



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월12일
(11) 등록번호 10-2453808
(24) 등록일자 2022년10월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/53 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07F 9/24 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01) C07H 1/02 (2006.01)
C07H 15/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7039965(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년10월29일
심사청구일자 2022년01월04일
(85) 번역문제출일자 2021년12월06일
(65) 공개번호 10-2021-0152015
(43) 공개일자 2021년12월14일
(62) 원출원 특허 10-2017-7014110
원출원일자(국제) 2015년10월29일
심사청구일자 2020년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/057933
(87) 국제공개번호 WO 2016/069826
국제공개일자 2016년05월06일
(30) 우선권주장
62/072,331 2014년10월29일 미국(US)
62/105,619 2015년01월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02012012776 A1
US20100015094 A1

(73) 특허권자
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
전, 병, 권
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
클라크, 마이클, 오닐 한라한
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 7 항

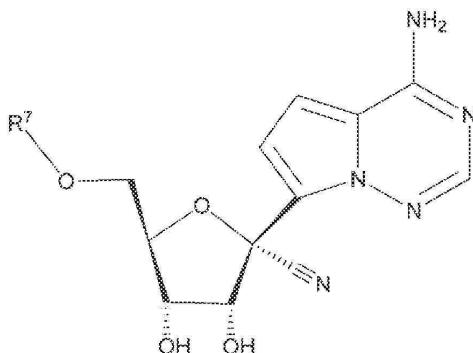
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 필로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 방법

(57) 요약

화학식 IV의 리보시드, 리보시드 포스페이트 및 그의 전구약물을 투여함으로써 필로비리다에 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물, 방법, 및 제약 조성물이 제공된다. 제공된 화합물, 조성물, 및 방법은 마르부르크 바이러스, 에볼라 바이러스 및 쿤베르 바이러스 감염의 치료에 특히 유용하다.

<화학식 IV>



(52) CPC특허분류

A61K 31/685 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07F 9/2429 (2013.01)

C07F 9/65616 (2013.01)

C07H 1/02 (2013.01)

C07H 15/18 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

되르플러, 에드워드

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

후이, 혼, 청

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

조단, 로버트

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

마크만, 리차드, 엘.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

파리시, 제이, 피.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

레이, 아드리안, 에스.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

시겔, 더스틴

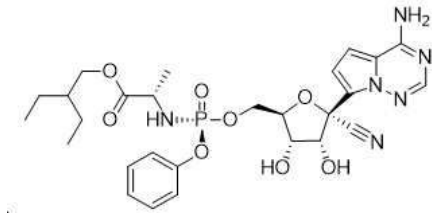
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

치료 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 니파(*Nipah*) 바이러스 감염을 치료하기 위한 의약의 제조용 약제학적 조성물.



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 의약은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 의약은 하나 이상의 다른 치료제를 추가로 포함하거나, 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 사용하기 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료제는 항생제, 항진균제, 열 및 통증 의약, 항구토제, 항설사제, 비타민 및 미네랄 보충제, 항염증제, 및 항말라리아제; 또는 그의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료제가 항말라리아제인 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료제가 리바비린, 팔리비주맙, 모타비주맙, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장 (ECP), TKM-100201, (2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올, 파비피라비르, T-705 모노포스페이트, T-705 디포스페이트, T-705 트리포스페이트, 1-N,7-N-비스[3-(디메틸아미노)프로필]-3,9-디메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-디아민, JK-05, TKM-에볼라, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN 필로, 브린시도포비르, 박사르트(Vaxart) 아데노바이러스 벡터 5-기반 에볼라 백신, Ad26-ZEBOV, 필로박스(FiloVax) 백신, GOVX-E301, GOVX-E302, 에볼라 바이러스 진입 억제제 (NPC1 억제제), 및 rVSV-EBOV; 또는 그의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료제가 리바비린인 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 일반적으로 필로비리다에(*Filoviridae*) 바이러스 감염을 치료하기 위한 방법 및 화합물, 특히 에볼라 바이러스, 마르부르크 바이러스 및 쿠페바 바이러스를 치료하기 위한 방법 및 뉴클레오시드에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 필로바이러스 (예를 들어, 에볼라 바이러스 (EBOV) 및 마르부르크 바이러스 (MARV))는 가장 치명적이고 파괴적인 바이러스 중 하나이다. 이들은 인간 및 비인간 영장류 (예를 들어, 원숭이, 고릴라, 및 침팬지)에서 중증, 종종 치명적인 바이러스성 출혈열을 유발한다. 필로바이러스는 이들이 에어로졸 살포 및 무기화에 대한 잠재력을 갖고 있기 때문에 가능한 생물학적 무기로서 특히 관심을 받는다.
- [0003] 필로바이러스 감염을 위한 인큐베이션 기간은 2 내지 21일의 범위이다. 질병의 발병은 갑작스럽고, 고열, 두통, 관절통 및 근육통, 인후통, 피로, 설사, 구토 및 위 통증을 특징으로 한다. 일부 환자에서 발진, 충혈안, 딸국질 및 내부 및 외부 출혈이 보여질 수 있다. 바이러스에 감염된지 1주 이내에, 대부분의 환자는 흉통 및 다발성 기관 부전을 겪고, 쇼크를 받고, 사망한다. 또한 일부 환자는 사망하기 전에 실명 및 광범위한 출혈을 겪는다.
- [0004] 필로비리다에는 RNA 바이러스의 과이다. 필로비리다에 과의 2종의 구성원이 확인된 바 있다: EBOV 및 MARV. 필로비리다에 과의 2종의 주요 병원성 유형이 확인된 바 있다: 에볼라바이러스 및 MARV. MARV의 1종의 확인된 변이체 및 에볼라바이러스의 5종의 확인된 종이 있다: 자이레 (즉, 에볼라 바이러스, EBOV), 수단, 타이 포레스트, 분디부교, 및 레스톤. 필로비리다에의 정확한 기원, 위치, 및 천연 서식지는 공지되어 있지 않다. 그러나, 이용가능한 증거 및 유사한 바이러스의 성질에 기초하여, 필로비리다에는 인수공통 (즉, 동물-매개)이고 통상적으로 아프리카 대륙 토종의 동물 숙주에서 유지되는 것으로 상정된다.
- [0005] 30년 초과 동안, 에볼라바이러스는 감염된 환자에서 중증 질환을 생성하는 중앙 아프리카에서의 출혈열의 주기적 에피소드와 연관된 바 있다. 발생에서의 사망률은 에볼라바이러스 (SEBOV)의 수단 종의 경우에 50%로부터 에볼라바이러스 (EBOV, ZEBOV)의 자이레 종의 경우에 90%까지의 범위이다 (Sanchez et al., Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses, in Fields Virology (eds. Knipe, D.M. & Howley, P.M.) 1409-1448 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia)). 우간다에서 에볼라바이러스의 명백히 새로운 종에 의해 초래된 2007년 말의 발생은 약 25%의 치명률을 일으켰다 (Towner et al., PLoS Pathog., 4:e1000212 (2008)). 또한 아프리카의 동일한 영역에서 ZEBOV는 야생 유인원의 집단을 대량살상한 바 있다 (Walsh et al., Nature, 422:611-614 (2003)).
- [0006] 에볼라바이러스 (즉, EBOV)를 포함한 필로바이러스 감염의 예방 및 치료는 많은 도전과제를 제시한다. 사실, EBOV 감염을 예방 또는 관리하기 위해 이용가능한 어떠한 백신 또는 노출 후 치료 양식도 없다. 대신에 환자는 지지 요법, 즉 전해질 및 체액 균형화, 산소, 혈압 유지, 및 임의의 속발성 감염을 위한 치료를 받는다.

발명의 내용

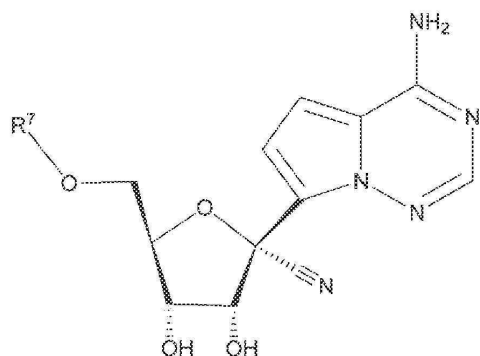
해결하려는 과제

- [0007] 따라서, EBOV 감염을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다. 본 발명은 이들 및 다른 필요를 다룬다.

과제의 해결 수단

- [0008] 치료 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 필로비리다에 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0009] <화학식 IV>



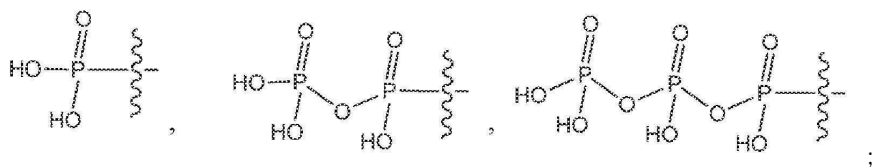
[0010]

[0011] 여기서,

[0012] R⁷은

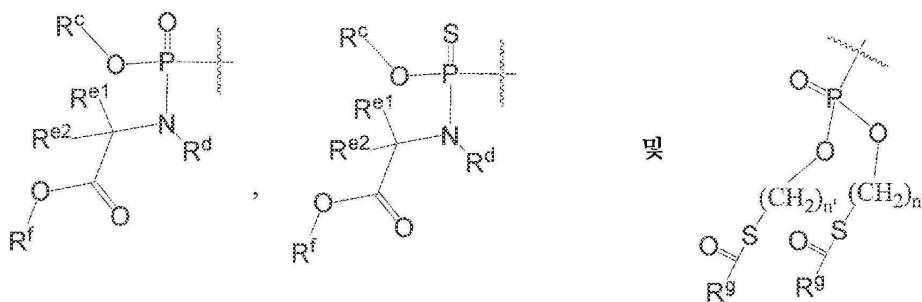
[0013] a) H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), 또는 -SO₂NR¹¹R¹²;

[0014] b)



[0015]

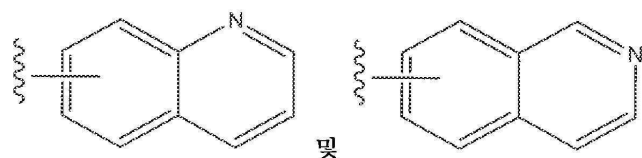
[0016] c) 하기로부터 선택된 기:



[0017]

[0018] (여기서

[0019] R^c는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸,



[0020]

[0021] 의 군으로부터 선택되고;

[0022] R^d는 H 또는 CH₃의 군으로부터 선택되고;

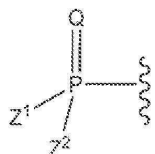
[0023] R^{e1} 및 R^{e2}는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질의 군으로부터 선택되고;

[0024] R^f 는 H, (C_1-C_8) 알킬, 벤질, (C_3-C_6) 시클로알킬, 및 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 시클로알킬의 군으로부터 선택되고;

[0025] R^g 는 (C_1-C_8) 알킬, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, 벤질, $-O$ -벤질, $-CH_2-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-O-CH_2-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 및 CF_3 의 군으로부터 선택되고;

[0026] n' 는 1, 2, 3, 및 4의 군으로부터 선택된 정수임); 및

[0027] d) 하기 화학식의 기:



[0028]

[0029] (여기서

[0030] Q는 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0031] Z^1 및 Z^2 는, 함께 합쳐졌을 때, $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ 이고;

[0032] 여기서

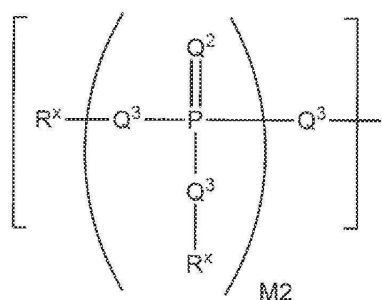
[0033] 각각의 Q^1 은 독립적으로 O, S, 또는 NR의 군으로부터 선택되고;

[0034] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^1)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$, $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Q^2)R$, $-N(R)C(=Q^2)OR$, $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, 또는 Z^3 의 군으로부터 선택되거나; 또는 함께 합쳐졌을 때, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0035] 각각의 Q^2 는 독립적으로 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 이거나; 또는

[0036] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 화학식 Ia의 기이고,

[0037] <화학식 Ia>



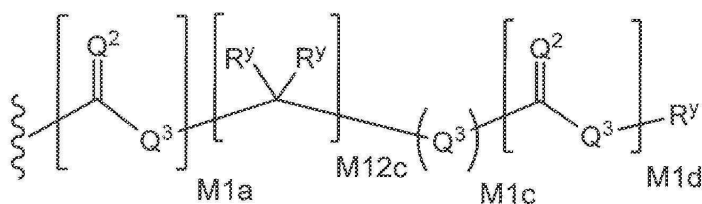
[0038]

[0039] 여기서

[0040] 각각의 Q^3 은 독립적으로 결합, O, CR^2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), 또는 $S(O)_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0041] M2는 0, 1, 또는 2의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0042] 각각의 R^x 은 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고,



[0043]

[0044] 여기서

[0045] 각각의 M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0046] M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0047] Z^3 은 Z^4 또는 Z^5 이고;

[0048] Z^4 는 R, $-C(Q^2)R^y$, $-C(Q^2)Z^5$, $-SO_2R^y$, 또는 $-SO_2Z^5$ 이고;

[0049] Z^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 Z^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환됨)

[0050] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0051] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, (C_6-C_{20}) 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 합쳐졌을 때 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있고;

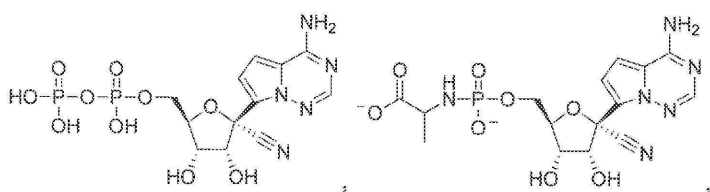
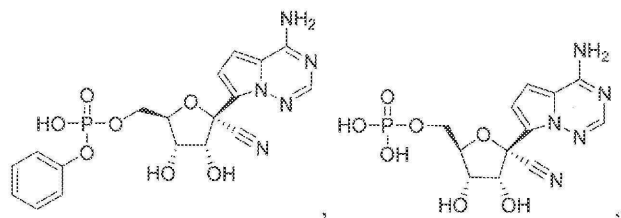
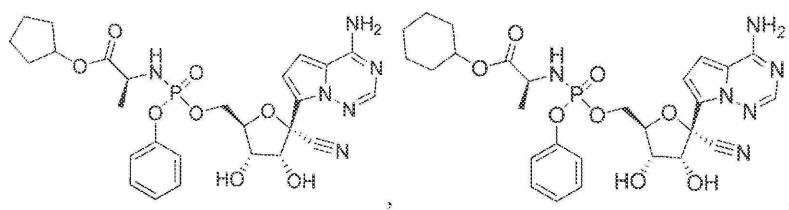
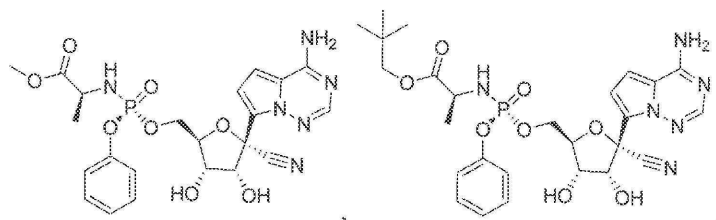
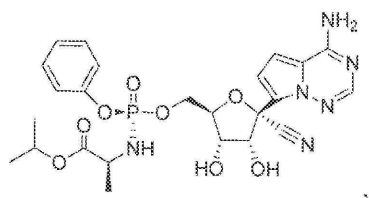
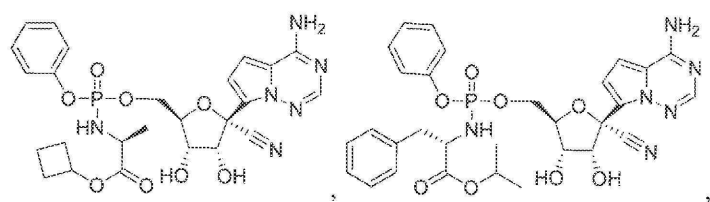
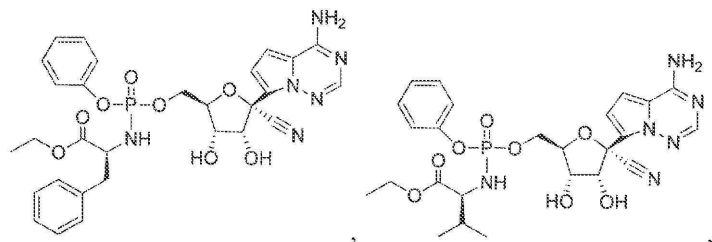
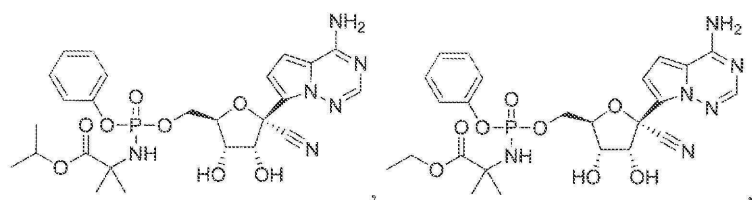
[0052] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-C(=O)SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, 또는 $-SO_2NR_2$ 의 군으로부터 선택되고; 여기서

[0053] 각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, (C_6-C_{20}) 아릴, (C_6-C_{20}) 치환된 아릴, (C_2-C_{20}) 헤테로시클릴, (C_2-C_{20}) 치환된 헤테로시클릴, (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬 또는 치환된 (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0054] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2의 군으로부터 선택된 정수이고;

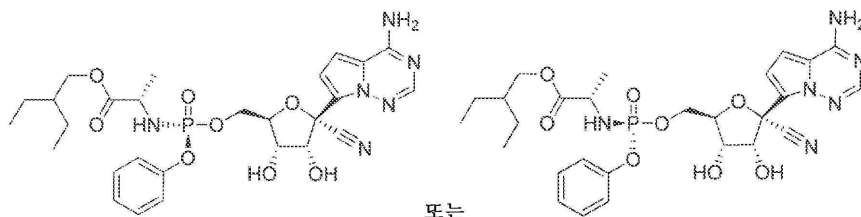
[0055] 여기서 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비-말단 탄소 원자 중 1개 이상은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 또는 에스테르를 제공한다.



[0057]

[0058]



[0059]

발명의 효과

[0060]

치료 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 필로비리다에 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061]

I. 정의

[0062]

달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 하기 용어 및 어구는 하기 의미를 갖도록 의도된다.

[0063]

본원에 상표명이 사용되는 경우에, 출원인은 상표명 제품 및 상표명 제품의 활성 제약 성분(들)을 독립적으로 포함하려고 의도한다.

[0064]

본원에 사용된 "본 발명의 화합물" 또는 "화학식 IV의 화합물"은 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다. 유사하게, 단리가능한 중간체와 관련하여, 어구 "화학식 (번호)의 화합물"은 그 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.

[0065]

"알킬"은 노르말, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₈ 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 및 옥틸 (-CH₂)₇CH₃을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0066]

"알콕시"는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미하고, 여기서 상기 정의된 바와 같은 알킬 기는 산소 원자를 통해 모 분자에 부착된다. 알콕시 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시 기의 예는 메톡시 (-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시 (-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시 (-O-C(CH₃)₃ 또는 -OtBu) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0067]

"할로알킬"은 알킬 기의 1개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 할로알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 할로알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0068]

"알케닐"은 적어도 1개의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp² 이중 결합을 갖는 노르말, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖거나 (즉, C₂-C₂₀ 알

케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖거나 (즉, C_2-C_8 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (즉, C_2-C_6 알케닐). 적합한 알케닐 기의 예는 에틸렌 또는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로헥테닐 ($-C_5H_7$), 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다

[0069] "알키닐"은 적어도 1개의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 노르말, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖거나 (즉, C_2-C_{20} 알키닐), 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖거나 (즉 C_2-C_8 알킨), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (즉, C_2-C_6 알키닐). 적합한 알키닐 기의 예는 아세틸레닉 ($-C\equiv CH$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0070] "알킬렌"은 모 알칸의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알킬렌 라디칼은 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,1-에틸 ($-CH(CH_3)-$), 1,2-에틸 ($-CH_2CH_2-$), 1,1-프로필 ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-프로필 ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-프로필 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0071] "알케닐렌"은 모 알켄의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알케닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알케닐렌 라디칼은 1,2-에틸렌 ($-CH=CH-$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0072] "알키닐렌"은 모 알킨의 동일하거나 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알키닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은 아세틸렌 ($-C\equiv C-$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv C-$), 및 4-헥티닐 ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0073] "아미노"는 일반적으로 화학식 $-N(X)_2$ 를 갖는 암모니아의 유도체로 간주될 수 있는 질소 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 "X"는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 등이다. 질소의 혼성화는 대략 sp^3 이다. 아미노의 비제한적 유형은 $-NH_2$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{카르보시클릴})_2$, $-NH(\text{카르보시클릴})$, $-N(\text{헤테로시클릴})_2$, $-NH(\text{헤테로시클릴})$, $-N(\text{아릴})_2$, $-NH(\text{아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$, $-N(\text{카르보시클릴})(\text{헤테로시클릴})$, $-N(\text{아릴})(\text{헤테로아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로아릴})$ 등을 포함한다. 용어 "알킬아미노"는 적어도 1개의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다. 아미노 기의 비제한적 예는 $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{페닐})$, $-N(\text{페닐})_2$, $-NH(\text{벤질})$, $-N(\text{벤질})_2$ 등을 포함한다. 치환된 알킬아미노는 일반적으로 본원에 정의된 바와 같은 적어도 1개의 치환된 알킬이 아미노 질소 원자에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬아미노 기를 지칭한다. 치환된 알킬아미노의 비제한적 예는 $-NH(\text{알킬렌}-C(O)-OH)$, $-NH(\text{알킬렌}-C(O)-O-\text{알킬})$, $-N(\text{알킬렌}-C(O)-OH)_2$, $-N(\text{알킬렌}-C(O)-O-\text{알킬})_2$ 등을 포함한다.

[0074] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는 벤젠 (예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등으로부터 유도된 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0075] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴알킬 기는 7 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이

어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0076] "아릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp^2 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알케닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알케닐의 아릴 부분은, 예를 들어, 본원에 개시된 아릴 기 중 임의의 것을 포함할 수 있고, 아릴알케닐의 알케닐 부분은, 예를 들어, 본원에 개시된 알케닐 기 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 아릴알케닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알케닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0077] "아릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알키닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알키닐의 아릴 부분은, 예를 들어, 본원에 개시된 아릴 기 중 임의의 것을 포함할 수 있고, 아릴알키닐의 알키닐 부분은, 예를 들어, 본원에 개시된 알키닐 기 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 아릴알키닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알키닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0078] 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 등에 관한 용어 "치환된", 예를 들어, "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로시클릴", 및 "치환된 카르보시클릴"은 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기로 대체된 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 카르보시클릴을 의미한다. 전형적인 치환기는 $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR_2^b$, $-N^+R_3^b$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR_2^b$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR_2^b$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR_2^b$, $-C(S)NR_2^b$, $-C(=NR^b)NR_2^b$ 를 포함하나, 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 X는 독립적으로 할로젠: F, Cl, Br 또는 I이고; 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 보호기 또는 전구약물 모이어티이다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치환된"이 치환 가능한 2개 이상의 모이어티를 갖는 아릴알킬과 같은 기와 함께 사용되는 경우에, 치환기는 아릴 모이어티, 알킬 모이어티, 또는 둘 다에 부착될 수 있다.

