0
1003				6.7	444.0
1004				6.4	382.1
1005				6.3	456.0
1006				6.2	410.1
1007				6.1	390.2

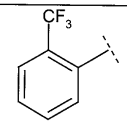

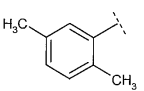
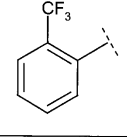

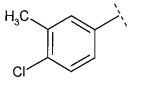
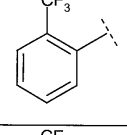

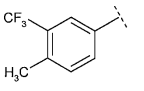
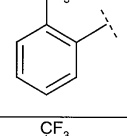

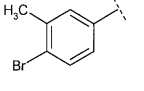
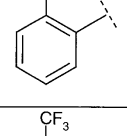

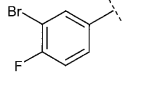
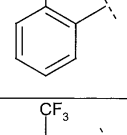

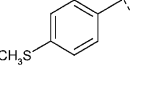
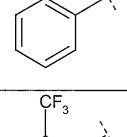

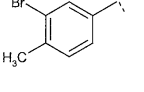
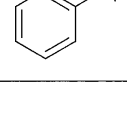

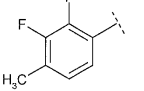
<607>

화합물	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
1008				7.0	410.2
1009				7.4	438.3
1010				6.7	450.2
1011				7.2	478.1
1012				7.3	512.0
1013				6.5	484.1
1014				7.3	464.2
1015				7.4	464.2

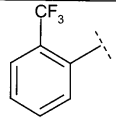

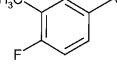
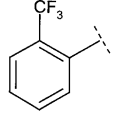

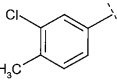
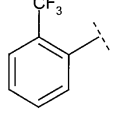

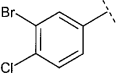
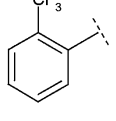

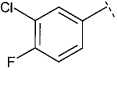
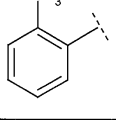

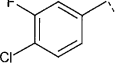
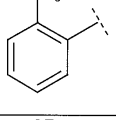

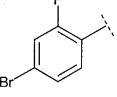
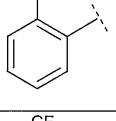

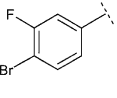
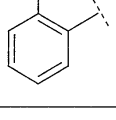

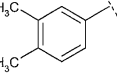
<608>

화합물	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
1016				7.4	546.1
1017				7.1	540
1018				7.0	472.1
1019				7.0	478.1
1020				7.1	512.1
1021				7.1	472.1
1022				7.2	512.1
1023				7.1	472.2

<609>

화합물	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
1024				7.0	472.2
1025				7.2	492.1
1026				7.3	526.1
1027				7.2	536
1028				7.1	540
1029				6.9	490.1
1030				7.2	536
1031				7.1	494.1

<610>

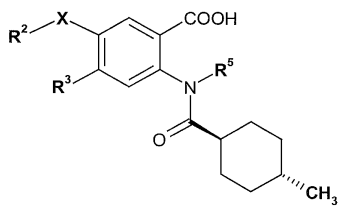
화합물	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
1032				7.0	476.1
1033				7.2	492.1
1034				7.3	556
1035				7.1	496
1036				7.1	496.1
1037				7.2	540
1038				7.1	540
1039				5.4	513.1

<611>

화합물	R ²	R ⁵	R ⁶	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
1040				6.2	555.1
1041				5.4	527.1
1042				6.9	518.1
1043				7.2	536
1044				7.2	492.1

<612>

표 2



<613>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2001		O	H		6.8	396.1

<614>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2002		O	H		7.0	464.1
2003		O	H		7.0	480.2
2004		O	H		6.7	414.2
2005		O	H		7.3	446.2
2006		O	H		7.3	446.2
2007		O	F		6.7	414.2
2008		O	H	H	7.2	422.1
2009		O	OCH ₃		6.8	492.4
2010		O	H		7.9	472.2
2011		O			7.0	521.2