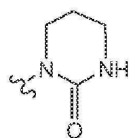
[0079] 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 생물계에 투여되는 경우에 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매화 화학 반응(들), 광분해, 및/또는 대사 화학 반응(들)의 결과로서 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 따라서, 전구약물은 치료 활성 화합물의 공유 변형된 유사체 또는 잠재적 형태이다.

[0080] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 IV의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가, 허용가능하게 안정한 제약 조성물로 제제화될 수 있는 제약상 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화학식 IV의 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다.

[0081] "헤테로알킬"은 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예컨대, O, N, 또는 S로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 모 분자에 부착된 알킬 기의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 알콕시 기 (예를 들어, $-OCH_3$ 등), 아민 (예를 들어, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 기 (예를 들어, $-SCH_3$)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬 기의 비-말단 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬 아민 (예를 들어, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 히드록시알킬 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬 기 (예를 들어, $-CH_2NH_2$), 또는 알킬 티올 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 헤테로알킬 기는, 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. C_1-C_6 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로알킬 기를 의미한다.

[0082] 본원에 사용된 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 예로서 및 비제한적으로 문헌 [Paquette, Leo A.;

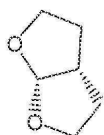
Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 챕터 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950에서 현재까지), 특히 볼륨 13, 14, 16, 19, 및 28; 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재된 헤테로사이클을 포함한다. 본 발명의 한 구체적 실시양태에서, "헤테로사이클"은 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어 O, N, 또는 S)로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 "카르보사이클"을 포함한다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 포화 고리, 부분 불포화 고리, 및 방향족 고리 (즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로시클릴은, 예를 들어, 카르보닐 기를 포함한 본원에 개시된 임의의 치환기로 치환된 헤테로시클릭 고리를 포함한다. 카르보닐 치환된 헤테로시클릴의 비제한적 예는 하기와 같다:



[0083]

[0084]

헤테로사이클의 예는 예로서 및 비제한적으로 피리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황 산화 테트라히드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 폐녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β -카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 폐녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 이사티노일, 및 비스-테트라히드로푸라닐을 포함한다.



[0085]

[0086]

예로서 및 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

[0087]

예로서 및 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸, 또는 β -카르볼린의 위치 9에 결합된다. 보다 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딘, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0088]

"헤테로시클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알킬렌-모이어티)을 지칭한다. 전형적인 헤테로시클릴 알킬 기는 헤테로시클릴- CH_2 -, 2-(헤테로시클릴)에탄-1-일 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않고, 여기서 상기 "헤테로시클릴" 부분은 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 포함한

상기 기재된 임의의 헤테로시클릴 기를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 생성된 기가 화학적으로 안정한 한, 헤테로시클릴 기는 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알킬의 알킬 부분에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 헤테로시클릴 알킬 기는 3 내지 20개의 탄소 원자이고, 예를 들어, 아릴알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로시클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자이다. 헤테로시클릴알킬의 예는 예로서 및 비제한적으로 5-원 황, 산소, 및/또는 질소 함유 헤테로사이클 예컨대 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에탄-1-일, 이미다졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸 등, 6-원 황, 산소, 및/또는 질소 함유 헤테로사이클 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질메틸, 피리미딜메틸, 피라지닐메틸 등을 포함한다.

[0089] "헤테로시클릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp^2 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알케닐 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알케닐렌-모이어티)을 지칭한다. 헤테로시클릴 알케닐 기의 헤테로시클릴 부분은 상기 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것들을 포함한 본원에 기재된 헤테로시클릴 기 중 임의의 것을 포함하고, 헤테로시클릴 알케닐 기의 알케닐 부분은 본원에 개시된 알케닐 기 중 임의의 것을 포함한다. 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자는 생성된 기가 화학적으로 안정한 한, 헤테로시클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알케닐에 알케닐 부분에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 헤테로시클릴 알케닐 기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어, 헤테로시클릴 알케닐 기의 알케닐 부분은 2 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로시클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0090] "헤테로시클릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알키닐 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알키닐렌-모이어티)을 지칭한다. 헤테로시클릴 알키닐 기의 헤테로시클릴 부분은 상기 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것들을 포함한 본원에 기재된 헤테로시클릴 기 중 임의의 것을 포함하고, 헤테로시클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 본원에 개시된 알키닐 기 중 임의의 것을 포함한다. 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자는 생성된 기가 화학적으로 안정한 한, 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알키닐의 알키닐 부분에 부착될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 헤테로시클릴 알키닐 기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어 헤테로시클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 2 내지 6개의 탄소 원자이고, 헤테로시클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0091] "헤테로아릴"은 고리 내에 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로시클릴을 지칭한다. 방향족 고리 내에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적 예는 산소, 황, 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비제한적 예는 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 카르바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질 등을 포함한 "헤테로시클릴"의 정의에 열거된 모든 방향족 고리를 포함한다.

[0092] "카르보사이클" 또는 "카르보시클릴"은 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자, 비사이클로서 7 내지 12개의 탄소 원자, 및 폴리사이클로서 약 20개 이하의 탄소 원자를 갖는, 포화 (즉, 시클로알킬), 부분 불포화 (예를 들어, 시클로알케닐, 시클로알카디에닐 등) 또는 방향족 고리를 지칭한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 7개의 고리 원자, 보다 더 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은, 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열되는 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열되는 9 또는 10개의 고리 원자, 또는 스피로-융합 고리를 갖는다. 모노시클릭 카르보사이클의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 및 페닐을 포함한다. 비시클로 카르보사이클의 비제한적 예는 나프틸, 테트라히드로나프탈렌, 및 데칼린을 포함한다.

[0093] "카르보시클릴알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 본원에 기재된 바와 같은 카르보시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 카르보시클릴알킬 기의 전형적이지만 비제한적 예는 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸을 포함한다.

[0094] "아릴헤테로알킬"은 (탄소 원자 또는 헤테로원자에 부착될 수 있는) 수소 원자가 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 헤테로알킬을 지칭한다. 아릴 기는 생성된 아릴헤테로알킬 기가 화학적으로 안정한 모이어티를 제공하는 한, 헤테로알킬 기의 탄소 원자 또는 헤테로알킬 기의 헤테로원자에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아릴헤테로알킬 기는 화학식 -알킬렌-O-아릴, -알킬렌-O-알킬렌-아릴, -알킬렌-NH-아릴,

-알킬렌-NH-알킬렌-아릴, -알킬렌-S-아릴, -알킬렌-S-알킬렌-아릴 등을 가질 수 있다. 추가로, 상기 화학식에
서의 알킬렌 모이어티 중 임의의 것은 본원에 정의 또는 예시된 임의의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0095] "헤테로아릴알킬"은 수소 원자가 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알
킬 기를 지칭한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적 예는 $-\text{CH}_2$ -피리디닐, $-\text{CH}_2$ -피롤릴, $-\text{CH}_2$ -옥사졸릴,
 $-\text{CH}_2$ -인돌릴, $-\text{CH}_2$ -이소인돌릴, $-\text{CH}_2$ -퓨리닐, $-\text{CH}_2$ -푸라닐, $-\text{CH}_2$ -티에닐, $-\text{CH}_2$ -벤조푸라닐, $-\text{CH}_2$ -벤조티오펜
닐, $-\text{CH}_2$ -카르바졸릴, $-\text{CH}_2$ -이미다졸릴, $-\text{CH}_2$ -티아졸릴, $-\text{CH}_2$ -이속사졸릴, $-\text{CH}_2$ -피라졸릴, $-\text{CH}_2$ -이소티아졸릴, $-\text{CH}_2$ -
퀴놀릴, $-\text{CH}_2$ -이소퀴놀릴, $-\text{CH}_2$ -피리다질, $-\text{CH}_2$ -피리미딜, $-\text{CH}_2$ -피라질, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -피리디닐, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -피롤릴,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -옥사졸릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -인돌릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -이소인돌릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -퓨리닐, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -푸라닐, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -티에
닐, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -벤조푸라닐, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -벤조티오펜닐, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -카르바졸릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -이미다졸릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -티아졸
릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -이속사졸릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -피라졸릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -이소티아졸릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -퀴놀릴, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -이소퀴놀릴,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -피리다질, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -피리미딜, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -피라질 등을 포함한다.

[0096] 화학식 IV의 화합물의 특정한 모이어티 (예를 들어, 임의로 치환된 아릴 기)에 관한 용어 "임의로 치환된"은 모
든 치환기가 수소이거나 또는 모이어티의 수소 중 1개 이상이 "치환된"의 정의 하에 열거된 것들과 같은 치환기
에 의해 대체될 수 있는 것을 지칭한다.

[0097] 화학식 IV의 화합물의 특정한 모이어티 (예를 들어, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{NR}^a$ -에 의해 대체될 수도 있는 상기 (C_1 -
 C_8)알킬의 탄소 원자)에 관한 용어 "임의로 대체된"은 (C_1 - C_8)알킬의 메틸렌 기 중 1개 이상이 0, 1, 2, 또는 그
초과의 명시된 기 (예를 들어, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{NR}^a$ -)에 의해 대체될 수 있음을 지칭한다.

[0098] 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 모이어티에 관한 용어 "비-말단 탄소 원자(들)"는 모
이어티의 첫번째 탄소 원자와 모이어티의 마지막 탄소 원자 사이에 개재된 모이어티에서의 탄소 원자를 지칭한
다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, 알킬 모이어티 $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_3$ 또는 알킬렌 모이어티
 $-\text{CH}_2(\text{C}^*)\text{H}_2(\text{C}^*)\text{H}_2\text{CH}_2-$ 에서 C^* 원자가 비-말단 탄소 원자인 것으로 간주될 수 있다.

[0099] 특정 Q 및 Q^1 대안은 질소 산화물 예컨대 $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$ 또는 $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$ 이다. 이들 질소 산화물은, 여기서 탄소 원자
에 부착된 것으로 제시된 바와 같이, 또한 각각 예컨대 하기와 같은 전하 분리된 기에 의해 나타내어질 수
있고,



[0100]

[0101] 본 발명을 기재하기 위한 목적으로 상기 언급된 표현에 등가인 것으로 의도된다.

[0102] "링커" 또는 "링크"는 공유 결합 또는 원자의 쌍을 포함하는 화학적 모이어티를 의미한다. 링커는 알킬옥시의
반복 단위 (예를 들어 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노의 반복 단위 (예를 들어 폴리에틸
렌아미노, 제파민(Jeffamine™)); 및 숙시네이트, 숙신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트, 및 카프로아미드를
포함한 이산 에스테르 및 아미드를 포함한다.

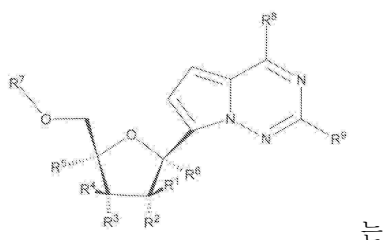
[0103] 예컨대 용어 "산소-연결된", "질소-연결된", "탄소-연결된", "황-연결된", 또는 "인-연결된"은 2개의 모이어티
사이의 결합이 모이어티 내 1종 초과 유형의 원자를 사용하여 형성될 수 있는 경우에, 모이어티 사이에 형성
된 결합은 명시된 원자를 통한 것이라는 것을 의미한다. 예를 들어, 질소-연결된 아미노산은 아미노산의 산소
또는 탄소 원자를 통해서보다는 아미노산의 질소 원자를 통해 결합될 것이다.

[0104] 화학식 IV의 화합물의 일부 실시양태에서, Z^1 또는 Z^2 중 1개 이상은 독립적으로 질소-연결된 자연 발생의 α -아
미노산 에스테르의 라디칼이다. 자연 발생 아미노산의 예는 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트
레오닌, 트립토판, 발린, 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 프롤린,
셀레노시스테인, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 오르니틴 및 타우린을 포함한다. 이들 아미노산의 에스테

르는 치환기 R에 대해 기재된 임의의 것들, 특히 R이 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬인 것들을 포함한다.

[0105] 용어 "퓨린" 또는 "피리미딘" 염기는 아데닌, N^6 -알킬퓨린, N^6 -아실퓨린 (여기서 아실은 $C(O)$ (알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬), N^6 -벤질퓨린, N^6 -할로퓨린, N^6 -비닐퓨린, N^6 -아세틸레닉 퓨린, N^6 -아실 퓨린, N^6 -히드록시알킬 퓨린, N^6 -알릴아미노퓨린, N^6 -티오알릴 퓨린, N^2 -알킬퓨린, N^2 -알킬-6-티오퓨린, 티민, 시토신, 5-플루오로시토신, 5-메틸시토신, 6-아자시토신을 포함한 6-아자피리미딘, 2- 및/또는 4-메르캅토피리미딘, 우라실, 5-플루오로우라실을 포함한 5-할로우라실, C^5 -알킬피리미딘, C^5 -벤질피리미딘, C^5 -할로피리미딘, C^5 -비닐피리미딘, C^5 -아세틸레닉 피리미딘, C^5 -아실 피리미딘, C^5 -히드록시알킬 퓨린, C^5 -아미도피리미딘, C^5 -시아노피리미딘, C^5 -5-아이오도피리미딘, C^6 -아이오도-피리미딘, C^5 -Br-비닐 피리미딘, C^6 -Br-비닐 피리미딘, C^5 -니트로피리미딘, C^5 -아미노-피리미딘, N^2 -알킬퓨린, N^2 -알킬-6-티오퓨린, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 및 피라졸로피리미디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 퓨린 염기는 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린, 및 6-클로로퓨린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 퓨린 및 피리미딘 염기는 염기의 질소 원자를 통해 리보스 당, 또는 그의 유사체에 연결된다. 염기 상의 관능성 산소 및 질소 기는 필요하거나 또는 목적하는 경우에 보호될 수 있다. 적합한 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬 기, 및 아실 기 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄술포닐, 및 p-톨루엔술포닐을 포함한다.

[0106] 달리 명시되지 않는 한, 화학식 IV의 화합물의 탄소 원자는 4의 원자수를 갖도록 의도된다. 탄소 원자가 4의 원자수를 형성하기에 충분한 개수의 부착된 가변기를 갖지 않는 일부 화학 구조 표현에서, 4의 원자수를 제공하기 위해 필요한 잔류하는 탄소 치환기는 수소인 것으로 가정되어야 한다. 예를 들어,



[0107] 는

[0108] 와 동일한 의미를 갖는다.

[0109] "보호기"는 관능기의 특성 또는 화합물의 특성을 전체적으로 차폐하거나 또는 변경시키는 화합물의 모이어티를 지칭한다. 보호기의 화학적 하위구조는 매우 다양하다. 보호기의 1종의 기능은 모 약물 물질의 합성에서 중간체로서 작용하는 것이다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호를 위한 전략은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)]을 참조한다. 또한 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006]을 참조한다. 보호기는 종종 특정 관능기의 반응성을 차폐하기 위해 이용되어 목적 화학 반응의 효율을 보조하며, 예를 들어 화학 결합을 정렬되고 계획된 방식으로 형성하고 파괴한다. 화합물의 관능기의 보호는 보호된 관능기의 반응성 이외의 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 친지성 (소수친수성), 및 통상적인 분석 도구에 의해 측정될 수 있는 다른 특성을 변경시킨다. 화학적으로 보호된 중간체는 그 자체로 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있다. "히드록시 보호기"는 히드록시 기 ($-OH$)를 보호하기에 유용한 보호기를 지칭한다.

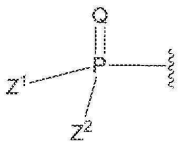
[0110] 보호된 화합물은 또한 변경된, 일부 경우에는 최적화된 시험관내 및 생체내 특성, 예컨대 세포 막을 통한 통과 및 효소적 분해 또는 격리에 대한 저항성을 나타낼 수 있다. 이러한 역할에서, 의도된 치료 효과를 갖는 보호된 화합물은 전구약물로서 지칭될 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모 약물을 전구약물로 전환시켜, 모 약물

이 생체내 전구약물의 전환시에 방출되도록 하는 것이다. 활성 전구약물이 모 약물보다 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 모 약물보다 큰 생체내 효능을 보유할 수 있다. 보호기는 화학적 중간체의 경우에 시험관내에서, 또는 전구약물의 경우에 생체내에서 제거된다. 화학적 중간체의 경우에, 탈보호 후에 수득된 생성물, 예를 들어 알콜이 생리학상 허용되는지는 특히 중요한 것은 아니지만, 일반적으로 생성물이 약리적으로 무해한 경우가 보다 바람직하다.

[0111] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩가능한 분자를 지칭한다.

[0112] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간 내 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다.

[0113] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성, 반응성 및 생물학적 특성을 갖는다. 예를 들어, 화학식 IV의 화합물은 R^7 이 하기이고,



[0114]

[0115] Z^1 및 Z^2 가 상이한 경우에 키랄 인 원자를 가질 수 있다. 또한 Z^1 또는 Z^2 중 적어도 1개가 키랄 중심을 갖는 경우에, 예를 들어 Z^1 또는 Z^2 가 질소-연결된, 키랄, 자연 발생 α -아미노산 에스테르인 경우에, 화학식 IV의 화합물은 분자 내에 2개의 키랄성 중심이 있기 때문에 부분입체이성질체로서 존재할 것이다. 본원에 기재된 모든 이러한 부분입체이성질체 및 그의 용도는 본 발명에 의해 포괄된다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상도 분석 절차 예컨대 전기영동, 결정화 및/또는 크로마토그래피 하에 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 속성 예컨대, 용해도, 화학적 안정성 및 결정화도를 가질 수 있으나, 이에 제한되지는 않고, 또한 상이한 생물학적 특성 예컨대 효소적 안정성, 흡수 및 대사 안정성을 가질 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0116] "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인, 화합물의 2종의 입체이성질체를 지칭한다.

[0117] 양과 관련하여 사용된 수식어 "약"은 언급된 값을 포함하고, 문맥에 의해 지시된 의미를 갖는다 (예를 들어, 특정한 양의 측정과 연관된 오차 정도를 포함함).

[0118] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 달리 나타내지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 이러한 장애 또는 상태의 1종 이상의 증상을 반전시키거나, 경감시키거나, 그의 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 치료하는 행위를 지칭하며, 여기서 "치료하는"은 바로 위에 정의되어 있는 바와 같다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 본원에 기재된 조성물에 존재하는 화학식 IV의 화합물의 양으로서, 이러한 조성물이 선택된 투여 경로에 의해 투여되는 경우에 치료할 대상체의 기도 및 폐의 분비물 및 조직에, 또는 대안적으로 혈류에 목적하는 수준의 약물을 제공하여 예상된 생리학적 반응 또는 목적하는 생물학적 효과를 제공하기 위해 필요하다. 정확한 양은 수많은 인자, 예를 들어 화학식 IV의 특징한 화합물, 조성물의 비활성, 이용된 전달 장치, 조성물의 물리적 특징, 그의 의도된 용도, 뿐만 아니라 환자 고려사항 예컨대 질환 상태의 중증도, 환자 협조 등에 좌우될 것이고, 본원에 제공된 정보를 기반으로 하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0120] 용어 "생리 염수"는 0.9% (w/v) NaCl을 함유하는 수용액을 의미한다.

[0121] 용어 "고장성 염수"는 0.9% (w/v) 초과인 NaCl을 함유하는 수용액을 의미한다. 예를 들어, 3% 고장성 염수는 3% (w/v) NaCl을 함유할 것이다.

[0122] "반응 혼합물을 형성하는"은 적어도 2종의 별개의 종을 함께 혼합하고 반응할 수 있도록 이들을 접촉시키는 과정을 지칭한다. 그러나, 생성된 반응 생성물은 첨가된 시약 사이의 반응으로부터 직접 생성되거나 또는 반응 혼합물 중에 생성될 수 있는 첨가된 시약 중 1종 이상으로부터의 중간체로부터 생성될 수 있는 것으로 인지되어야 한다.

[0123] "커플링제"는 2종의 이질적인 화합물을 커플링시킬 수 있는 작용제를 지칭한다. 커플링제는 촉매적 또는 화학량론적일 수 있다. 예를 들어, 커플링제는 리튬 기반 커플링제 또는 마그네슘 기반 커플링제 예컨대 그리냐르(Grignard) 시약일 수 있다. 예시적인 커플링제는 $n\text{-BuLi}$, MgCl_2 , $i\text{PrMgCl}$, $t\text{BuMgCl}$, PhMgCl 또는 그의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0124] "실란"은 화학식 SiR_4 를 갖는 규소 함유 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R 기는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 페닐, 또는 다른 규소 함유 기일 수 있다. 실란이 또 다른 화합물에 연결되는 경우에, 실란은 "실릴"으로서 지칭되고, 화학식 $-\text{SiR}_3$ 을 갖는다.

[0125] "할로-실란"은 규소 원자에 연결된 적어도 1개의 할로젠 기를 갖는 실란을 지칭한다. 대표적인 할로-실란은 화학식 할로- SiR_3 을 가지며, 여기서 각각의 R 기는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 페닐, 또는 다른 규소 함유 기일 수 있다. 구체적인 할로-실란은 $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_3$, 및 $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-Cl}$ 을 포함한다.

[0126] "비-친핵성 염기"는 전자 공여자, 루이스 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디소프로필에틸 아민, N,N-디에틸아닐린, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 및 퀴누클리딘을 포함한 질소 염기를 지칭한다.

[0127] "이탈기"는 불균일 결합 절단 동안 결합 전자 쌍을 유지하는 기를 지칭한다. 예를 들어, 이탈기는 친핵성 치환 반응 동안 용이하게 치환된다. 적합한 이탈기는 클로라이드, 브로마이드, 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, 4-니트로벤젠설포네이트, 4-클로로벤젠설포네이트, 4-니트로페녹시, 펜타플루오로페녹시 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명에 유용한 다른 이탈기를 인지할 것이다.

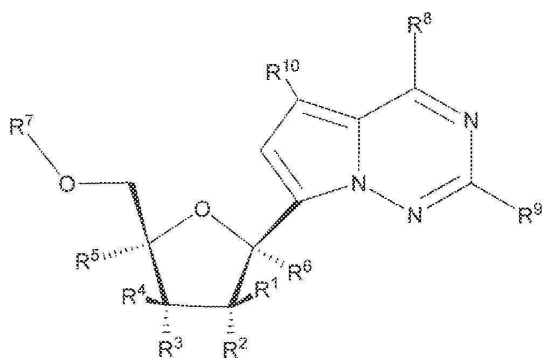
[0128] "탈보호제"는 보호기를 제거할 수 있는 임의의 작용제를 지칭한다. 탈보호제는 사용된 보호기의 유형에 따라 좌우될 것이다. 대표적인 탈보호제는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006]에서 발견할 수 있다.

[0129] II. 본 발명의 화합물

[0130] 이제 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 그의 예를 설명, 구조 및 화학식과 함께 예시한다. 본 발명이 열거된 실시양태와 관련하여 기재될 것이지만, 본 발명을 이러한 실시양태에 제한하려는 의도가 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0131] 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 필로비리다에 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0132] <화학식 I>



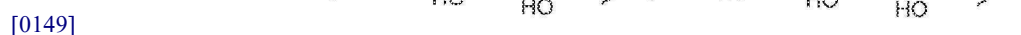
[0133]

[0134] 여기서

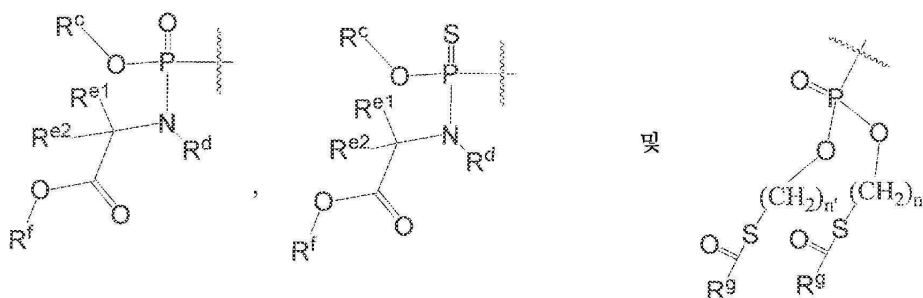
[0135] 각각의 R^1 은 H 또는 할로젠이고;

[0136] 각각의 R^2 , R^3 , R^4 또는 R^5 는 독립적으로 H, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, 할로젠, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 알킬, $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ 카르보시클릴알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 치환된 알킬, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 알케닐, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 치환된 알케닐, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 알키닐 또는 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ 치환된 알키닐이고;

- [0137] 여기서
- [0138] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-C(=O)SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, 또는 $-SO_2NR_2$ 이고;
- [0139] 각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로시클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이거나;
- [0140] 또는 인접한 탄소 원자 상의 임의의 2개의 R^2 , R^3 , R^4 또는 R^5 는 함께 합쳐졌을 때 $-O(CO)O-$ 이거나 또는 이들이 부착된 고리 탄소 원자와 함께 합쳐졌을 때 이중 결합을 형성하고;
- [0141] R^6 은 OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0142] 여기서
- [0143] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 합쳐졌을 때 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체될 수 있고;
- [0144] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;
- [0145] R^7 은
- [0146] a) H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$
- [0147] (여기서 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 1개 이상의 할로, 히드록시, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비-말단 탄소 원자 중 1개 이상은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체될 수 있음),
- [0148] b)



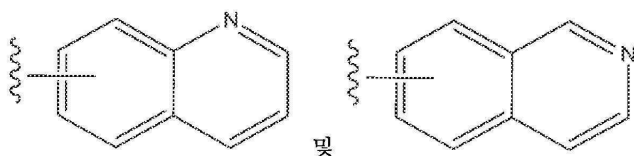
[0150] c) 하기로부터 선택된 기:



[0151]

[0152] (여기서

[0153] R^c 는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸,



[0154]

[0155]로부터 선택되고;

[0156] R^d 는 H 또는 CH^3 이고;

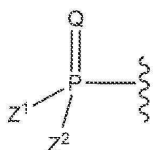
[0157] R^{e1} 및 R^{e2} 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 벤질이고;

[0158] R^f 는 H, C_1-C_8 알킬, 벤질, C_3-C_6 시클로알킬, 및 $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0159] R^g 는 C_1-C_8 알킬, $-O-C_1-C_8$ 알킬, 벤질, $-O$ -벤질, $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, $-O-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0160] n' 는 1, 2, 3, 및 4로부터 선택됨); 및

[0161] d) 하기 화학식의 기:



[0162]

[0163] (여기서

[0164] Q는 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 이고;

[0165] Z^1 및 Z^2 는, 함께 합쳐졌을 때 $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ 이고;

[0166] 여기서

[0167] 각각의 Q^1 은 독립적으로 O, S, 또는 NR이고;

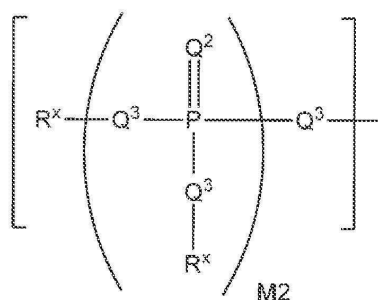
[0168] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^1)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$,

$-\text{SC}(=\text{Q}^2)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Q}^2)\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Q}^2)\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Q}^2)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, 또는 Z^3 이거나; 또는 함께 합쳐졌을 때, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0169] 각각의 Q^2 는 독립적으로 O , S , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, 또는 $\text{N}-\text{NR}_2$ 이거나; 또는

[0170] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 화학식 Ia의 기이고,

[0171] <화학식 Ia>



[0172]

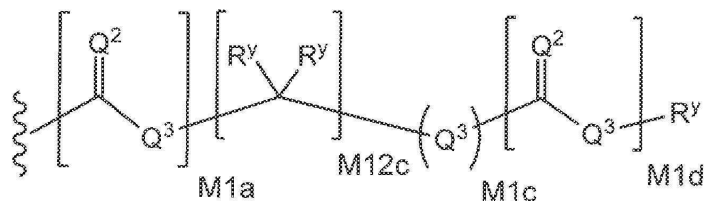
여기서

[0173]

각각의 Q^3 는 독립적으로 결합, O , CR^2 , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, $\text{N}-\text{NR}_2$, S , $\text{S}-\text{S}$, $\text{S}(\text{O})$, 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 이고;

[0175] M_2 는 0, 1 또는 2이고;

[0176] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고,



[0177]

여기서

[0178]

각각의 M_{1a} , M_{1c} , 및 M_{1d} 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0180] M_{12c} 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

[0181] Z^3 은 Z^4 또는 Z^5 이고;

[0182] Z^4 는 R , $-\text{C}(\text{Q}^2)\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{Q}^2)\text{Z}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^y$, 또는 $-\text{SO}_2\text{Z}^5$ 이고;

[0183] Z^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 Z^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환됨)

[0184] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

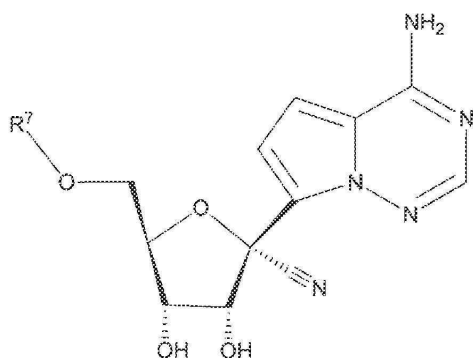
[0185] 각각의 R^8 은 할로젠, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{N}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$, $-\text{CH}=\text{NNHR}^{11}$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{OR}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 알킬, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 알킬, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

[0186] 각각의 R^9 또는 R^{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

[0187] 여기서 각각의 R^2 , R^3 , R^5 , 또는 R^6 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 1개 이상의 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비-말단 탄소 원자 중 1개 이상은 -O-, -S- 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 또는 에스테르가 제공된다.

[0189] <화학식 IV>

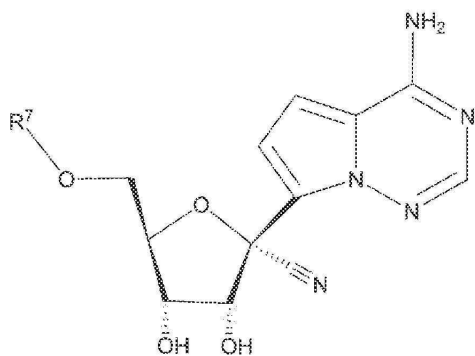


[0190]

[0191] 여기서 R^7 은 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0192] 치료 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 필로비리다에 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0193] <화학식 IV>



[0194]

[0195] 여기서

[0196] R^7 은

[0197] a) H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$

[0198] (여기서

[0199] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나;

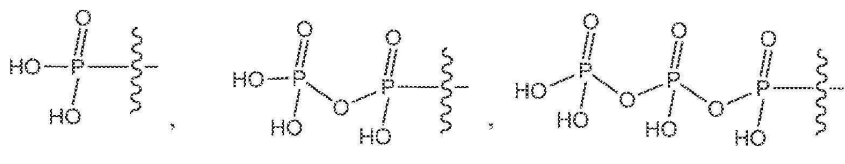
또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 합쳐졌을 때 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있고;

[0200] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -C(=O)SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), 또는 -SO₂NR₂이고;

[0201] 여기서 각각의 R은 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

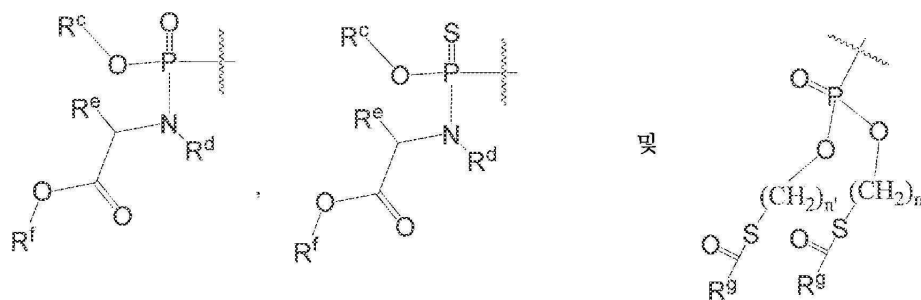
[0202] 여기서 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 1개 이상의 할로, 히드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 비-말단 탄소 원자 중 1개 이상은 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있음),

[0203] b)



[0204]

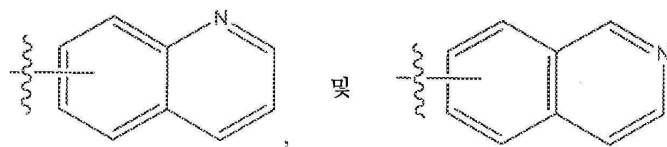
[0205] c) 하기로부터 선택된 기:



[0206]

[0207] (여기서

[0208] R^c는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸,



[0209]

[0210] 로부터 선택되고;

[0211] R^d는 H 또는 CH₃이고;

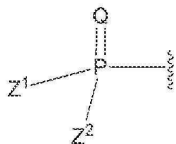
[0212] R^e는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0213] R^f는 H, C₁-C₈ 알킬, 벤질, C₃-C₆ 시클로알킬, 및 -CH₂-C₃-C₆ 시클로알킬로부터 선택되고;

[0214] R^8 는 C_1-C_8 알킬, $-O-C_1-C_8$ 알킬, 벤질, $-O$ -벤질, $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, $-O-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, 및 CF_3 으로부터 선택되고;

[0215] n' 는 1, 2, 3, 및 4로부터 선택됨); 및

[0216] d) 하기 화학식의 기:



[0217]

[0218] (여기서

[0219] Q는 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 이고;

[0220] Z^1 및 Z^2 는, 함께 합쳐졌을 때, $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ 이고;

[0221] 여기서

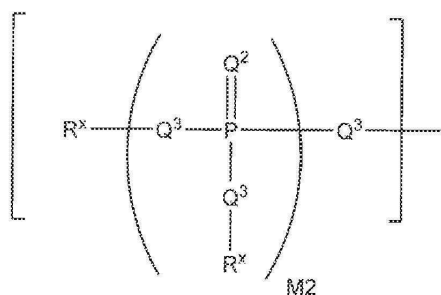
[0222] 각각의 Q^1 은 독립적으로 O, S, 또는 NR이고;

[0223] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^1)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$, $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Q^2)R$, $-N(R)C(=Q^2)OR$, $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, 또는 Z^3 이거나; 또는 함께 합쳐졌을 때, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0224] 각각의 Q^2 는 독립적으로 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 이거나; 또는

[0225] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 화학식 Ia의 기이고,

[0226] <화학식 Ia>



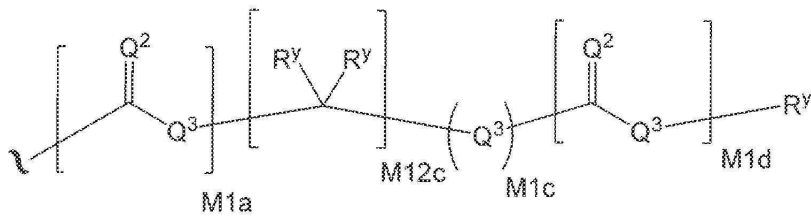
[0227]

[0228] 여기서

[0229] 각각의 Q^3 은 독립적으로 결합, O, CR^2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), 또는 $S(O)_2$ 이고;

[0230] M_2 는 0, 1 또는 2이고;

[0231] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고,



[0232]

[0233] 여기서

[0234] 각각의 M1a, M1c 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0235] M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

[0236] Z^3 은 Z^4 또는 Z^5 이고;

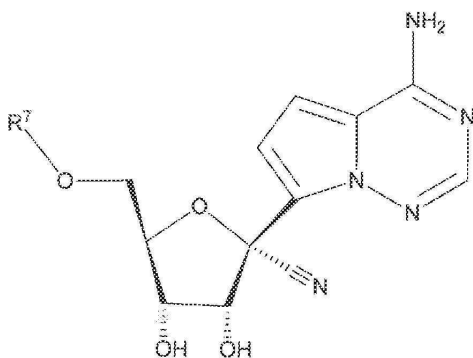
[0237] Z^4 는 R, $-C(Q^2)R^y$, $-C(Q^2)Z^5$, $-SO_2R^y$, 또는 $-SO_2Z^5$ 이고;

[0238] Z^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 Z^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환됨)

[0239] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0240] 치료 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 필로비리다에 감염의 치료를 필요로 하는 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0241] <화학식 IV>



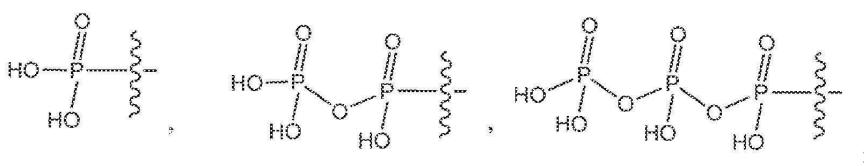
[0242]

[0243] 여기서,

[0244] R^7 은

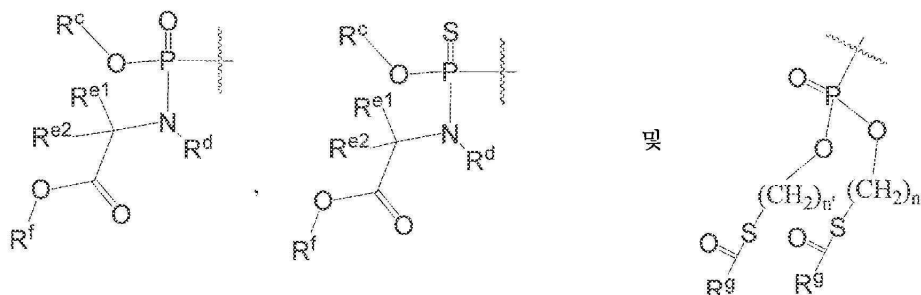
[0245] a) H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

[0246] b)



[0247]

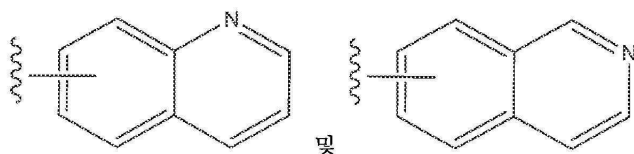
[0248] c) 하기로부터 선택된 기:



[0249]

[0250] (여기서

[0251] R^c 는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸,



[0252]

[0253] 의 군으로부터 선택되고;

[0254] R^d 는 H 또는 CH_3 의 군으로부터 선택되고;

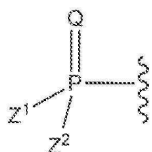
[0255] R^{e1} 및 R^{e2} 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질의 군으로부터 선택되고;

[0256] R^f 는 H, (C_1-C_8) 알킬, 벤질, (C_3-C_6) 시클로알킬, 및 $-CH_2-(C_3-C_6)$ 시클로알킬의 군으로부터 선택되고;

[0257] R^g 는 (C_1-C_8) 알킬, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, 벤질, $-O$ -벤질, $-CH_2-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-O-CH_2-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, 및 CF_3 의 군으로부터 선택되고;

[0258] n' 는 1, 2, 3, 및 4의 군으로부터 선택된 정수임); 및

[0259] d) 하기 화학식의 기:



[0260]

[0261] (여기서

[0262] Q는 O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, 또는 $N-NR_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0263] Z^1 및 Z^2 는, 함께 합쳐졌을 때, $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ 이고;

[0264] 여기서

[0265] 각각의 Q^1 은 독립적으로 O, S, 또는 NR의 군으로부터 선택되고;

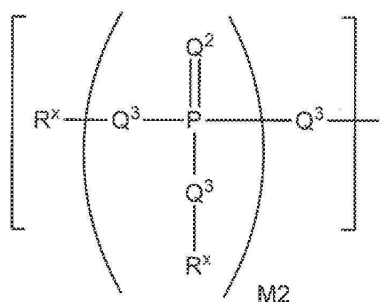
[0266] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Q^2)R$, $-C(=Q^2)OR$, $-C(=Q^2)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Q^1)R$, $-OC(=Q^2)OR$, $-OC(=Q^2)N(R)_2$, $-SC(=Q^2)R$, $-SC(=Q^2)OR$,

$-\text{SC}(=\text{Q}^2)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Q}^2)\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Q}^2)\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Q}^2)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, 또는 Z^3 의 군으로부터 선택되거나; 또는 함께 합쳐졌을 때, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0267] 각각의 Q^2 는 독립적으로 O , S , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, 또는 $\text{N}-\text{NR}_2$ 이거나; 또는

[0268] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 화학식 Ia의 기이고,

[0269] <화학식 Ia>



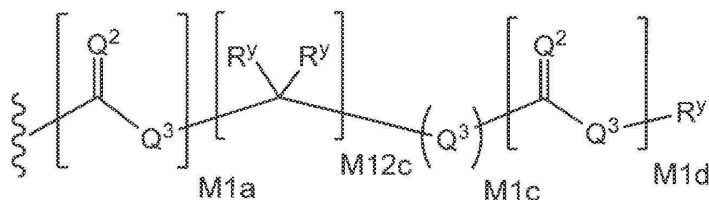
[0270]

[0271] 여기서

[0272] 각각의 Q^3 은 독립적으로 결합, O , CR^2 , NR , $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, $\text{N}-\text{NR}_2$, S , $\text{S}-\text{S}$, $\text{S}(\text{O})$, 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0273] M_2 는 0, 1 또는 2의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0274] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고,



[0275]

[0276] 여기서

[0277] 각각의 M_{1a} , M_{1c} 및 M_{1d} 는 독립적으로 0 또는 1의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0278] M_{12c} 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0279] Z^3 은 Z^4 또는 Z^5 이고;

[0280] Z^4 는 R , $-\text{C}(\text{Q}^2)\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{Q}^2)\text{Z}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^y$, 또는 $-\text{SO}_2\text{Z}^5$ 이고;

[0281] Z^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 Z^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환됨)

[0282] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0283] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H , (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, $(\text{C}_6-\text{C}_{20})$ 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 알킬, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1-\text{C}_8)$ 알킬 또는 $(\text{C}_6-\text{C}_{20})$ 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 합쳐졌을 때 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 임의의 1개의 탄소 원자는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NR}^a-$ 로

임의로 대체될 수 있고;

[0284] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-C(=O)SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, 또는 $-SO_2NR_2$ 의 군으로부터 선택되고; 여기서

[0285] 각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, (C_6-C_{20}) 아릴, (C_6-C_{20}) 치환된 아릴, (C_2-C_{20}) 헤테로시클릴, (C_2-C_{20}) 치환된 헤테로시클릴, (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬 또는 치환된 (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬의 군으로부터 선택되고;

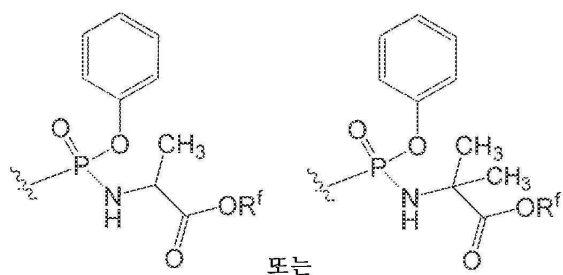
[0286] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2의 군으로부터 선택된 정수이고;

[0287] 여기서 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_6-C_{20}) 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 의 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 비-말단 탄소 원자 중 1개 이상은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있다.

[0288] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 H일 수 있다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 화학식 IV에 대해 정의된 바와 같은 a), b), 또는 c)의 군으로부터 선택된다.

[0289] 일부 실시양태에서, R^{e1} 및 R^{e2} 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 벤질의 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 은 H, C_1-C_6 알킬 또는 벤질일 수 있고, R^{e2} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 및 R^{e2} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 및 R^{e2} 는 각각 독립적으로 H 또는 벤질일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 은 H, 메틸 또는 벤질일 수 있고, R^{e2} 는 H 또는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 은 H 또는 메틸일 수 있고, R^{e2} 는 H 또는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 은 메틸일 수 있고, R^{e2} 는 H 또는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{e1} 은 H 또는 벤질일 수 있고, R^{e2} 는 H 또는 메틸일 수 있다.

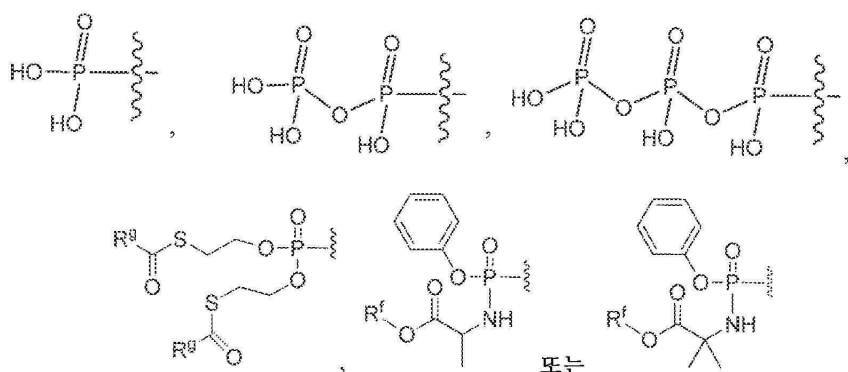
[0290] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 하기이고,



[0291]

[0292] 여기서 R^f 는 H, C_1-C_8 알킬, 벤질, C_3-C_6 시클로알킬, 및 $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬의 군으로부터 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^f 는 C_1-C_8 알킬이다.

[0293] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 하기이고,



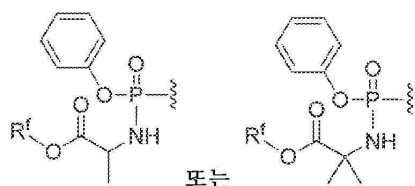
[0294]

[0295] 여기서

[0296] R^f 는 H, C_1-C_8 알킬, 벤질, C_3-C_6 시클로알킬, 및 $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬의 군으로부터 선택되고;

[0297] R^g 는 C_1-C_8 알킬, $-O-C_1-C_8$ 알킬, 벤질, $-O$ -벤질, $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, $-O-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, 및 CF_3 의 군으로부터 선택된다.

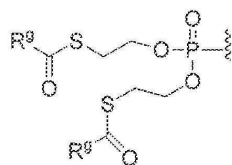
[0298] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 하기이고,



[0299]

[0300] 여기서 R^f 는 H, C_1-C_8 알킬, 벤질, C_3-C_6 시클로알킬, 및 $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬의 군으로부터 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^f 는 C_1-C_8 알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^f 는 C_1-C_6 알킬이다.