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2012		O	F		7.0	482.1
2013		S	H		7.2	480.1
2014		O	H		7.0	474.0
2015		O	H		7.0	549.2
2016		O	H		6.5	590
2017		O	Br		7.7	544
2018		O	H		7.0	511.2
2019		O	H		4.4	411.2

<616>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2020		O	H		7.2	464.2
2021		O	H		7.2	464.2
2022		O	H		5.6	453.1
2023		O	H		5.4	511.1
2024		O	CH ₃		7.7	478
2025		O	H		4.9	537.2
2026		O	H		5.7	525.3

<617>

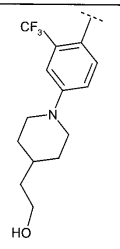

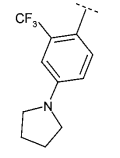

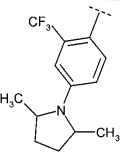

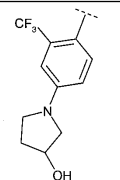

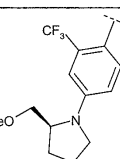

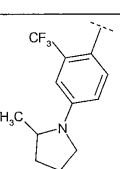

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2027		O	H		6.1	454.2
2028		O	H		7.5	605.2
2029		O	H		5.8	505.2
2030		O	H		7.0	430.1
2031		O	H		6.8	506.1
2032		O	H		5.8	519.2
2033		O	H		6.6	547.2
2034		O	H		6.6	590.2

<618>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2035		O	H		6.0	575.2
2036		O	H		7.1	626.2
2037		O	H		7.1	646.3
2038		O	H		5.6	590.2
2039		O	H		7.2	561.2

<619>

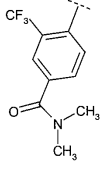

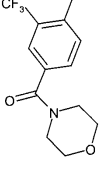

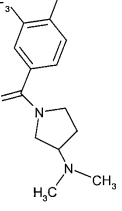

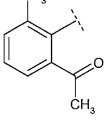

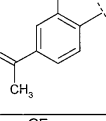

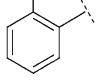

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2040		O	H		7.2	561.2
2041		O	H		6.7	604.2
2042		O	H		7.4	551.2
2043		O	H		5.6	625.2
2044		O	H		8.3	642.2

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2045		O	H		5.6	591.2
2046		O	H		8.1	533.2
2047		O	H		7.2	561.2
2048		O	H		6.8	549.2
2049		O	H		8.0	577.2
2050		O	H		8.1	547.2

<621>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2051		O	H		6.6	590.2
2052		O	H		7.96	577.2
2053		O	H		5.2	576.2
2054		O	H		8.0	601.2
2055		O	H		7.3	507.2
2056		O	H		6.4	535.2

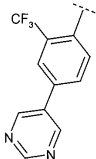

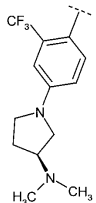

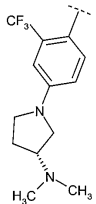



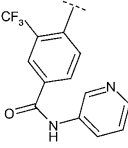

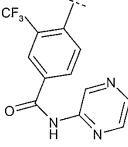

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2057		O	H		6.7	547.2
2058		O	H		6.6	508.1
2059		O	H		6.9	583.1
2060		O	H		6.7	576.2
2061		O	H		7.0	563.2
2062		O	H	-CH ₂ CH ₃	7.0	450.1
2063		O	H	-CH ₃	6.8	436.1
2064		O	H		6.0	507.1