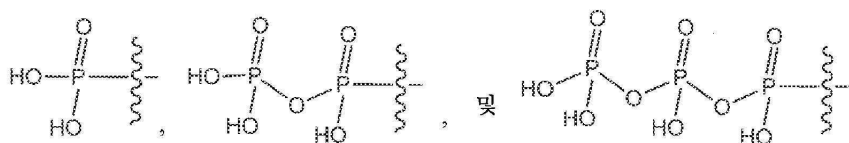
[0301] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^7 은 하기이고,



[0302]

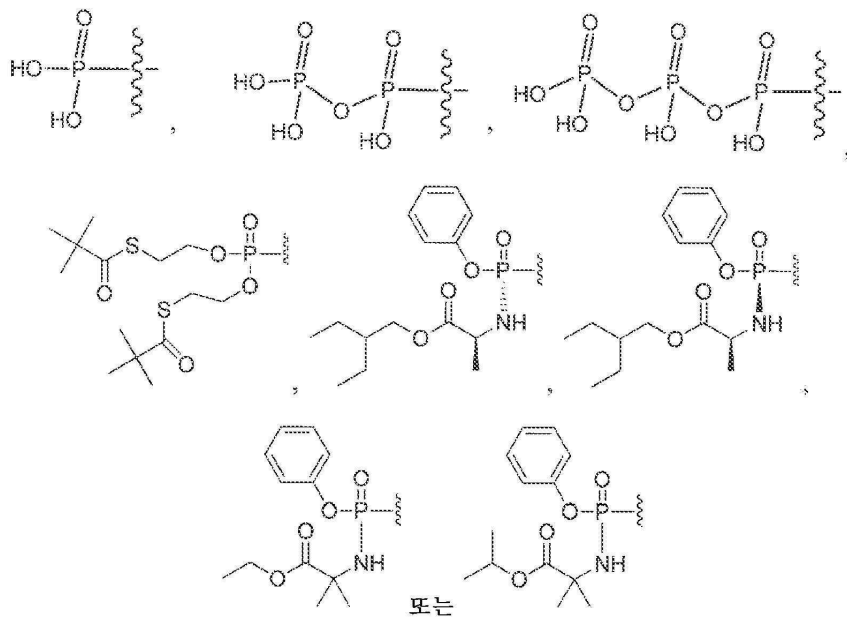
[0303] 여기서 R^g 는 C_1-C_8 알킬, $-O-C_1-C_8$ 알킬, 벤질, $-O$ -벤질, $-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, $-O-CH_2-C_3-C_6$ 시클로알킬, 및 CF_3 의 군으로부터 선택된다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^f 는 C_1-C_8 알킬이다. 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R^f 는 C_1-C_6 알킬이다.

[0304] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁷은 하기의 군으로부터 선택된다.



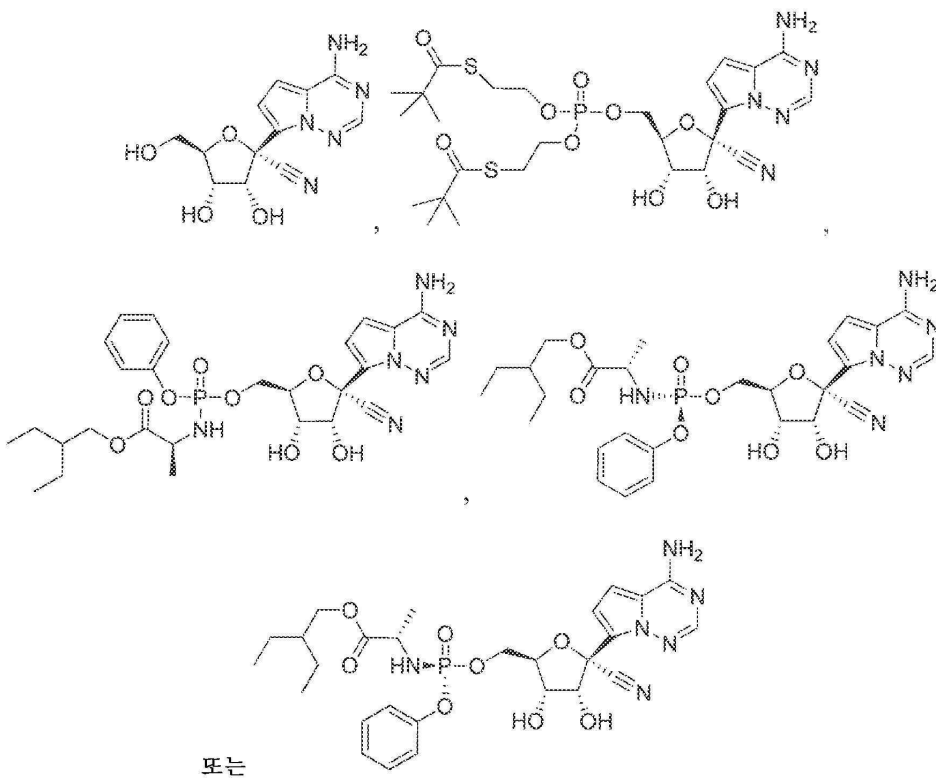
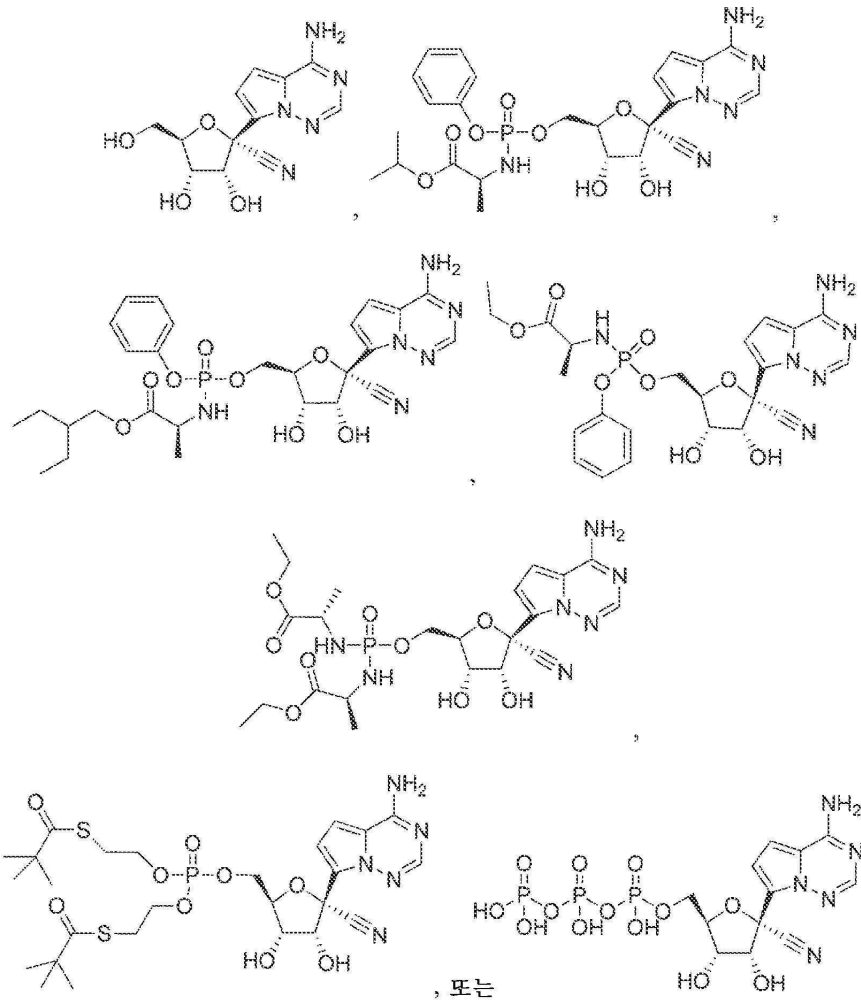
[0305]

[0306] 화학식 IV의 화합물의 또 다른 실시양태에서, R⁷은 하기이다.

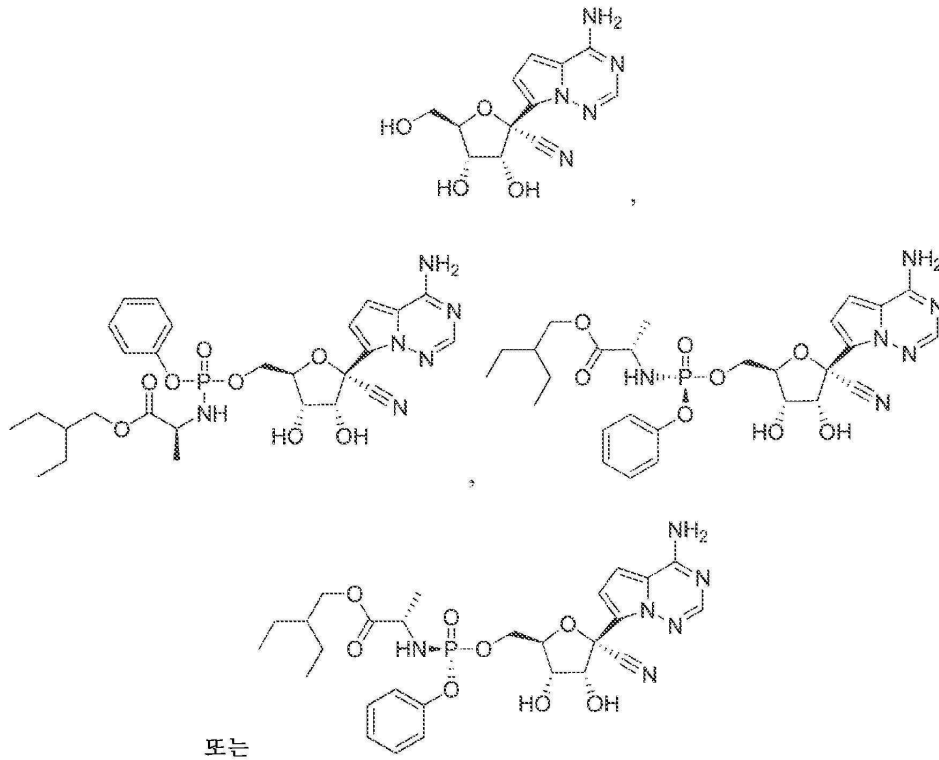


[0307]

[0308] 또 다른 실시양태에서, 하기 화합물인 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르가 제공된다.

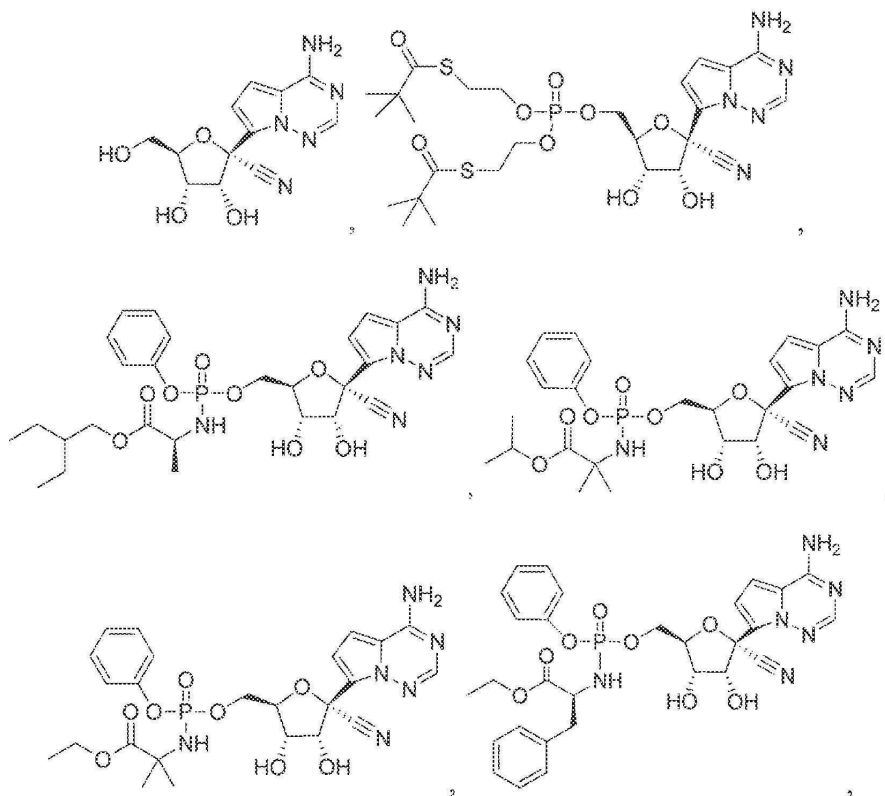


[0312] 또 다른 실시양태에서, 하기 화합물인 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르가 제공된다.

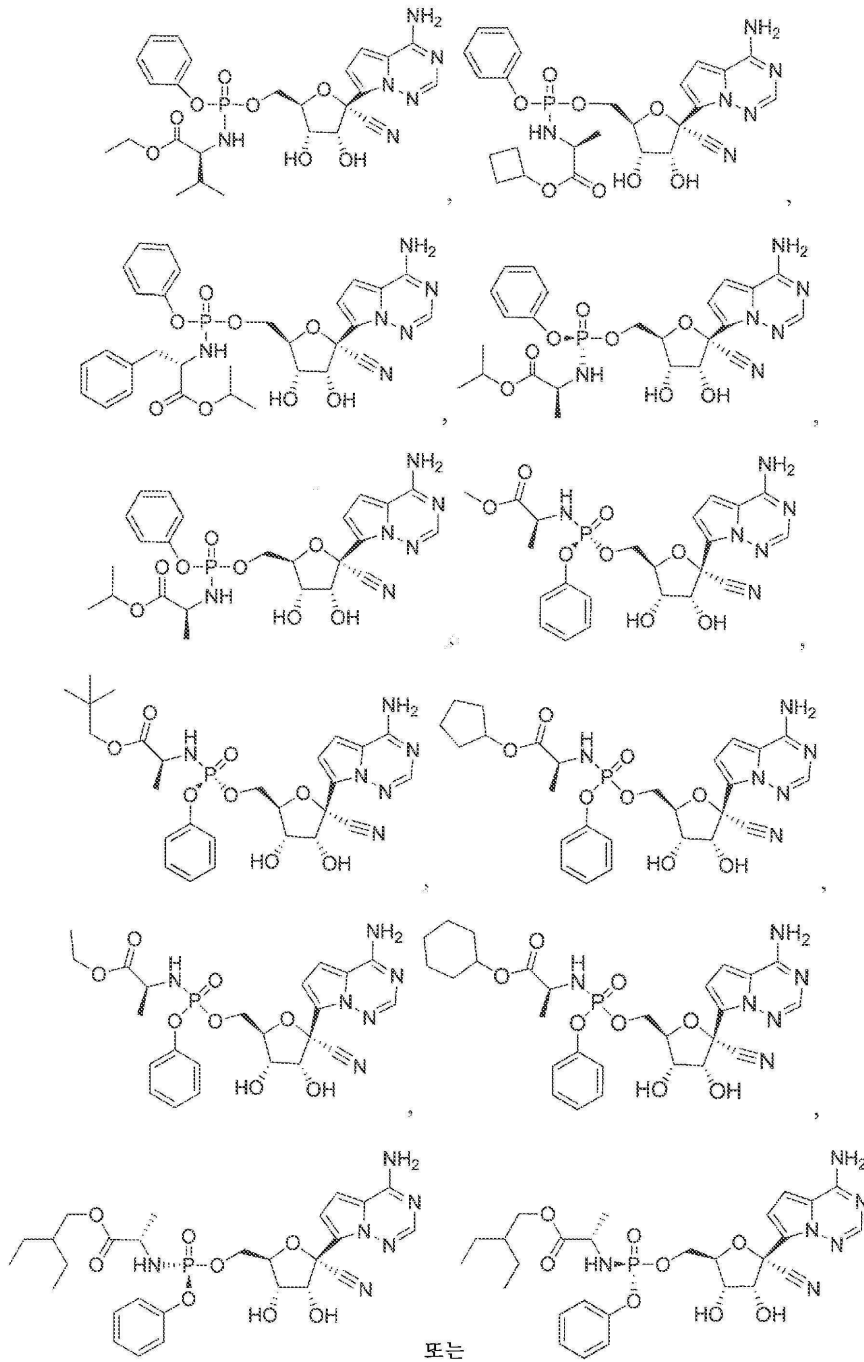


[0313]

[0314] 또 다른 실시양태에서, 하기 화합물인 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르가 제공된다.



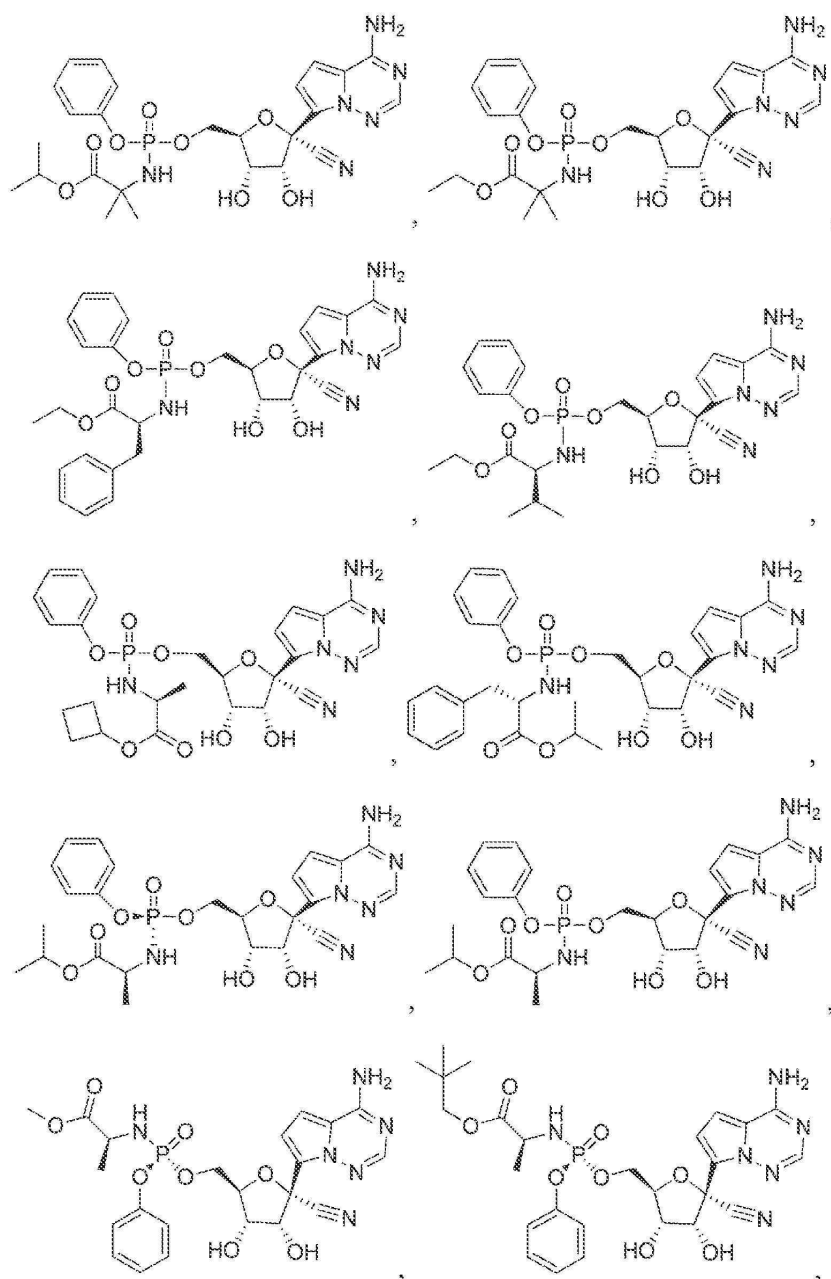
[0315]



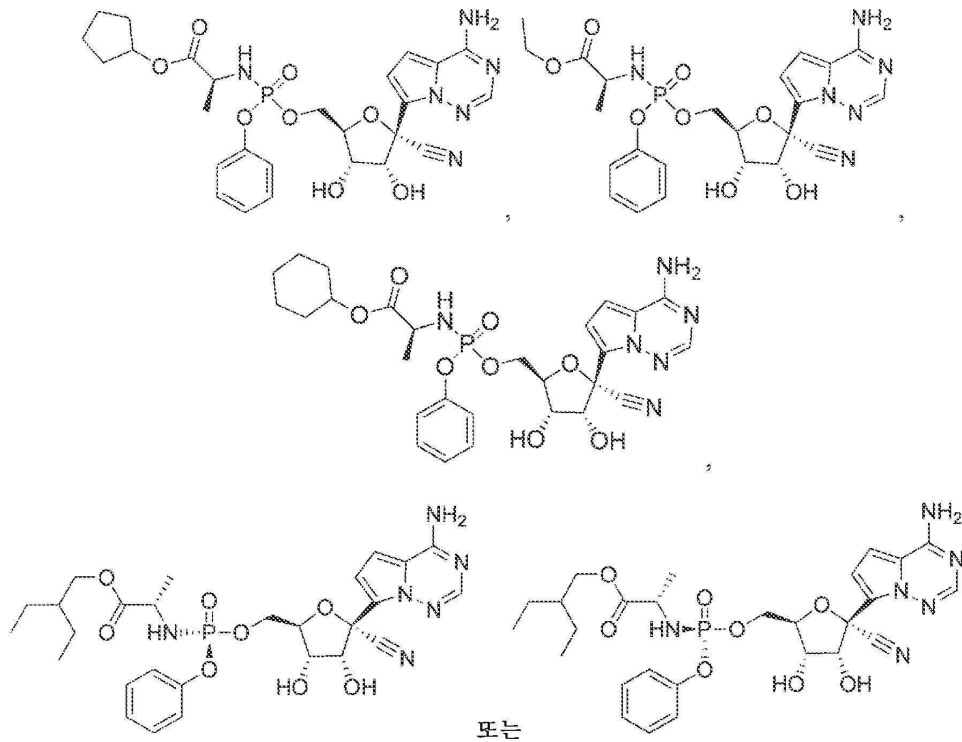
[0316]

[0317]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



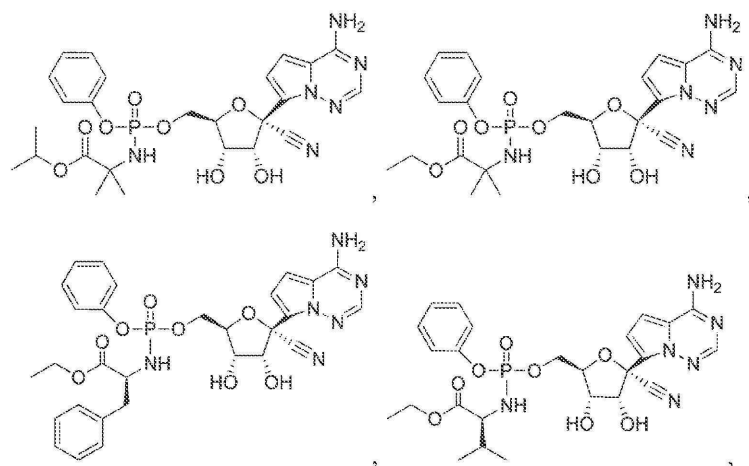
[0318]



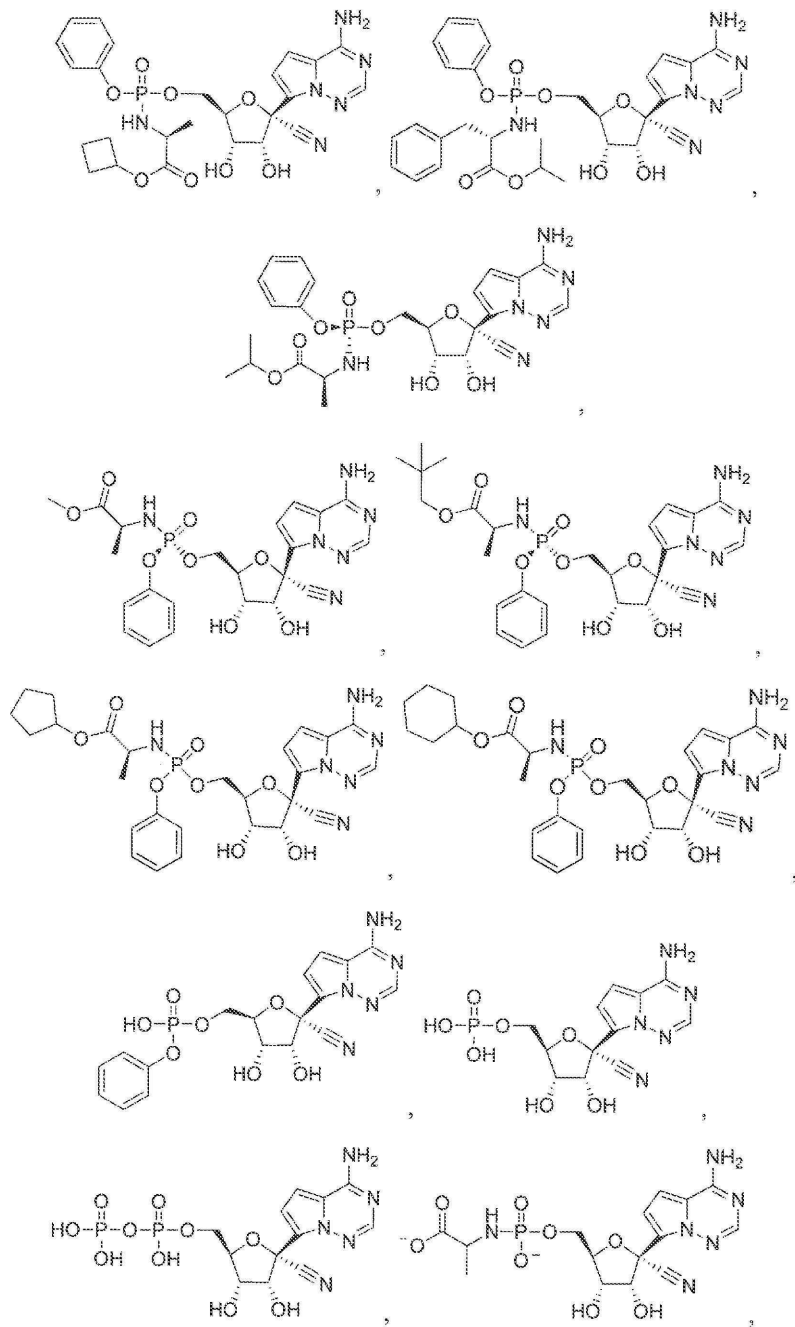
[0319]

[0320]

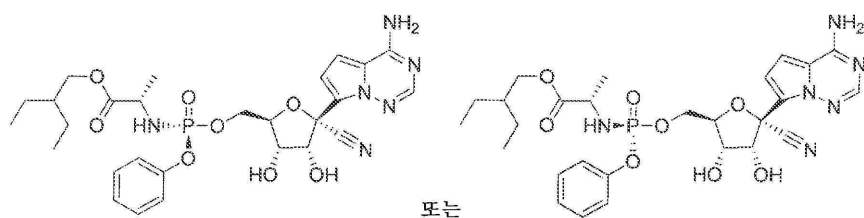
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 에스테르를 제공한다.



[0321]

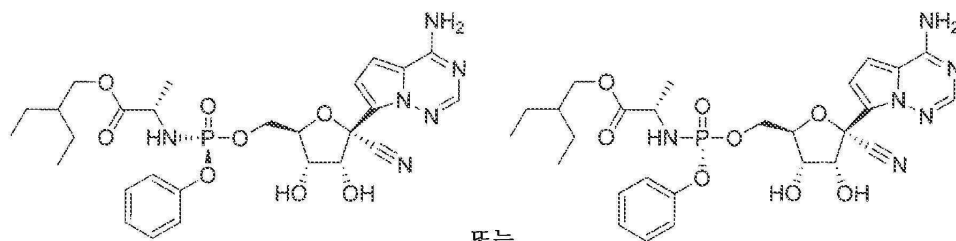


[0322]



[0323]

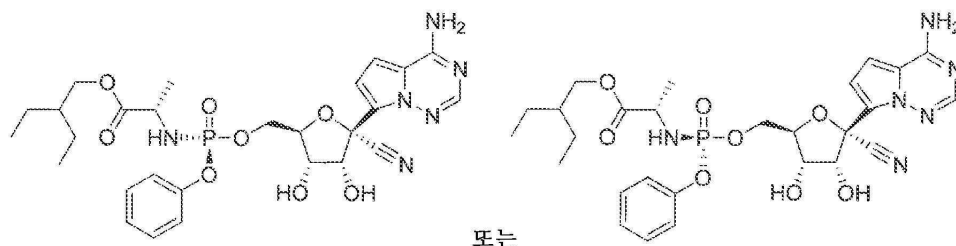
[0324] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



[0325]

[0326]

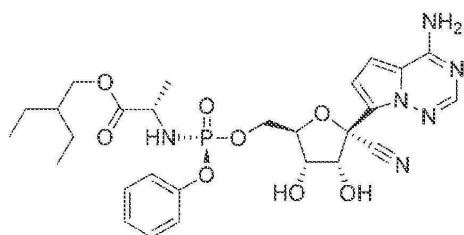
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



[0327]

[0328]

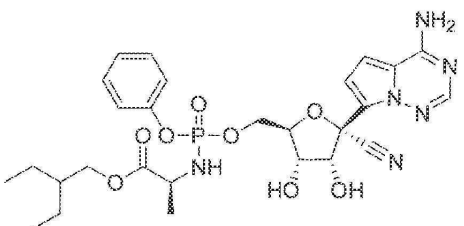
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다.



[0329]

[0330]

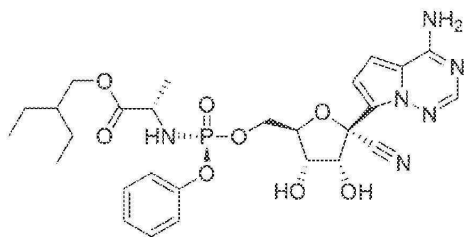
본 개시내용의 화합물의 명칭은 화학적 화합물을 명명하기 위한 ACD/명칭 소프트웨어 (어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.), 캐나다 토론토)를 사용하여 제공된다. 다른 화합물 또는 라디칼은 일반 명칭, 또는 체계적 또는 비-체계적 명칭으로 명명될 수 있다. 개시내용의 화합물의 명칭 및 넘버링은 화학식 IV의 대표적인 화합물로 예시되며,



[0331]

[0332]

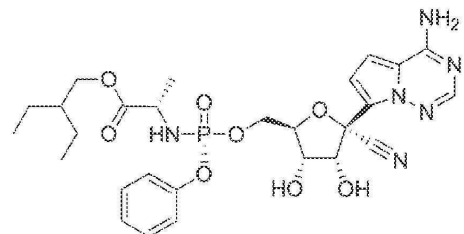
이는 (2S)-2-에틸부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드루란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트로 명명된다. 다른 본 발명의 화합물은 하기를 포함하며,



[0333]

[0334]

이는 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트로 명명되고,



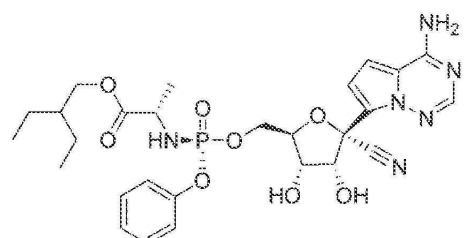
[0335]

[0336]

이는 (S)-2-에틸부틸 2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트로 명명된다.

[0337]

(S)-2-에틸부틸 2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트는 또한 하기와 같이 예시될 수 있다.



[0338]

[0339]

본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대한 임의의 지칭은 또한 그의 생리학상 허용되는 염에 대한 지칭을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염의 예는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 (예를 들어, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} 및 Mg^{+2}), 암모늄 및 NR_4^+ (여기서 R은 본원에 정의됨)로부터 유도된 염을 포함한다. 질소 원자 또는 아미노 기의 생리학상 허용되는 염은 (a) 무기 산, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 질산 등을 사용하여 형성된 산 부가염; (b) 유기 산 예컨대, 예를 들어, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 이세티온산, 락토비온산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술폰살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산, 에탄술폰산, 리신, 아르기닌, 글루탐산, 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신, 류신 등을 사용하여 형성된 염; 및 (c) 원소 음이온 예를 들어, 염소, 브로민, 및 아이오딘으로부터 형성된 염을 포함한다. 히드록시 기의 화합물의 생리학상 허용되는 염은 상기 화합물의 음이온을 적합한 양이온, 예컨대 Na^+ 및 NR_4^+ 와 조합하여 포함한다.

[0340]

화학식 IV의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 상이한 다형체 또는 유사다형체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 결정질 다형성은 상이한 결정 구조로 존재하는 결정질 화합물의 능력을 의미한다. 결정질 다형성은 결정 패킹에서의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹에서의 차이 (입체형태적 다형성)로부터 생성될 수 있다. 본원에 사용된 결정질 유사다형성은 상이한 결정 구조로 존재하는 화합물의 수화물 또는 용매화물의 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패킹에서의 차이 (패킹 유사다형성) 또

는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹에서의 차이 (입체형태적 유사다형성)로 인해 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 IV의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 다형체 및 유사다형체를 포함한다.

[0341] 화학식 IV의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 무정형 고체는 고체에서의 원자의 위치의 장범위 규칙이 존재하지 않는 고체이다. 이러한 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하인 경우에도 적용된다. 용매를 포함한 첨가제가 본 발명의 무정형 형태를 제조하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 IV의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 무정형 형태를 포함한다.

[0342] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 활성 성분의 염은 생리학상 허용될 것이며, 즉 이들은 생리학상 허용되는 산 또는 염기로부터 유도된 염일 것이다. 그러나, 생리학상 허용되지 않는 산 또는 염기의 염 또한, 예를 들어, 생리학상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다. 생리학상 허용되는 산 또는 염기로부터 유도되었든 아니든 모든 염은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0343] 최종적으로, 본원에서 조성물은 본 발명의 화합물을 그의 비-이온화된 형태, 뿐만 아니라 쓰비터이온 형태로, 및 수화물에서와 같이 화학량론적 양의 물과 조합하여 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0344] 화학식 IV의 범주 내의 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 라세미 혼합물, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 제약상 허용되는 염은 본 발명에 의해 포괄된다는 점에 유의되어야 한다. 이러한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 모든 혼합물은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0345] 화학식 IV에 의해 예시되는 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예를 들어 키랄 탄소 또는 인 원자를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물은 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 회전장애이성질체를 포함한 모든 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 임의의 또는 모든 비대칭 키랄 원자에 대해 풍부화되거나 분해된 광학 이성질체를 포함한다. 즉, 도시로부터 명백한 키랄 중심은 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물 둘 다, 뿐만 아니라 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너를 실질적으로 함유하지 않는 분리되거나 합성된 개별 광학 이성질체는 모두 본 발명의 범주 내에 있다. 라세미 혼합물은 널리 공지된 기술 예컨대, 예를 들어, 광학 활성 부가물, 예를 들어 산 또는 염기를 사용하여 형성된 부분입체이성질체 염의 분리에 이어서 다시 광학 활성 물질로의 전환을 통해, 그의 개별적인, 실질적으로 광학적으로 순수한 이성질체로 분리된다. 대부분의 경우에, 목적 광학 이성질체는 목적 출발 물질의 적절한 입체이성질체로 출발하여, 입체특이적 반응에 의해 합성된다.

[0346] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전에 대한 부호를 나타내는데 이용되며, S, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미하는 반면, 접두어가 R, (+), 또는 d인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이들 입체이성질체는 이들이 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정한 입체이성질체는 거울상이성질체로 더 지칭될 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물로 불린다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로서 지칭되며, 이들은 화학 반응 또는 과정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 존재하지 않은 경우에 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 결여된, 2종의 거울상이성질체 종의 등물 혼합물을 지칭한다.

[0347] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 단지 1개의 비편재화된 공명 구조만이 도시될 수 있을지라도, 모든 이러한 형태는 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 엔-아민 호변이성질체는 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 시스템에 대해 존재할 수 있고, 모든 그의 가능한 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0348] 화학식 IV의 화합물을 포함한 본원에 주어진 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 표지되지 않은 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 개시내용의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, ^2H (중수소, D), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl 및 ^{125}I 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어

방사성 동위원소 예컨대 ^3H , ^{13}C 및 ^{14}C 가 혼입된 것들. 이와 같은 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 동역학 연구, 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정 또는 환자의 방사성 치료를 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT)에 유용할 수 있다.

[0349] 본 개시내용은 또한 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개 (여기서 n은 분자 내 수소의 수임)의 수소가 중수소에 의해 대체된 화학식 IV의 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 대사에 대한 증가된 저항성을 나타내고, 이에 따라 포유동물, 특히 인간에게 투여되는 경우에 화학식 IV의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는데 유용하다. 예를 들어 문헌 [Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들어 1개 이상의 수소가 중수소에 의해 대체된 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.

[0350] 개시내용의 중수소 표지된 또는 치환된 치료 화합물은 분포, 대사 및 배출 (ADME)과 관련하여 DMPK (약물 대사 및 약동학) 특성을 개선시켰을 수 있다. 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 유래하는 특성의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여량 요건 및/또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로, 동위원소 표지되지 않은 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 중수소는 이러한 문맥에서 화학식 IV의 화합물에서 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다.

[0351] 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본 개시내용의 화합물에서, 특정한 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 상기 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지정된 경우에, 상기 위치는 그의 천연 존재비 동위원소 조성물에 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물에서 중수소 (D)로 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것으로 의도된다.

[0352] 본원에 기재된 화합물이 1개 초과와 동일한 지정된 기, 예를 들어 "R" 또는 " R^1 "로 치환되는 경우에, 상기 기는 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 각각의 기는 독립적으로 선택된다는 것으로 이해될 것이다. 파상선, ~~~~은 인접한 하위구조, 기, 모이어티, 또는 원자에 대한 공유 결합 부착의 부위를 나타낸다.

[0353] 화학식 IV의 화합물에 포함된 선택된 치환기는 재귀적 정도로 존재할 수 있다. 이러한 문맥에서, "재귀적 치환기"는 치환기가 그 자체의 또 다른 경우를 재인용할 수 있음을 의미한다. 이러한 치환기의 재귀적 특성 때문에, 이론적으로, 다수의 화합물이 임의의 주어진 실시양태에 존재할 수 있다. 예를 들어, R^x 는 R^y 치환기를 포함한다. R^y 는 R일 수 있다. R은 Z^3 일 수 있다. Z^3 은 Z^4 일 수 있고, Z^4 는 R이거나 R^y 를 포함하는 치환기를 포함할 수 있다. 대안적으로, Z^3 은 R^y 를 포함하는 치환기를 포함할 수 있는 Z^5 일 수 있다. 의약 화학 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 치환기의 총수가 의도된 화합물의 목적하는 특성에 의해 합리적으로 제한된다는 것을 이해한다. 이러한 특성은, 예로서 및 비제한적으로, 물리적 특성 예컨대 분자량, 용해도 또는 로그 P, 적용 특성 예컨대 의도된 표적에 대한 활성, 및 실시 특성 예컨대 합성의 용이성을 포함한다.

[0354] 예로서 및 비제한적으로, Z^3 및 R^y 는 특정 실시양태에서 재귀적 치환기이다. 전형적으로, 각각의 재귀적 치환기는 주어진 실시양태에서 독립적으로 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0회 발생할 수 있다. 보다 전형적으로, 각각의 재귀적 치환기는 주어진 실시양태에서 독립적으로 12회 이하 발생할 수 있다. 보다 더 전형적으로, 각각의 재귀적 치환기는 주어진 실시양태에서 독립적으로 3회 이하 발생할 수 있다. 예를 들어, 주어진 실시양태에서 Z^3 은 0 내지 8회 발생할 것이고, R^y 는 0 내지 6회 발생할 것이다. 보다 더 전형적으로, 주어진 실시양태에서 Z^3 은 0 내지 6회 발생할 것이고, R^y 는 0 내지 4회 발생할 것이다.

[0355] 재귀적 치환기는 본 발명의 의도된 측면이다. 의약 화학 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 치환기의 다용성을 이해한다. 재귀적 치환기가 본 발명의 한 실시양태에서 존재하는 정도로, 총수는 상기 제시된 바와 같이 결정될 것이다.

[0356] 본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 미국 특허 번호 8,008,264 및 미국 출원 공개 번호 US 2012/0027752에 기재된 방법에 따라 제

조될 수 있다.

[0357] A. 본 발명의 화합물의 대사물

[0358] 본원에 기재된 화합물의 생체내 대사 산물은 또한 이러한 산물이 선행 기술보다 신규하고 진보성을 갖는 정도까지 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 산물은, 주로 효소적 과정으로 인해, 투여된 화합물의, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 산물을 산출하는데 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된 신규하고 진보성을 갖는 화합물을 포함한다. 전형적으로 이러한 산물은, 방사성표지된 (예를 들어, ^{14}C 또는 ^3H) 본 발명의 화합물을 제조하고, 이를 검출가능한 용량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 동물 예컨대 래트, 마우스, 기니 피그, 원숭이, 또는 인간에게 비경구로 투여하고, 대사가 발생하기에 충분한 시간 (전형적으로, 약 30초 내지 30시간)을 허용하고, 그의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 분리함으로써 확인된다. 이들 산물은 표지되어 있기 때문에 용이하게 분리된다 (다른 것은 대사물 중에 생존하는 예 피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리됨). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석에 의해 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 전환 생성물이 생체내에서 달리 발견되지 않는다면, 이 생성물은 그 자체로 항 필로비리다에 활성을 갖지 않더라도 본 발명의 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 검정에서 유용하다.

[0359] 대용 위장 분비물에서 화합물의 안정성을 결정하기 위한 레시피 및 방법이 공지되어 있다. 화합물은 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션 시 대용 장액 또는 위액 중에서 보호된 기의 약 50 몰 퍼센트 미만이 탈보호되는 경우에 위장관에서 안정한 것으로 본원에서 정의된다. 단순히 화합물이 위장관에 대해 안정하기 때문에 이들이 생체내 가수분해될 수 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 본 발명의 전구약물은 전형적으로 소화기계에서 안정할 것이나, 일반적으로 소화기 강, 간 또는 다른 대사 기관에서, 또는 세포 내에서 모 약물로 실질적으로 가수분해될 수 있다.

[0360] III. 제약 제제

[0361] 본 발명의 화합물은 통상의 실시예에 따라 선택된 통상적인 담체 및 부형제와 함께 제제화된다. 제제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제제는 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 것에 의한 전달을 위해 의도되는 경우에는 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제제는 임의로 부형제 예컨대 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 바와 것들을 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 산화방지제, 킬레이트화제, 예컨대 EDTA, 탄수화물 예컨대, 텍스트란, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 제제의 pH는 약 3 내지 약 11 범위이지만, 통상적으로 약 7 내지 10이다. 일부 실시양태에서, 제제의 pH는 약 2 내지 약 5 범위이지만, 통상적으로 약 3 내지 약 4이다. 일부 실시양태에서, 제제의 pH는 약 2 내지 약 10 범위이지만, 통상적으로 약 3.5 내지 약 8.5이다.

[0362] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이들을 제약 제제로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 수의학용 및 인간 용도 둘 다를 위한 제제는 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 1종 이상의 이에 대한 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료 성분, 특히 본원에 논의된 바와 같은 추가의 치료 성분을 함께 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 "허용"되어야 하고, 그의 수용자에게 생리학상 무해하여야 한다.

[0363] 제제는 상기 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 발견된다. 이러한 방법은 활성 성분을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하게 및 친밀하게 혼합시키고, 이어서, 필요한 경우에는, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0364] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 분리된 단위 예컨대 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세트 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중 유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약, 또는 페이스 트로서 투여될 수 있다.

- [0365] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태로 활성 성분을 적합한 기기에서 압축시켜 생성될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있으며, 그로부터의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출이 제공되도록 임의로 제제화된다.
- [0366] 안구 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 감염의 경우에, 제제는 바람직하게는 활성 성분(들)을, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20% 범위 내 0.1% w/w의 증분으로, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 활성 성분(들) 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고로 제제화되는 경우에, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.
- [0367] 목적하는 경우에, 크림 베이스의 수성 상은, 예를 들어, 적어도 30% w/w의 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실기를 갖는 알콜 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400 포함) 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 이환 부위를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 술폰시드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0368] 본 발명의 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상은 단지 유화제 (다른 것은 에멀전트로서 공지됨)만을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 유화제(들)는 안정화제(들)와 함께 또는 이들 없이 소위 유화 왁스를 구성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.
- [0369] 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween)® 60, 스펠(Span)® 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 추가의 에멀전트 및 에멀전 안정화제는 트윈® 80을 포함한다.
- [0370] 제제에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적하는 화장품 특성을 달성하는 것을 기반으로 한다. 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터의 누출을 피하기에 적합한 점조도를 갖는 비-유성, 비-염색성 및 세척가능한 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일- 또는 이염기성 알킬 에스테르 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 크로다몰(Crodamol) CAP로서 공지된 분지쇄 에스테르의 블렌드가 사용될 수 있으며, 마지막 3종이 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합되어 사용될 수 있다. 대안적으로, 고융점 지질 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 미네랄 오일을 사용한다.
- [0371] 본 발명에 따른 제약 제제는 본 발명에 따른 조합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어 경구 사용을 위해 사용되는 경우에, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구 용도로 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조에 대한 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함한 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시켜 보다 긴 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하도록 마이크로캡슐화를 포함한 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.
- [0372] 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과

혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

- [0373] 본 발명의 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 자연 발생 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함할 수 있다. 현탁화제의 추가의 비제한적 예는 캡티솔(Captisol)® (술포부틸 에테르 베타-시클로텍스트린, SBE- β -CD)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 방부제 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0374] 오일 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 미네랄 오일 예컨대 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로서 제제화될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 제시된 것들, 및 향미제는 맛우수한 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0375] 물 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 1종 이상의 보존제와 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 개시된 것들에 의해 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0376] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 그의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예컨대 검 아카시아 및 검 트라가칸트, 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 또한 에멀전은 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스과 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0377] 본 발명의 제약 조성물은 멸균 주사가능한 제제, 예컨대 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 바 있는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄-디올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 이용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 마찬가지로 주사의 제조에 사용될 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 고정성 염화나트륨 용액, 및 저장성 염화나트륨 용액이 있다.
- [0378] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하도록 의도된 시한-방출 제제는, 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고도 편리한 양의 담체 물질과 배합된 활성 물질 대략 1 내지 1000 mg을 함유할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도된 수용액은 약 30 mL/시간의 속도에서의 적합한 부피의 주입이 발생할 수 있도록 용액 밀리리터당 약 3 내지 500 μ g의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0379] 안구에의 국소 투여에 적합한 제제는 또한 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분 동안 수성 용매 중에 용해 또는 현탁된 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 중에 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.
- [0380] 구강 내의 국소 투여에 적합한 제제는 풍미 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 환

성 성분을 포함하는 로젠지; 활성 성분을 불활성 베이스 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 파스틸; 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 중에 포함하는 구강세정제를 포함한다.