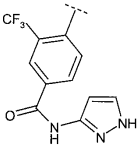

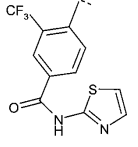

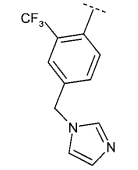

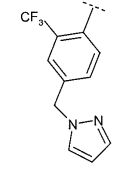

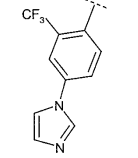

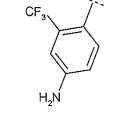

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2065		O	H		6.4	535.2
2066		O	H		6.4	577.2
2067		O	H		4.8	604.2
2068		O	H		7.0	506.1
2069		O	H		7.2	506.1
2070		O	H		6.4	480.0

<624>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2071		O	H		5.0	563.2
2072		O	H		4.8	493.1
2073		O	H		6.1	535.2
2074		O	H		5.2	541
2075		O	H		5.4	541
2076		O	H		7.0	544

<625>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2077		O	H		6.8	542
2078		O	H		6.0	576.2
2079		O	H		6.0	576.2
2080		O	H		6.6	480.1
2081		O	H		5.4	584.2
2082		O	H		6.8	585.2

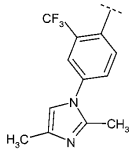

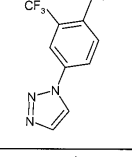

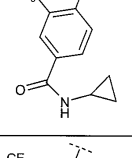

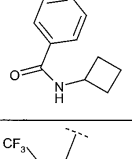

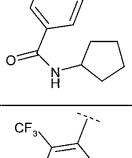

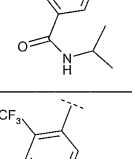

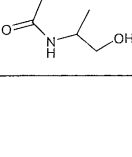

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2083		O	H		6.3	573.2
2084		O	H		7.2	590.2
2085		O	H		5.1	544.2
2086		O	H		7.0	544.2
2087		O	H		5.0	530.2
2088		O	H		5.8	479.1

<627>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2089		O	H		8.2	579.2
2090		O	H		8.0	580.2
2091		O	H		7.4	558.2
2092		O	H		7.4	530.1
2093		O	H		6.6	531.2
2094		O	H		5.0	544.2

<628>

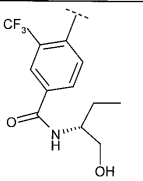

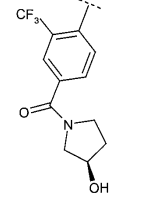

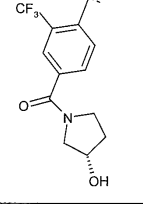

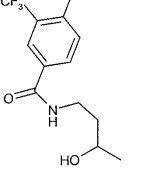

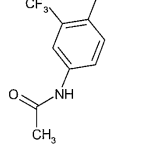

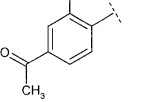
화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2095		O	H		6.0	580.2
2096		O	H		6.0	546.2
2097		O	H		7.6	544.2
2098		O	H		7.6	544.2
2099		O	H		5.0	544.2
2100		O	H		6.2	545.2

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2101		O	H		5.2	558.2
2102		O	H		7.6	531.2
2103		O	H		6.7	547.1
2104		O	H		7.2	561.1
2105		O	H		7.3	575.2
2106		O	H		7.0	549.2
2107		O	H		6.0	565.1

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2108		O	H		6.3	579.2
2109		O	H		7.2	589.1
2110		O	H		6.0	565.2
2111		O	H		6.7	535.1
2112		O	H		4.9	578.2
2113		O	H		7.0	549.2

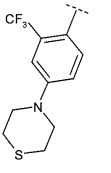

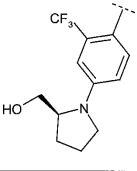

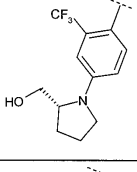

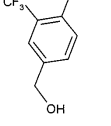

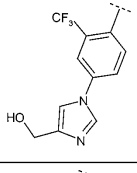

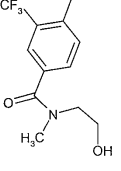

<631>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2114		O	H		6.6	544.1 (M-H) ⁻
2115		O	H		6.4	560.1
2116		O	H		6.8	579.2
2117		O	H		7.1	561.2
2118		O	H		6.0	565.2
2119		O	H		6.0	565.2