- [0381] 직장 투여를 위한 제제는, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스와 함께 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0382] 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위, 예컨대 0.5, 1, 30, 35 등의 입자 크기를 가지며, 이는 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 또는 구강을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 도달하게 된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 다른 치료제 예컨대 하기에 기재된 바와 같이 필로비리다에 감염의 치료 또는 예방에 이전에 사용된 화합물과 함께 전달될 수 있다.
- [0383] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에도 적절한 것으로 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포제 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.
- [0384] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이라도 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0385] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉 앰플 및 바이알 내에 제공되며, 냉동-건조 (동결건조) 조건 하에 저장되어, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 요구될 수 있다. 즉석 주사용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 본원에 상기 인용된 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 하위용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다.
- [0386] 특히 상기 언급된 성분 이외에도 본 발명의 제제가 해당 제제의 유형과 관련하여 관련 기술분야에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0387] 추가로 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 이에 대한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 제공한다.
- [0388] 수의학적 담체는 조성물을 투여하기 위한 목적에 유용한 물질이며, 다르게는 불활성이거나 또는 수의학 기술분야에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체상 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용성이다. 이들 수의학적 조성물은 경구로, 비경구로 또는 임의의 다른 목적하는 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0389] 본 발명의 화합물은, 활성 성분의 방출을 제어하고 조절하여 보다 적은 빈도의 투여를 가능하게 하거나 또는 주어진 활성 성분의 약동학 또는 독성 프로파일을 개선시키는, 본 발명의 1종 이상의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 제어 방출 제약 제제 ("제어 방출 제제")를 제공하는데 사용된다.
- [0390] IV. 투여 경로
- [0391] 본 발명의 1종 이상의 화합물 (본원에서 활성 성분으로 지칭됨)은 치료할 상태에 적절한 임의의 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비강, 폐, 국소 (협측 및 설하 포함), 질 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막의 포함) 등을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있는 것으로 인지될 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 점이다.
- [0392] 필로비리다에 감염의 치료를 위한 본 발명의 방법에서, 본 발명의 화합물은 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간과 접촉할 수 있거나 또는 이미 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간에게 임의의 시간에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간과 접촉하는 인간에게 예방적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 필로비리다에 감염에 양성 반응이지만 아직 필로비리다에 감염의 증상을 나타내지 않는 인간에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 필로비리다에 감염의 증상의 개시 시 인간에게 투여될 수 있다.
- [0393] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료될 상태의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 (보다 낮은 용량) 또는 활성 바이러스 감염에 대해 사용되는지의 여부, 전달의 방법, 및 제약 제제에 좌우되며, 임상외에 의해 통상의 용량 증량 연구를 사용하여 결정될 것이다. 이는 1일에 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중; 전형적으로 1일에 약

0.01 내지 약 10 mg/kg 체중; 보다 전형적으로 1일에 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중; 가장 전형적으로 1일에 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg 체중인 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인 인간에 대한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 5 mg 내지 500 mg 범위일 것이고, 단일 또는 다중 용량의 형태를 취할 수 있다.

[0394] 필로비리다에 감염을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 유효 용량은 용량이 예방적으로 사용되거나, 또는 이미 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간을 치료하기 위한 것인지에 좌우될 수 있다. 더욱이, 용량은 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간이 증상을 아직 나타내지 않거나 또는 이미 필로비리다에 감염의 증상을 나타내는지에 따라 좌우될 수 있다. 예방적인 치료를 받는 인간과 비교하여, 필로비리다에 감염에 대해 양성 반응인 인간 및 필로비리다에 감염의 증상을 나타내는 인간을 치료하기 위해 보다 큰 용량이 필요할 수 있다.

[0395] 본 발명의 화합물의 투여를 위한 임의의 적합한 기간이 고려된다. 예를 들어, 투여는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90일을 포함할 수 있다. 투여는 또한 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14주를 포함할 수 있다. 투여의 보다 긴 기간이 또한 고려된다. 투여를 위한 시간은 화합물이 예방적으로 또는 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간을 치료하기 위해 투여되는지에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 예방적 투여는 인간이 필로비리다에 감염을 앓고 있는 다른 인간들과 규칙적인 접촉하는 동안의 기간, 및 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간과의 마지막 접촉 후의 적합한 기간 동안일 수 있다. 이미 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간의 경우에, 투여의 기간은 환자를 치료하는데 필요한 임의의 길이 및 필로비리다에 감염이 다시 재발하지 않는 것을 확실하게 하기 위해 필로비리다에 감염에 대한 음성 반응 후의 적합한 기간 동안일 수 있다.

[0396] V. 조합 요법

[0397] 본 발명의 조성물은 또한 다른 활성 성분과 조합되어 사용된다. 필로비리다에 바이러스 감염의 치료를 위해, 바람직하게는, 다른 활성 치료제는 필로비리다에 바이러스 감염, 특히 마르부르크 바이러스, 에볼라 바이러스 및 쿠파바 바이러스 감염에 대해 활성이다. 이들 다른 활성 치료제의 비제한적 예는 리바비린, 팔리비주맵, 모타비주맵, RSV-IGIV (레스피감(RespiGam)®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, 아미오다론, 드로네다론, 베라파밀, 에볼라 회복기 혈장 (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-아미노-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3,4-디올), 파비피라비르 (T-705 또는 아비간(Avigan)으로도 공지됨), T-705 모노포스페이트, T-705 디포스페이트, T-705 트리포스페이트, FGI-106 (1-N,7-N-비스[3-(디메틸아미노)프로필]-3,9-디메틸퀴놀리노[8,7-h]퀴놀론-1,7-디아민), JK-05, TKM-에볼라, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN 필로, 브린시도포비르, 박사르트(Vaxart) 아데노바이러스 벡터 5-기반 에볼라 백신, Ad26-ZEBOV, 필로박스(FiloVax) 백신, GOVX-E301, GOVX-E302, 에볼라 바이러스 진입 억제제 (NPC1 억제제), 및 rVSV-EBOV, 및 그의 혼합물이다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 특정한 RNA 서열과의 염기-쌍 듀플렉스를 형성함으로써 번역 과정을 방해하도록 설계된 합성 안티센스 올리고뉴클레오타이드 유사체인, 포스포르아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)와 조합되어 사용될 수 있다. PMO의 예는 AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002, 및 AVI-6003를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 비경구 유체 (텍스트로스 염수 및 링거 락테이트 포함) 및 영양소, 항생제 (메트로니다졸 및 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손 및 세푸록심 포함) 및/또는 항진균 예방, 열 및 통증 의약, 항구토제 (예컨대 메토클로프라미드) 및/또는 항설사제, 비타민 및 미네랄 보충제 (비타민 K 및 황산아연 포함), 항염증제 (예컨대 이부프로펜), 통증 의약, 및 환자 집단에서의 다른 흔한 질환을 위한 의약, 예컨대 항말라리아제 (아르테메터 및 아르테수네이트-루메판트린 조합 요법 포함), 장티푸스 (퀴놀론 항생제, 예컨대 시프로플록사신, 마크롤리드 항생제, 예컨대 아지트로마이신, 세팔로스포린 항생제, 예컨대 세프트리악손, 또는 아미노페니실린, 예컨대 암피실린 포함), 또는 시겔라증을 포함한, 필로비리다에 바이러스 감염을 갖는 환자에게 제공된 일반적인 관리와 함께 사용되도록 의도된다.

[0398] 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위한 단위 투여량 형태로 본 발명의 임의의 화합물을 1종 이상의 추가의 활성 치료제와 조합하는 것이 또한 가능하다. 조합 요법은 동시 또는 순차 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0399] 본 발명의 화합물과 1종 이상의 다른 활성 치료제와의 공동-투여는 일반적으로 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 활성 치료제를 동시에 또는 순차적으로 투여하여 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 활성 치료제가 둘 다 환자의 신체 내에 존재하도록 하는 것을 지칭한다.

[0400] 공동-투여는 단위 투여량의 본 발명의 화합물을 단위 투여량의 1종 이상의 다른 활성 치료제의 투여 이전 또는

이후에 투여하는 것, 예를 들어 1종 이상의 다른 활성 치료제의 투여 수 초, 수 분 또는 수 시간 이내에 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 먼저 투여하고, 이어서 수 초 또는 수 분 이내에 단위 용량의 1종 이상의 다른 활성 치료제를 투여할 수 있다. 대안적으로, 단위 용량의 1종 이상의 다른 치료제를 먼저 투여하고, 이어서 수 초 또는 수 분 이내에 단위 용량의 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다. 일부 경우에, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 먼저 투여하고, 이어서 소정 시간 (예를 들어, 1-12시간) 후에, 단위 용량의 1종 이상의 다른 활성 치료제를 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 경우에, 단위 용량의 1종 이상의 다른 활성 치료제를 먼저 투여하고, 이어서 소정 시간 (예를 들어, 1-12시간) 후에, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0401] 조합 요법은 "상승작용" 및 "상승작용적" 효과를 제공할 수 있으며, 즉 활성 성분을 함께 사용하는 경우에 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용하는 것으로부터 유발되는 효과의 합보다 더 크다. 상승작용 효과는 활성 성분이 (1) 공동-제제화되어 조합된 제제로 동시에 투여 또는 전달되는 경우에; (2) 개별 제제로서 교대로 또는 병행하여 전달되는 경우에; 또는 (3) 일부 다른 투약법에 의한 경우에 획득될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우에, 상승작용 효과는 화합물이, 예를 들어 개별 정제, 환제 또는 캡슐로 또는 개별 시린지 내의 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안 유효 투여량의 각각의 활성 성분이 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되는 반면, 조합 요법에서는 유효 투여량의 2종 이상의 활성 성분이 함께 투여된다. 상승작용적 항바이러스 효과는 조합의 개별 화합물의 예측되는 단순相加적 효과보다 더 큰 항바이러스 효과를 나타낸다.

[0402] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 필로바이러스에 감염된 세포를 유효량의 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르와 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 필로비리다에 폴리머라제가 억제되는 것인 세포에서 필로비리다에 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.

[0403] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 필로바이러스에 감염된 세포를 유효량의 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르, 및 적어도 1종의 추가의 활성 치료제와 접촉시키는 것을 포함하며, 이에 의해 필로비리다에 폴리머라제가 억제되는 것인 세포에서 필로비리다에 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.

[0404] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 필로바이러스에 감염된 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 필로비리다에 폴리머라제를 유효량의 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르, 및 선택된 적어도 1종의 추가의 활성 치료제와 억제하는 방법을 제공한다.

[0405] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 환자에게 유효량의 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 필로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0406] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 환자에게 유효량의 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르, 및 적어도 1종의 추가의 활성 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 이에 의해 필로비리다에 바이러스가 억제되는 것인, 인간에서 필로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0407] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 환자에게 유효량의 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르, 및 적어도 1종의 추가의 활성 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 필로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0408] 또한 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 에스테르, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체를 포함하는 키트가 제공된다. 별개의 실시양태에서 본원의 화학식 IV로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화합물 1, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 및 32 (화합물 1-32), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 에스테르, 입체이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 혼합물을 포함한 각각의 하위군 및 그의 실시양태를 포함하는 개별 키트가 제공된다. 한 측면에서, 키트는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본원에 기재된 각각의 개별 키트는 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에서의 질환 또는 상태의 치료에서의 화합물의 사용에 대한 라벨 및/또는 지침서를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 에볼라 바이러스 감염 또는 마르부르크 바이러스 감염을 포함한 필로비리다에 바이러스 감염이다. 다른 실시양태에서, 각각의 별개의 키트는 또한 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간)에서의 질환 또는 상태의 치료에서의 화학식 IV의 화합물과 조합한 추가의 의학적 작용제의 사용에 대한 지침서를 함유할 수 있다. 특정의 이들 실시양태에서, 질환 또

는 상태는 에볼라 바이러스 감염 또는 마르부르크 바이러스 감염을 포함한 인간 필로비리다에 바이러스 감염이다. 본원의 각각의 키트에서, 키트가 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체, 무정형 형태, 수화물 또는 용매화물의 개별 용량 단위를 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 개별 투여량 단위는 환제, 정제, 캡슐, 사전 충전된 시린지 또는 시린지 카트리지, IV 백 등을 포함하며, 각각은 치료 유효량의 해당 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체, 무정형 형태, 수화물 또는 용매화물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 단일 투여 단위를 함유하고, 다른 것들에서 다중 투여 단위, 예컨대 명시된 요법 또는 기간에 필요한 투여 단위의 수가 존재한다.

[0409] 또한, 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 에스테르, 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체; 및 용기를 포함하는 제조 물품이 제공된다. 한 측면에서, 제조 물품은 화학식 IV의 화합물 및 개별 화합물 1, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 및 32 (화합물 1-32), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 용기를 포함한다. 별개의 실시양태에서, 제조 물품의 용기는 바이알, 단지, 앰플, 사전 로딩된 시린지, 블리스터 패키지, 튜브, 캔, 병, 박스, 또는 정맥주사용 백일 수 있다.

[0410] VI. 필로비리다에 폴리머라제의 억제 방법

[0411] 본 발명의 또 다른 측면은 필로비리다에를 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 본 발명의 화합물 또는 조성물로 처리하는 단계를 포함하는, 필로비리다에 폴리머라제의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0412] 본 발명의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 필로비리다에는 전형적으로 영양류를 감염시키는 단일-가닥 네가티브 센스 RNA 바이러스이다. 필로바이러스는 실질적으로 모든 세포 유형에서 증대할 수 있다. 필로바이러스 항원 및 비리온은 주로 감염된 개체의 섬유모세포 및 간질에서 발견된다. 필로바이러스의 3종의 확인된 속이 있다: 에볼라 바이러스 (EBOV; 5가지 종); 마르부르크 바이러스 (MARV); 및 로비우 바이러스 (LLOV)로도 공지된 쿠에바 바이러스. 비리온 (바이러스 입자)은 직선형, 곡선형, 코일형, 또는 "6" 또는 "U" 형상의 배위로 발견될 수 있는 긴, 실린더형, 사상 입자로 특징적으로 형상화된다. 이들은 때때로 분지형이고, 입자는 길이가 매우 다르지만, 직경 (약 80 nm)은 일관된다. 필로바이러스 계통은 4종의 비리온 구조 단백질 (VP30, VP35, 핵단백질 (NP), 및 폴리머라제 단백질 (L-pol)) 및 3종의 막-연관 단백질 (VP40, 당단백질 (GP), 및 VP24)을 코딩하는 7종의 유전자를 포함한다.

[0413] 에볼라 바이러스 속은 5종의 공지된 종을 포함한다: (1) 분디부교 바이러스 (BDBV, 이전에 BEBOV)로도 공지된 분디부교 에볼라바이러스(*Bundibugyo ebolavirus*); (2) 레스톤 바이러스 또는 에볼라-레스톤 (RESTV, 이전에 REBOV)로도 공지된 레스톤 에볼라바이러스(*Reston ebolavirus*); (3) 수단 바이러스 또는 에볼라-수단 (SUDV, 이전에 SEBOV)으로도 공지된 수단 에볼라바이러스(*Sudan ebolavirus*); (4) 타이 포레스트 바이러스 또는 에볼라-타이 (TAFV, 이전에 CIEBOV)로도 공지된 타이 포레스트 에볼라바이러스(*Tai Forest ebolavirus*); 및 (5) 에볼라 바이러스 또는 에볼라-자이레 (EBOV, 이전에 ZEBOV)로도 공지된 자이레 에볼라바이러스(*Zaire ebolavirus*).

[0414] 마르부르크 바이러스 속은 마르부르크 바이러스 (MARV) 또는 라본 바이러스 (RAVV)로도 공지된 마르부르크 마르부르크바이러스(*Marburg marburgvirus*)를 포함한다. 쿠에바바이러스 속은 로비우 바이러스 (LLOV)로도 공지된 로비우 쿠에바바이러스(*Lloviu cuevavirus*)를 포함한다.

[0415] 본 발명의 조성물은 필로비리다에 폴리머라제의 억제제로서, 이러한 억제제를 위한 중간체로서 역할을 하거나 또는 하기 기재된 바와 같이 다른 유용성을 가질 수 있다. 억제제는 필로비리다에 폴리머라제에 대해 특유한 기하구조를 갖는 필로비리다에 폴리머라제의 표면 상의 또는 캐비티 내의 위치에 결합한다. 필로비리다에 폴리머라제에 결합하는 조성물은 다양한 정도의 가역적으로 결합한다. 실질적으로 비가역적으로 결합하는 이들 화합물은 본 발명의 이러한 방법에 사용하기 위한 이상적 후보이다. 표지부착되면, 실질적으로 비가역적으로 결합하는 조성물은 필로비리다에 폴리머라제의 검출을 위한 프로브로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 표지와 결합된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 필로비리다에 폴리머라제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 처리하는 단계; 및 표지의 활성화에 대한 샘플의 효과를 관찰하는 단계를 포함하는, 필로비리다에 폴리머라제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에서 필로비리다에 폴리머라제를 검출하는 방법에 관한 것이다. 적합한 표지는 진단 분야에 널리 공지되어 있고, 안정한 자유 라디칼, 형광단, 방사성동위원소, 효소, 화학발광 기 및 색원체를 포함한다. 본원의 화합물은 관능기 예컨대 히드록실, 카르복실, 술폰히드릴 또는 아미노를 사용하는 통상적인 방식으로 표지부착되어 있다.

- [0416] 본 발명의 문맥 내에서, 필로비리다에 폴리머라제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 천연 또는 인공 물질 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 객담, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 식품, 물, 또는 공기 샘플; 생물산물 샘플 예컨대 세포, 특히 목적하는 당단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 필로비리다에 폴리머라제, 번번하게 병원성 유기체 예컨대 필로비리다에 바이러스를 생산하는 유기체를 함유하는 것으로 의심된다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함한 임의의 배지에 함유될 수 있다. 샘플은 살아있는 유기체 예컨대 인간, 및 인공 물질 예컨대 세포 배양물을 포함한다.
- [0417] 본 발명의 처리 단계는 본 발명의 구성물을 샘플에 첨가하는 단계를 포함하거나, 또는 이는 구성물의 전구체를 샘플에 첨가하는 단계를 포함한다. 첨가 단계는 상기 기재된 바와 같은 임의의 투여 방법을 포함한다.
- [0418] 목적하는 경우에, 구성물의 적용 후의 필로비리다에 폴리머라제의 활성은 필로비리다에 폴리머라제 활성을 검출하는 직접 및 간접 방법을 포함한 임의의 방법에 의해 관찰될 수 있다. 필로비리다에 폴리머라제 활성을 결정하는 정량적, 정성적, 및 반정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로 상기 기재된 스크리닝 방법 중 1종이 적용되지만, 임의의 다른 방법 예컨대 살아있는 유기체의 생리학적 특성의 관찰이 또한 적용가능하다.
- [0419] 필로비리다에 폴리머라제를 함유하는 유기체는 필로비리다에 바이러스를 포함한다. 본 발명의 화합물은 동물 또는 사람에서의 필로비리다에 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0420] 그러나, 인간 필로비리다에 바이러스를 억제하는 것이 가능한 화합물을 스크리닝하는데 있어서, 효소 검정의 결과가 세포 배양물 검정과 상관관계가 없을 수도 있음을 명심해야 한다. 따라서, 세포 기반 검정이 1차 스크리닝 수단이어야 한다.
- [0421] 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 환자에게 치료 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 필로비리다에 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서 필로비리다에 감염은 필로비리다에 바이러스에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 감염은 에볼라 바이러스에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 감염은 분디부교 에볼라바이러스, 레스톤 에볼라바이러스, 수단 에볼라바이러스, 타이 포레스트 에볼라바이러스, 또는 자이레 에볼라바이러스에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 감염은 마르부르크 바이러스에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 감염은 로비우 바이러스에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 폴리머라제는 억제된다.
- [0422] 본 발명의 화합물은 이미 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간의 치료에 사용될 수 있거나, 또는 필로비리다에 감염의 가능성을 감소 또는 방지하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 필로비리다에 감염은 출혈열, 토혈, 설사, 흉골후 복통 및 탈진을 특징으로 한다. 인큐베이션 기간은 필로비리다에 감염을 앓고 있는 인간과의 접촉 후 대략 21일이다. 필로비리다에 감염의 결과는 전형적으로 사망이다.
- [0423] 또한 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르의 용도가 별개의 실시양태가 별개의 실시양태로서 제공된다. 또한 인간에서 에볼라 바이러스 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르가 별개의 실시양태로서 제공된다. 또한 인간에서 마르부르크 바이러스 감염을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르가 별개의 실시양태로서 제공된다. 필로비리다에 감염이 에볼라 바이러스인 각각의 본원의 실시양태 내에, 각각 분디부교 에볼라바이러스, 레스톤 에볼라바이러스, 수단 에볼라바이러스, 타이 포레스트 에볼라바이러스, 또는 자이레 에볼라바이러스에 의해 필로비리다에 감염이 유발되는 별개의 실시양태가 추가로 있다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 감염은 마르부르크 바이러스에 의해 유발된다. 일부 실시양태에서, 필로비리다에 감염은 로비우 바이러스에 의해 유발된다.
- [0424] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 임의의 방법에 사용하기 위한 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시

양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르를 제공한다.

[0425] 또한 인간에서 필로비리다에 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르의 용도가 별개의 실시양태로서 제공된다. 또한 인간에서 에볼라 바이러스 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르의 용도가 별개의 실시양태로서 제공된다. 또한 인간에서 마르부르크 바이러스 감염을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 각각의 본원의 화학식으로부터 선택된 화합물, 뿐만 아니라 화학식 IV의 군으로부터 선택된 화합물을 포함한 각각의 하위군 또는 그의 실시양태, 또는 화합물 1-32를 포함한 본원의 실시예의 구체적 화합물 중 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및/또는 에스테르의 용도가 별개의 실시양태로서 제공된다.

[0426] VII. 필로비리다에 폴리머라제 억제제에 대한 스크린.

[0427] 본 발명의 조성물은 효소 활성을 평가하기 위한 임의의 통상적인 기술에 의해 필로비리다에 폴리머라제에 대한 억제 활성을 위해 스크리닝한다. 본 발명의 문맥 내에, 조성물을 전형적으로 필로비리다에 폴리머라제 시험관내 억제에 대해 먼저 스크리닝하고, 이어서 생체내 활성에 대해해 억제 활성을 나타내는 조성물을 스크리닝한다. 약 5×10^{-6} M 미만 및 바람직하게는 약 1×10^{-7} M 미만의 시험관내 K_i (억제 상수)를 갖는 조성물이 생체내 사용에 바람직하다.

[0428] 유용한 시험관내 스크린은 상세히 기재된 바 있으며, 여기서 자세히 설명되지 않을 것이다. 그러나, 실시예는 적합한 시험관내 검정을 기재한다.

[0429] VIII. 화합물의 제조

[0430] 특정 약어 및 두문자어는 실험 상세사항의 기재에 사용된다. 이들 중 대부분이 통상의 기술자에 의해 이해되지만, 표 1은 다수의 이들 약어 및 두문자어의 목록을 함유한다.

[0431] 표 1. 약어 및 두문자어의 목록

약어	의미
Ac ₂ O	아세트산 무수물
AIBN	2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)
Bn	벤질
BnBr	벤질브로마이드
BSA	비스(트리메틸실릴)아세트아미드
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	카르보닐 디이미다졸
DABCO	1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
DBN	1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔
DDQ	2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논
DBU	1,5-디아자비시클로[5.4.0]운데스-5-엔
DCA	디클로로아세트아미드
DCC	디시클로헥실카르보디이미드
DCM	디클로로메탄
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMTCI	디메톡시트리틸 클로라이드
DMSO	디메틸설폭시드
DMTr	4, 4'-디메톡시트리틸
DMF	디메틸포름아미드
EtOAc	에틸 아세테이트
ESI	전기분무 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
HMDS	헥사메틸디실라잔
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디소프로필아미드
LRMS	저해상도 질량 스펙트럼
MCPBA	메타-클로로퍼벤조산
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MMTC	모노 메톡시트리틸 클로라이드
m/z 또는 m/e	질량 대 전하 비
MH ⁺	질량 플러스 1
MH ⁻	질량 마이너스 1

[0432]

MsOH	메탄술폰산
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
MTBE	tert-부틸메틸 에테르
NBS	N-브로모숙신이미드
Ph	페닐
rt 또는 r.t.	실온
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
THF	테트라히드로푸란
TMSCl	클로로트리메틸실란
TMSBr	브로모트리메틸실란
TMSI	아이오도트리메틸실란
TMSOTf	(트리메틸실릴)트리플루오로메틸술포네이트
TEA	트리에틸아민
TBA	트리부틸아민
TBAP	트리부틸암모늄 피로포스페이트
TBSCl	t-부틸디메틸실릴 클로라이드
TEAB	트리에틸암모늄 비카르보네이트
TFA	트리플루오로아세트산
TLC 또는 tlc	박층 크로마토그래피
Tr	트리페닐메틸
Tol	4-메틸벤조일
터보 그리나르	이소프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬의 1:1 혼합물
δ	테트라메틸실란으로부터의 백만분율 다운 필드

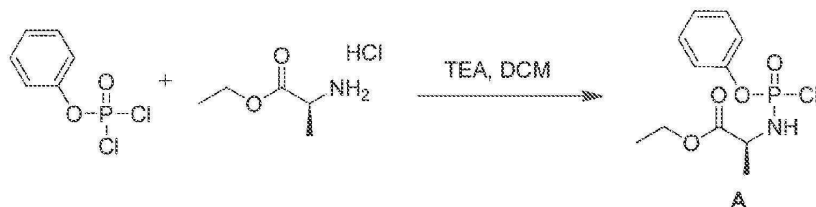
[0433]

[0434]

A. 화합물의 제조

[0435]

실시예 1. (2S)-에틸 2-(클로로(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트 (클로리데이트 A)



[0436]

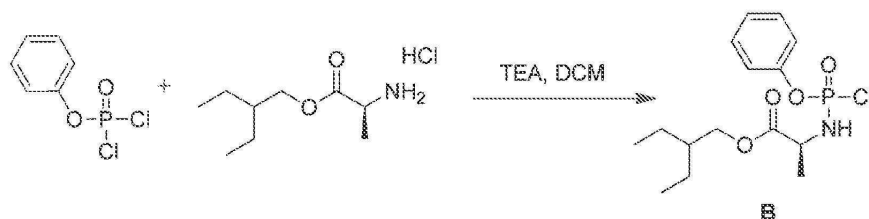
[0437]

에틸 알라닌 에스테르 히드로클로라이드 염 (1.69 g, 11 mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (10 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 N_2 (g) 하에 0°C 로 냉각시켜 교반하였다. 페닐 디클로로포스페이트 (1.49 mL, 10 mmol)를 첨가한 다음, Et_3N 을 약 10분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 약 12시간 동안 교반하였다. 무수 Et_2O (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-50% EtOAc 로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 중간체 A를 수득하였다.

[0438]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.27 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.32 (m, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ 8.2, 7.8.

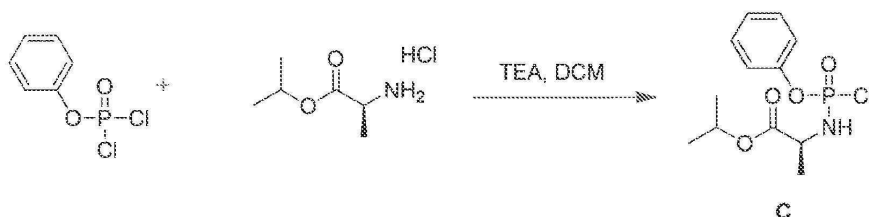
[0439] 실시예 2. (2S)-2-에틸부틸 2-(클로로(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트 (클로리데이트 B)



[0440]

[0441] 2-에틸부틸 알라닌 클로로포스포르아미데이트 에스테르 B를 클로리데이트 A와 동일한 절차를 사용하여 제조하였으며, 단 에틸 알라닌 에스테르를 2-에틸부틸 알라닌 에스테르로 치환하였다. 물질을 후속 반응에 조물질로 사용하였다. 메탄올 또는 에탄올로의 처리는 필수적인 LCMS 신호를 갖는 변위된 생성물을 형성한다.

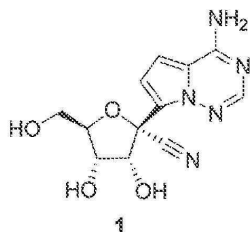
[0442] 실시예 3. (2S)-이소프로필 2-(클로로(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트 (클로리데이트 C)



[0443]

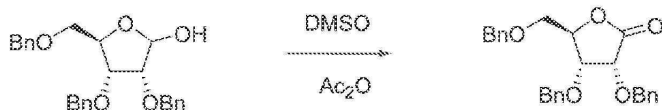
[0444] 이소프로필 알라닌 클로로포스포르아미데이트 에스테르 C를 클로리데이트 A와 동일한 절차를 사용하여 제조하였으며, 단 에틸 알라닌 에스테르를 이소프로필 알라닌 에스테르로 치환하였다. 물질을 후속 반응에 조물질로 사용하였다. 메탄올 또는 에탄올로의 처리는 필수적인 LCMS 신호를 갖는 변위된 생성물을 형성한다.

[0445] 실시예 4. (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐트릴 (화합물 1)



[0446]

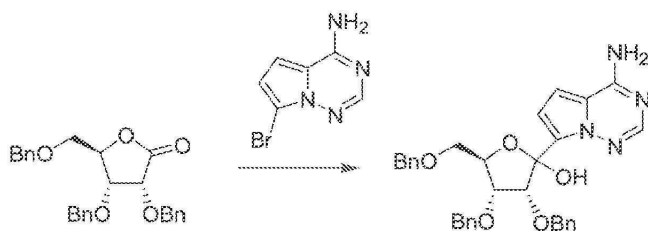
[0447] (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐트릴의 제조를 하기에 기재하였다.



[0448]

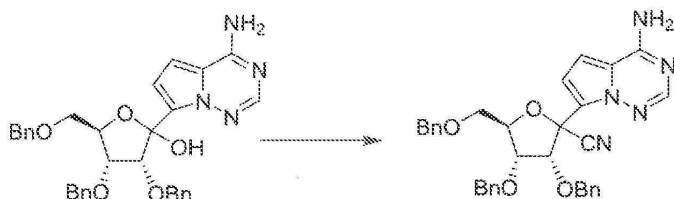
[0449] 상업적으로 입수가 가능한 락톤 (10 g, 23.8 mmol)을 무수 DMSO (30 mL) 중에 N₂ (g) 하에 용해시켰다. Ac₂O (20 mL)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 약 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 H₂O (500 mL)에 붓고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출한 후에, 합한 유기 추출물을 H₂O (3 x 200 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 헥산 중 25% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 락톤을 수득하였다.

[0450] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30-7.34 (m, 13H), 7.19-7.21 (m, 2H), 4.55-4.72 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H). LCMS m/z 436.1 [M+H⁺], 435.2 [M+OH]⁻ Tr = 2.82분. HPLC Tr = 4.59 [H₂ 중 2-98% ACN], 5분에 걸침, 2 mL/분 유량에서.



[0451]

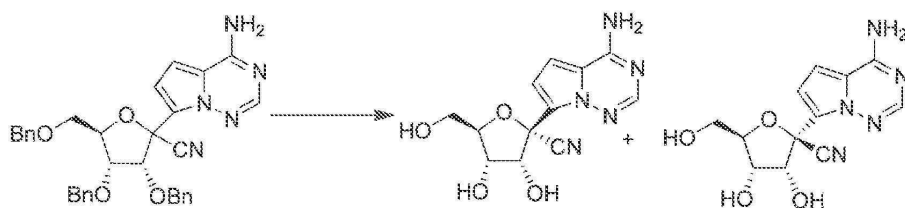
[0452] 브로모피라졸 (W02009/132135에 따라 제조됨) (0.5 g, 2.4 mmol)을 무수 THF (10 mL) 중에 N₂ (g) 하에 현탁시켰다. 현탁액을 교반하고, TMSCl (0.67 mL, 5.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 약 -78℃로 냉각시키고, 그 이후 n-BuLi의 용액 (6 mL, 헥산 중 9.6 mmol, 1.6 N)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -78℃에서 10분 동안 교반한 후에, 락톤 (1 g, 2.4 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. LCMS에 의해 측정 시 반응이 완결되었을 때, AcOH를 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 H₂O의 혼합물 (100 mL, 1:1) 중에 용해시켰다. 유기 층을 분리하고, H₂O (50 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-50% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 생성물을 아노머의 1:1 혼합물로서 수득하였다. LCMS m/z 553 [M+H].



[0453]

[0454] 히드록시 뉴클레오시드 (1.1 g, 2.0 mmol)를 무수 CH₂Cl₂ (40 mL) 중에 용해시키고, 용액을 N₂ (g) 하에 교반하면서 약 -78℃로 냉각시켰다. TMSCN (0.931 mL, 7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. TMSOTf (1.63 mL, 9.0 mmol)를 반응물에 천천히 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (120 mL)로 희석하고, 수성 NaHCO₃ (120 mL)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH₂Cl₂ (150 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 헥산 중 0-75% EtOAc의 구배로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하여 트리벤질 시아노 뉴클레오시드를 아노머의 혼합물로서 수득하였다.

[0455] ^1H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.94 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.29-7.43 (m, 13H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.41 (bs, 2H), 5.10 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.96 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 4.31-4.85 (m, 7H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 2H). LCMS m/z 562 [M+H].



배타 1

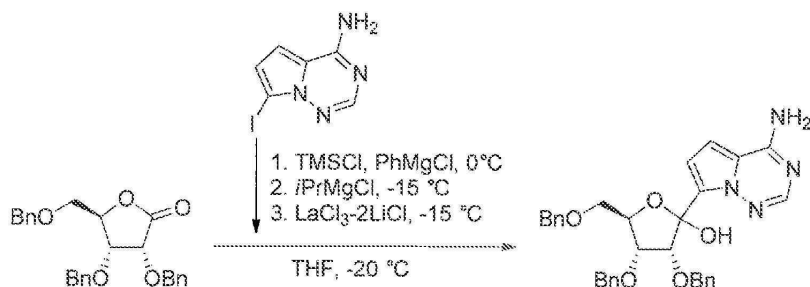
[0456]

[0457] 트리벤질 시아노 뉴클레오시드 (70 mg, 0.124 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (2 mL) 중에 용해시키고, N_2 (g) 하에 약 -20°C 로 냉각시켰다. BCl_3 의 용액 (CH_2Cl_2 중 1N, 0.506 mL, 0.506 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 LC/MS에 의해 완결되었을 때, MeOH를 첨가하여 반응물을 토크하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 C18 역상 HPLC에 적용하고, 5분 동안 H_2O (0.1% TFA)로 용리시키는 것에 이어서 35분에 걸쳐 H_2O (0.1% TFA) 중 0-70% MeCN의 구배로, α -아노머, 및 β -아노머 1을 용리시켰다.

[0458] (α -아노머) ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H).

[0459] (β -아노머) ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.80-8.00 (br s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.63 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.48-3.64 (m, 2H). LCMS m/z 292.2 [M+H], 290.0 [M-H]. Tr= 0.35분. ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4. HPLC Tr = 1.32분

[0460] $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ 을 사용한 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조



[0461]

[0462] THF (67 mL) 중 7-아이오도피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (7.5 g, 28.8 mmol, 1.0 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 약 0°C 로 냉각시키고, TMSCl (3.3 mL, 30.3 mmol, 1.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반한 후에, 내부 온도를 5°C 미만으로 유지하면서 PhMgCl (THF 중 2 M; 28 mL, 56.8 mmol, 1.97 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0°C 에서 약 35분 동안 교반한 후에, 약 -15°C 로 냉각시켰다. 이어서, 내부 온도를 약 -10°C 미만으로 유지하면서 iPrMgCl (THF 중 2 M, 14 mL, 30.2 mmol, 1.05 당량)을 첨가하였다. 대략 15분 후 약 -15°C 에서, 내부 온도를 약 -15°C 미만으로 유지하면서 $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (THF 중 0.6 M, 50 mL, 14.4 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -20°C 에서 약 25분 동안 교반하였다.

[0463] 분리형 플라스크에서, THF (45 mL) 중 (3R,4R,5R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)디히드로푸란-2(3H)-온 (10.0 g, 23.9 mmol, 0.83 당량)의 용액을 제조하였다. 용액을 약 -20°C 로 냉각시킨 다음, 내부 온도를 약 -15°C 미만으로 유지하면서 그리냐르 용액으로 옮겼다. 생성된 반응 혼합물을 약 -20°C 에서 약 30분 동안 교반하였다.

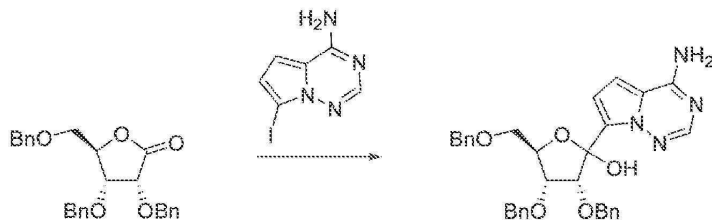
[0464] 반응물을 2 M HCl (53 mL)로 토크하고, 혼합물을 약 15°C 로 가온하였다. iPrOAc (38 mL)를 첨가하고, 유기 및 수성 상을 분리하였다. 저부 수성 층을 방전하고, 상부 유기 층을 2.5 중량% NaHCO_3 (53 mL), 2.5 중량% NaHCO_3 (53 mL), 및 10 중량% NaCl (53 mL)로 순차적으로 세척하였다.

[0465] 유기 상을 약 45 mL로 농축시킨 다음, iPrOAc (75 mL)로 희석하였다. 용액을 약 45 mL로 다시 농축시킨 다음, iPrOAc (23 mL)로 희석하였다. 용액을 약 45 mL로 농축시킨 다음, 셀라이트(Celite)의 패드 상에서 여과하였다. 여과된 용액을 약 26 mL로 농축시킨 다음, MTBE (75 mL)로 희석하였다. 2시간 후, 헵탄 (23 mL)을 천천히 첨가하고, 슬러리를 약 25°C 에서 약 2시간 동안 교반한 후에, 약 -5°C 로 약 8시간에 걸쳐 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 필터 케이크를 MTBE/헵탄 (4:1, 23 mL)으로 세척하였다. 고체를 진공 오븐 중에서 약 35°C 이하에서 건조시켜 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-

3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올을 수득하였다.

[0466]

CeCl₃을 사용한 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조



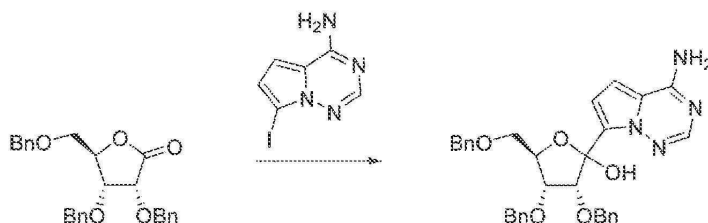
[0467]

[0468]

아이오도피라졸 (5.02 g, 19.3 mmol)을 THF (45 g) 중에 용해시키고, 용액을 교반하면서 약 0℃로 냉각시켰다. TMSCl (2.04 g, 18.7 mmol)을 첨가하고, 약 1시간 후에 페닐 염화마그네슘 (THF 중 2.0 M, 19.9 g, 38.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -20℃로 냉각시키고, 이소-프로필 염화마그네슘 (THF 중 2.0 M, 9.99 g, 20.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 약 30분 후, 반응 혼합물을 약 -20℃에서 THF (22 g) 중 무수 염화세륨 (4.75 g, 19.3 mmol)의 혼합물로 옮겼다. 약 1.5시간 후에 THF (22 g) 중 락톤 (6.73 g, 16.1 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 2 M HCl (41 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 15℃로 가온하고, 이소-프로필 아세테이트 (35 g)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 2.5% NaHCO₃ (2 x 40 g), 10% NaCl (1 x 35 g)로 세척하고, 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (44 g)를 충전하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (43 g)를 충전하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 용액을 여과하고, 여과물을 약 18 mL 부피로 농축시켰다. tert-부틸메틸 에테르 (37 g)를 첨가한 다음, 생성물 시드 결정 (10.7 mg)을 첨가하였다. 약 14시간 후, n-헵탄 (10.5 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 -5℃로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 약 -5℃에서 tert-부틸메틸 에테르 (9 g)로 세척하고, 진공 하에 약 34℃에서 약 15시간 동안 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0469]

CeCl₃ 및 iPrMgCl-LiCl을 사용한 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조



[0470]

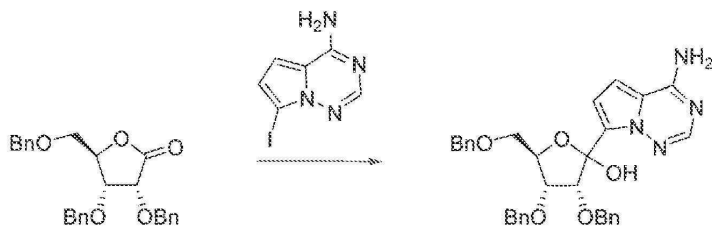
[0471]

아이오도피라졸 (5.03 g, 19.3 mmol)을 THF (45 g) 중에 용해시키고, N₂(g) 하에 용액을 교반하면서 약 0℃로 냉각시켰다. TMSCl (2.06 g, 19.0 mmol)을 첨가하고, 약 1시간 후에 페닐 염화마그네슘 (THF 중 2.0 M, 20.23 g, 38.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -20℃로 냉각시키고, 이소-프로필 염화마그네슘-염화리튬 착물 (THF 중 2.0 M, 15.37 g, 21.0 mmol)을 천천히 첨가하였다. 약 1시간 후, 반응 혼합물을 약 -20℃에서 THF (22 g) 중 염화세륨 (4.77 g, 19.4 mmol)의 혼합물로 옮겼다. 약 1시간 후에 THF (23 g) 중 락톤 (6.75 g, 16.1 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 약 1.5시간 동안 교반하였다. 2 M HCl (40 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 15℃로 가온하고, 이소-프로필 아세테이트 (35 g)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 2.5% NaHCO₃ (2 x 40 g), 10% NaCl (1 x 36 g)로 세척하고, 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (44 g)를 첨가하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 용액을 여과하고, 여과물을 약 18 mL 부피로 농축시켰다. tert-부틸메틸 에테르 (37 g)를 첨가한 다음, 생성물 시드 결정 (10.5 mg)을 첨가하였다. 약 14시간 후, n-헵탄 (11 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 -5℃로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 약 -5℃에서 tert-부틸메틸 에테르 (9 g)로 세척하고, 진공 하에 약 34℃에서 약 15시간 동안 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0472]

YCl₃을 사용한 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조

메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조



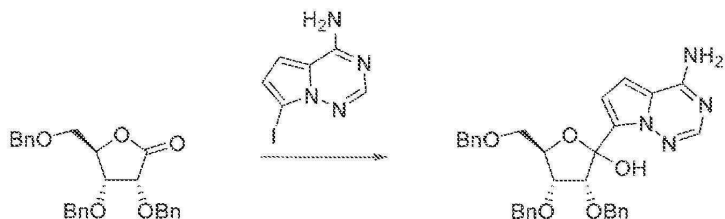
[0473]

[0474]

아이오도피라졸 (4.99 g, 19.2 mmol)을 THF (44 g) 중에 용해시키고, 용액을 교반하면서 약 0℃로 냉각시켰다. TMSCl (2.45 mL, 19.4 mmol)을 첨가하고, 약 30분 후에 페닐 염화마그네슘 (THF 중 2.0 M, 20.29 g, 39.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -20℃로 냉각시키고, 이소-프로필 염화마그네슘 (THF 중 2.0 M, 9.85 g, 20.1 mmol)을 천천히 첨가하였다. 약 30분 후, 반응 혼합물을 약 -20℃에서 THF (24 g) 중 무수 염화이트륨 (3.76 g, 19.3 mmol) 및 락톤 (6.68 g, 16.0 mmol)의 혼합물로 옮겼다. 약 2.5시간 후에 2 M HCl (30 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 15℃로 가온하고, 이소-프로필 아세테이트 (22 g)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 2.5% NaHCO₃ (2 x 40 g), 10% NaCl (1 x 35 g)로 세척하고, 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (44 g)를 충전하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (45 g)를 충전하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 용액을 여과하고, 여과물을 약 18 mL 부피로 농축시켰다. tert-부틸메틸 에테르 (37 g)를 첨가한 다음, 생성물 시드 결정 (11.5 mg)을 첨가하였다. 약 1시간 후에 n-헵탄 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 약 -5℃로 냉각시키고, 약 17시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 약 -5℃로 사전에 냉각된 tert-부틸메틸 에테르 (8 g)/n-헵탄 (2 g) 혼합물로 세척하였다. 생성된 고체를 진공 하에 약 34℃에서 약 22시간 동안 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0475]

NdCl₃을 사용한 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조



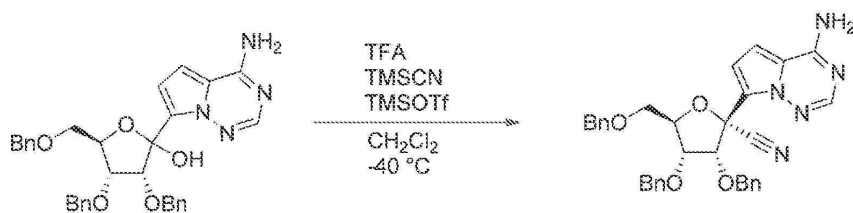
[0476]

[0477]

아이오도피라졸 (5.02 g, 19.3 mmol)을 THF (38 g) 중에 용해시키고, 용액을 N₂(g) 하에 교반하면서 약 0℃로 냉각시켰다. TMSCl (2.45 mL, 19.4 mmol)을 첨가하고, 약 1시간 후에 페닐마그네슘 클로라이드 (THF 중 2.0 M, 19.75 g, 38.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -20℃로 냉각시키고, 이소-프로필마그네슘 클로라이드 (THF 중 2.0 M, 9.40 g, 19.2 mmol)를 천천히 첨가하였다. 약 1.5시간 후에, 반응 혼합물을 약 -20℃에서 THF (22 g) 중 무수 염화네오디움 (III) (4.03 g, 16.1 mmol) 및 락톤 (6.70 g, 16.0 mmol)의 혼합물로 옮겼다. 약 1.5시간 후에 반응 혼합물을 -10℃로 가온하고, 추가로 2시간 후, 2 M HCl (36 g)을 첨가하였다. 혼합물을 약 15℃로 가온하고, 이소-프로필 아세테이트 (23 g)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 2.5% NaHCO₃ (2 x 44 g), 10% NaCl (1 x 41 g)로 세척하고, 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (44 g)를 충전하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 이소-프로필 아세테이트 (45 g)를 충전하고, 용액을 약 30 mL 부피로 농축시켰다. 용액을 여과하고, 여과물을 약 18 mL 부피로 농축시켰다. tert-부틸메틸 에테르 (37 g)를 첨가한 다음, 생성물 시드 결정 (11.9 mg)을 첨가하였다. 약 1시간 후에 n-헵탄 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 약 -5℃로 냉각시키고, 약 15시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 약 -5℃로 사전에 냉각된 tert-부틸메틸 에테르 (8 g)/n-헵탄 (11 g) 혼합물로 세척하였다. 생성된 고체를 진공 하에 약 34℃에서 약 25시간 동안 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0478]

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐트릴의 제조



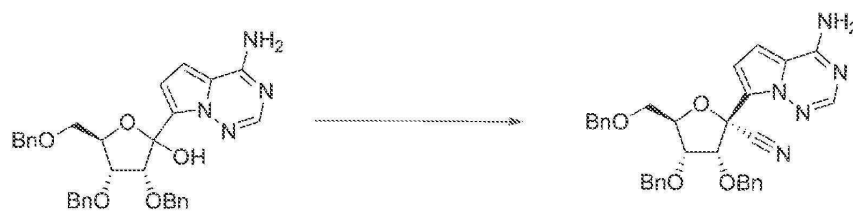
[0479]

[0480]

DCM (100 mL) 중 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올 (10.0 g, 18.1 mmol, 1.0 당량)의 사전에 냉각된 (-40℃) 용액에 트리플루오로아세트산 (6.19 g, 54.3 mmol, 3.0 당량)을 충전한 다음, 내부 온도를 약 -25℃ 미만으로 유지하면서 DCM(50 mL) 중 TMSOTf (24.1 g, 108.6 mmol, 6.0 당량) 및 TMSCN (10.8 g, 108.6 mmol, 6.0 당량)의 사전에 냉각된 (-30℃) 용액에 충전하였다. 반응 혼합물을 약 -30℃ 미만에서 10분 이상 동안 교반하고, 사전에 냉각된 (약 -10℃) 20 중량% KOH 수용액 (120 mL)에 켄칭하였다. 2상 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 유기 층을 분리하고, 10 중량% NaCl 수성 (3 X 50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 여과하고, 진공 하에 약 50 mL로 농축하고, 톨루엔 (200 mL)으로 재희석하고, 진공 하에 약 50℃에서 140 mL로 농축시켰다. 용액을 약 55℃에서 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴로 시딩하였다. 약 55℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 약 0℃에서 약 6시간에 걸쳐 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 필터 케이크를 톨루엔 (30 mL)으로 세척하였다. 고체를 진공 하에 약 50℃에서 건조시켰다.