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2120		O	H		6.3	579.2
2121		O	H		5.7	577.2
2122		O	H		5.7	577.2
2123		O	H		6.1	579.2
2124		O	H		6.5	521.1
2125		O	H	-CH ₂ CH ₃	6.9	492.1

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2126		O	H		6.3	543.1
2127		O	H		6.8	548.2
2128		O	H		5.8	440.1
2129		O	H		7.8	577.2
2130		O	H		5.4	631.2
2131		O	H		8.4	581.2

<634>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2132		O	H		7.8	565.1
2133		O	H		7.1	563.2
2134		O	H		7.1	563.2
2135		O	H		6.5	494.1
2136		O	H		4.8	560.2
2137		O	H		6.3	565.1

<635>

화합물	R ²	X	R ³	R ⁵	t _R (분)	MS (M+H) ⁺
2138		O	H		6.4	565.2
2139		O	H		5.8	551.1
2140		O	H		5.9	565.2
2141		O	H		6.6	579.2
2142		O	H		6.6	579.2

<636>

서열 목록

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH
 <120> Viral Polymerase Inhibitors

<130> 13/141

<150> 60,764,978
 <151> 2006-02-03

<160> 1

<170> Kopatent ln 1.71

<210> 1
 <211> 591
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HCV NS5B

<400> 1

```

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1          5          10          15
Arg Gly Ser His Met Ser Met Ser Tyr Thr Trp Thr Gly Ala Leu Ile
          20          25          30
Thr Pro Cys Ala Ala Glu Glu Ser Gln Leu Pro Ile Asn Ala Leu Ser
          35          40          45
Asn Ser Leu Val Arg His Arg Asn Met Val Tyr Ser Thr Thr Ser Arg
 50          55          60

Ser Ala Ala Leu Arg Gln Lys Lys Val Thr Phe Asp Arg Leu Gln Val
65          70          75          80
Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp Val Leu Lys Glu Met Lys Ala Lys Ala
          85          90          95
Ser Thr Val Lys Ala Lys Leu Leu Ser Val Glu Glu Ala Cys Lys Leu
          100          105          110
Thr Pro Pro His Ser Ala Lys Ser Lys Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp
          115          120

          125
Val Arg Asn Leu Ser Ser Lys Ala Val Asp His Ile Arg Ser Val Trp
          130          135          140
Lys Asp Leu Leu Glu Asp Thr Glu Thr Pro Ile Asp Thr Thr Ile Met
          145          150          155          160

Ala Lys Asn Glu Val Phe Cys Val Gln Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys
          165          170          175
Pro Ala Arg Leu Ile Val Phe Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu
          180          185          190
Lys Met Ala Leu Tyr Asp Val Val Ser Thr Leu Pro Gln Ala Val Met
          195          200          205
Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Gln Tyr Ser Pro Lys Gln Arg Val Glu Phe
          210          215          220

Leu Val Asn Ala Trp Lys Ser Lys Lys Cys Pro Met Gly Phe Ser Tyr
          225          230          235          240

Asp Thr Arg Cys Phe Asp Ser Thr Val Thr Glu Ser Asp Ile Arg Val
          245          250          255
Glu Glu Ser Ile Tyr Gln Cys Cys Asp Leu Ala Pro Glu Ala Arg Gln
          260          265          270
Ala Ile Lys Ser Leu Thr Glu Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro Leu Thr
          275          280          285
Asn Ser Lys Gly Gln Asn Cys Gly Tyr Arg Arg Cys Arg Ala Ser Gly
          290          295          300

Val Leu Thr Thr Ser Cys Gly Asn Thr Leu Thr Cys Tyr Leu Lys Ala
          305          310          315          320

Ser Ala Ala Cys Arg Ala Ala Lys Leu Gln Asp Cys Thr Met Leu Val

```