[0481]

유동 화학을 통한 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴의 제조



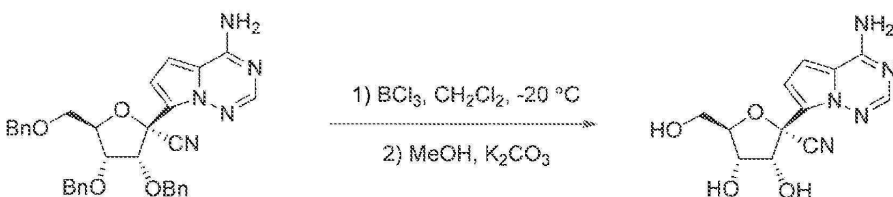
[0482]

[0483]

(3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올 (460.07 g의 DCM 중 23.0 g), TMSOTf (138.07 g의 DCM 중 55.81 g) 및 TMSCN (138.10 g의 DCM 중 25.03 g)의 용액을 약 -40℃에서 튜브 반응기 내에 순차적으로 펌핑하였다. 반응 혼합물을 20% KOH 수용액 (46.91 g KOH 및 210 g의 물)을 함유하는 빙조에서 보관되는 플라스크에 수집하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 10% KOH 수용액 (10 g KOH 및 90 mL의 물) 및 10% 염수 (2 x 100 g)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 진공 하에 약 4 부피로 농축시키고, 이소프로필 알콜을 충전하고 (162.89 g), 혼합물을 진공 하에 약 10 부피로 농축시켰다. 내용물을 약 60℃로 가온한 다음, 약 0℃로 약 6.5시간에 걸쳐 조정하고, 약 0℃에서 약 15.5시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 이소프로필 알콜 (61.79 g)로 헹군 다음, 감압 하에 약 50℃에서 밤새 건조시켜 생성물을 수득하였다.

[0484]

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴의 제조



[0485]

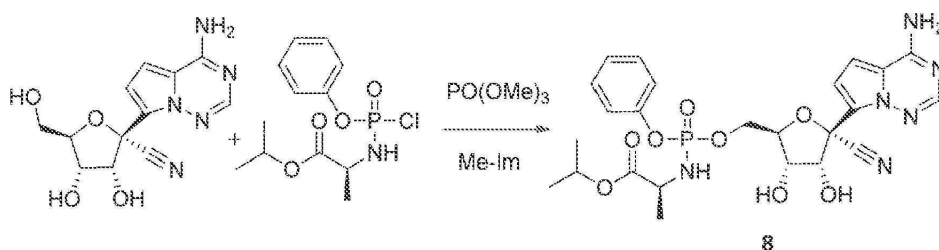
[0486]

트리벤질 시아노 뉴클레오시드 (48.8 g, 86.9 mmol, 1.0 당량)를 무수 CH₂Cl₂ (244 mL) 중에 용해시키고, 약 -20℃로 냉각시켰다. BCl₃의 용액 (CH₂Cl₂ 중 1M, 295 mL, 295 mmol, 3.4 당량)을 내부 온도를 약 -15℃ 미만으로 유지하면서 적가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 약 -20℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH (340 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 약 50℃에서 140 mL로 농축시켰다. 용액을 약 55℃에서 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴로 시딩하였다. 약 55℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 약 0℃에서 약 6시간에 걸쳐 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 필터 케이크를 톨루엔 (30 mL)으로 세척하였다. 고체를 진공 하에 약 50℃에서 건조시켰다.

1)를 내부 온도를 약 -15°C 미만으로 유지하면서 적가하였다. 생성된 용액을 약 250 ml로 증류한 다음, 약 250 ml MeOH로 다시 충전하였다. 생성된 용액을 약 250 ml로 증류한 다음, 약 250 ml MeOH로 재충전하고, 최종적으로 약 125 ml로 증류하였다. 물 (125 ml)에 이어서 K_2CO_3 용액 (물 중 20 중량%, 125 ml)을 첨가하였다. pH를 점검하고, ~3인 것으로 관찰되었다. K_2CO_3 용액 (물 중 20 중량%, 50 ml)을 첨가하고, pH는 ~8인 것으로 관찰되었다. 생성된 슬러리를 밤새 교반한 다음, 물 (50 ml) 및 MeOH (50 ml)로 여과하고, 세척하였다. 습윤 생성물 케이크를 약 40°C 에서 밤새 건조시켰다.

[0487] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H).

[0488] 실시예 11. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)-포스포릴아미노)프로파노에이트 (화합물 8)



[0489]

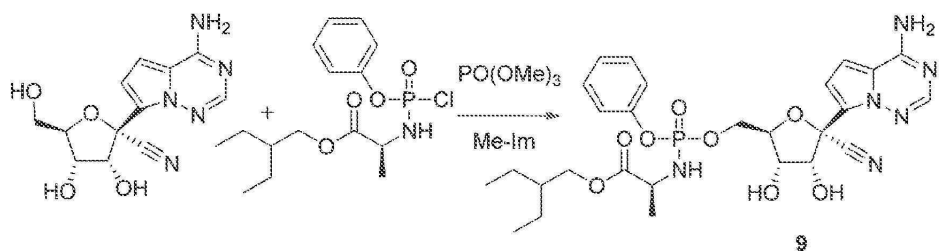
[0490] 뉴클레오사이드 1 (45mg, 0.15mmol)을 무수 트리메틸 포스페이트 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 용액을 약 0°C 에서 N_2 (g) 하에 교반하였다. 메틸 이미다졸 (36 μL , 0.45 mmol)을 용액에 첨가하였다. 클로로포스포르아미데이트 C (69 mg, 0.225 mmol)를 무수 THF (0.25 mL) 중에 용해시키고, 뉴클레오사이드 혼합물에 적가하였다. LCMS에 의해 반응을 완결했을 때, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액, 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-5% MeOH로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피하는 것에 이어서 정제용 HPLC에 의해 생성물을 수득하였다.

[0491] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.31-6.97 (m, 7H), 4.94 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.43 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 1.30-1.18 (m, 9H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.8. LCMS m/z 561.0 [M+H], 559.0 [M-H].

[0492] 실시예 12. (2S)-2-에틸부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트 (화합물 9)

[0493] 화합물 9는 하기 기재된 여러 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0494] 절차 1



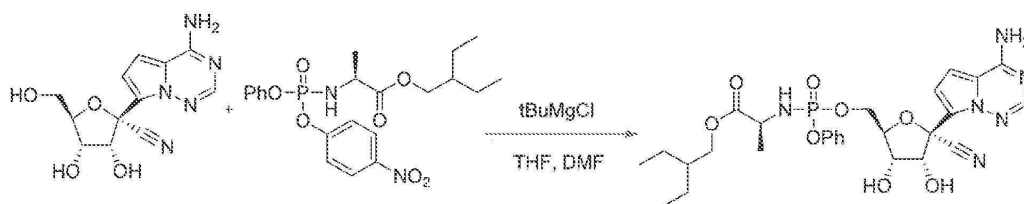
[0495]

[0496] 화합물 1 및 클로리데이트 B를 화합물 8의 제조와 동일한 방법에 따라 제조하였다

[0497] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 6.92-6.89 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.50-3.80

(m, 7H), 1.45-1.24 (m, 8H), 0.95-0.84 (m, 6H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.7. LCMS m/z 603.1 [M+H] $^+$, 601.0 [M-H] $^-$.

[0498] 절차 2



[0499]

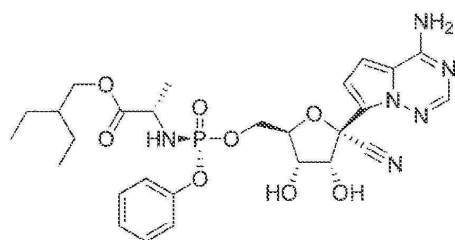
[0500] (2S)-2-에틸부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸)아미노) 프로파노에이트. (2S)-2-에틸부틸 2-((((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트 (1.08 g, 2.4 mmol)를 무수 DMF (9 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐리 (350 mg, 1.2 mmol)을 반응 혼합물에 1 부분으로 첨가하였다. 이어서, THF 중 t-부틸마그네슘 클로라이드의 용액 (1M, 1.8 mL, 1.8 mmol)을 약 10분에 걸쳐 반응물에 적가하였다. 반응물을 약 2시간 동안 교반하였으며, 이 시점에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (3 x 15 mL)에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액 (15 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 (2S)-2-에틸부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸)아미노) 프로파노에이트 (311 mg, 43%, 인에서 1:0.4 부분입체이성질체 혼합물)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0501] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.05 - 3.80 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 7H), 0.85 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.71, 3.65. LCMS m/z 603.1 [M+H], 600.9 [M-H]. HPLC (2-98% MeCN- H_2O 구배, 0.1% TFA 개질제 함유, 8.5분에 걸침, 1.5mL/분, 칼럼: 페노메넥스 키네텍스 C18, 2.6 μm 100 Å, 4.6 x 100 mm) t_R = 5.544분, 5.601분

[0502] (S) 및 (R) 부분입체이성질체의 분리

[0503] (2S)-2-에틸부틸 2-((((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드로 시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트를 아세토니트릴 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 룩스 셀룰로스-2 키랄 칼럼 상에 로딩하고, 아세토니트릴 중에서 평형화하고, 등용매 아세토니트릴/메탄올 (95:5 vol/vol)로 용리시켰다. 제1 용리 부분입체이성질체는 17.4분의 체류 시간을 가졌고, 제2 용리 부분입체이성질체는 25.0분의 체류 시간을 가졌다.

[0504] 제1 용리 부분입체이성질체는 (S)-2-에틸부틸 2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트였다:

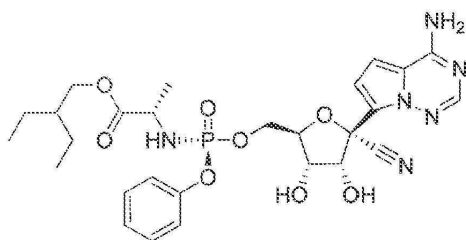


[0505]

[0506] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (br t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 –

7.13 (m, 3H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 1.48 (sep, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.34 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ 3.71 (s). HPLC (2-98% MeCN-H₂O 구배, 0.1% TFA 개질제 함유, 8.5분에 걸침, 1.5mL/분, 칼럼: 페노메넥스 키네틱스 C18, 2.6 μm 100 Å, 4.6 x 100 mm) t_R = 5.585분.

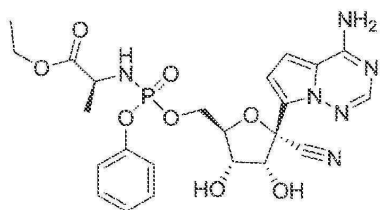
[0507] 제2 용리 부분입체이성질체는 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트였다:



[0508]

[0509] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 1.47 (sep, J = 6.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 7H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ 3.73 (s). HPLC (2-98% MeCN-H₂O 구배, 0.1% TFA 개질제 함유, 8.5분에 걸침, 1.5mL/분, 칼럼: 페노메넥스 키네틱스 C18, 2.6 μm 100 Å, 4.6 x 100 mm) t_R = 5.629분.

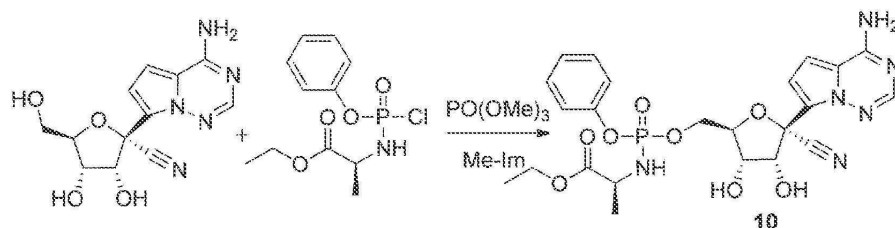
[0510] 실시예 13. (2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (화합물 10)



[0511]

[0512] (2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0513] 절차 1. 클로리데이트 A를 통한 제조

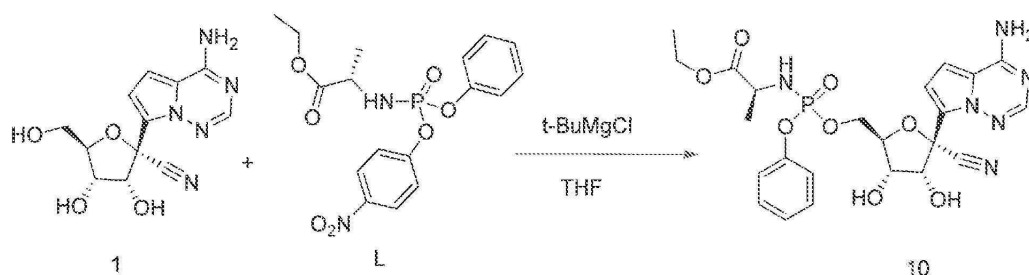


[0514]

[0515] 화합물 1 및 클로리데이트 A를 화합물 8의 제조와 동일한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0516] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.32-6.97 (m, 7H), 4.78 (m, 1H), 4.43-4.08 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 6H). ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃OD) δ 3.7. LCMS m/z 547.0 [M+H], 545.0 [M-H].

[0517] 절차 2. 니트로-벤젠 화합물 L을 통한 제조

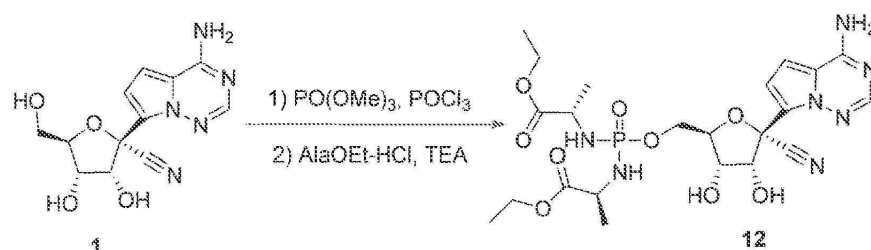


[0518]

[0519] 화합물 1 (50 mg, 0.17 mmol)을 NMP-THF (1:1 mL) 중에 용해시키고, 빙조로 냉각시켰다. 이어서, tBuMgCl (0.257 mL, 0.257 mmol)을 약 5분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 약 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF (2 mL) 중 화합물 L (US20120009147에 따라 제조됨, 74.6 mg, 0.189 mmol)의 용액을 첨가하였다. 약 30분 후, 반응 혼합물을 HPLC (물 중 아세토니트릴 10에서 80%)에 의해 정제하여 화합물 29를 황색 고체로서 수득하였다. 고체를 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 (MeOH 0에서 20% DCM)에 의해 정제하여 화합물 29를 수득하였다.

[0520] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 6.87 - 6.72 (m, 2H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.20 (dddd, J = 9.7, 7.9, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.72 (ddq, J = 14.3, 9.3, 7.1 Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 5H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.73, 3.68. MS m/z = 547 ($M+1$) $^+$.

[0521] 실시예 15. (2S,2'S)-디에틸 2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)비스(아잔디일) 디프로파노에이트 (화합물 12)



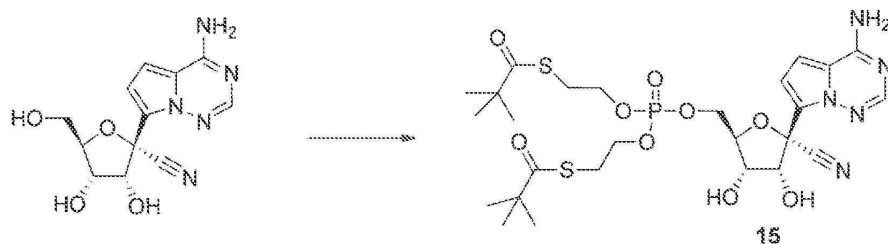
[0522]

[0523] 뉴클레오시드 1 (14.6 mg, 0.05 mmol)을 무수 트리메틸 포스페이트 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 교반하였다. POCl_3 (9.2 μL , 0.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 60분 동안 교반하였다. 알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (61 mg, 0.4 mmol)에 이어서 Et_3N (70 μL , 0.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 15분 동안 교반한 다음, 추가의 Et_3N (70 μL , 0.5 mmol)을 첨가하여 9-10의 pH 용액을 수득하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 용액에 이어서 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (C18 칼럼)로 처리하여 생성물 12를 수득하였다.

[0524] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 7H), 3.83 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 12H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 13.8. LCMS m/z 570.0 [$M+H$], 568.0 [$M-H$].

[0525] 실시예 18. S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)비스(옥시)비스(에탄-2,1-디일) 비스(2,2-디메틸프로판티오에이트)

(화합물 15)



[0526]

[0527]

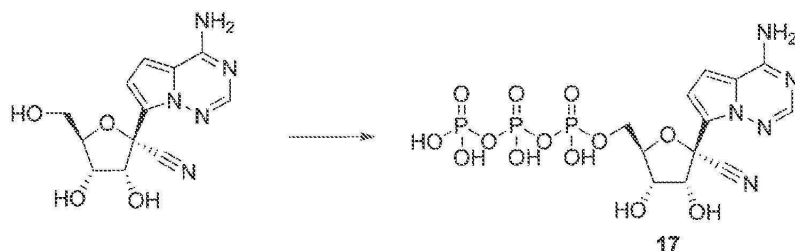
뉴클레오시드 1 (0.028 g, 0.096 mmol)을 트리메틸포스페이트 (1 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 $N_2(g)$ 하에 교반한 다음, 1H-테트라졸 (0.021 g, 0.29 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 $0^\circ C$ 로 냉각시키고, 포스판 (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 문헌 [14; 3-5; 1995; 763 - 766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et al.) (87 mg, 0.192 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 30% 과산화수소 (0.120 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 포화 수성 티오황산나트륨 (1 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 처리하여 표제 생성물 15를 분리시켰다.

[0528]

1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.24 (s, 9H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3CN) δ -1.85 (s). LCMS m/z 661 [M+H].

[0529]

실시예 20. ((2R, 3S , 4R, 5R)-5-(4-아미노피콜로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸 테트라히드로젠 트리포스페이트 (화합물 17)



[0530]

[0531]

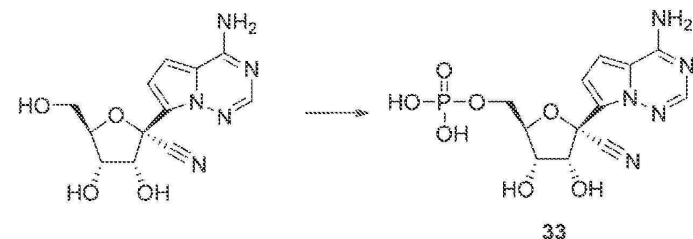
화합물 1로부터 화합물 17을 사전에 기재된 (W02012012776) 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 생성물을 나트륨 염으로서 분리시켰다.

[0532]

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.76 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O) δ -5.4 (d, 1P), -10.8 (d, 1P), -21.1 (t, 1P). LCMS m/z 530 [M-H], 531.9 [M+H] Tr = 0.22분. HPLC 이온 교환 Tr=9.95분.

[0533]

실시예 20-a. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸 포스페이트 (화합물 33)



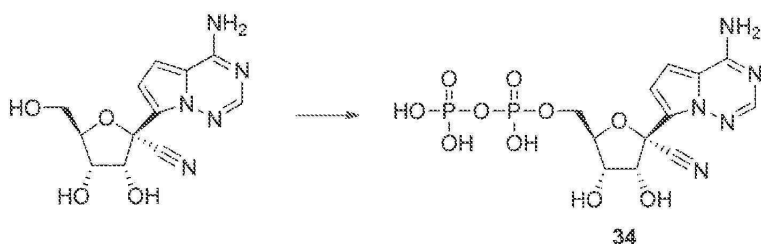
[0534]

[0535] 약 0.05 mmol의 화합물 1 및 약 0.5 mL의 트리메틸포스페이트의 혼합물을 약 1 내지 약 48시간 동안 용기에 밀봉하였다. 혼합물을 약 -10 내지 약 10℃로 냉각시키고, 약 0.075 mmol의 옥시염화인을 첨가하였다. 약 1 내지 약 24시간 후, 반응물을 약 0.5 mL의 1M 테트라에틸암모늄 비카르보네이트로 토크닝하고, 목적 분획을 음이온 교환 크로마토그래피에 의해 단리시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0536] 화합물 33을 사전에 기재된 (W02011150288) 바와 같이 화합물 1로부터 비스-트리에틸암모늄 염으로서 제조하였다.

[0537] ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.82 (s, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 6H), 1.20 - 1.10 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 2.33. MS m/z 371.

[0538] 실시예 20-b. ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메틸 트리히드로젠 디포스페이트 (화합물 34)

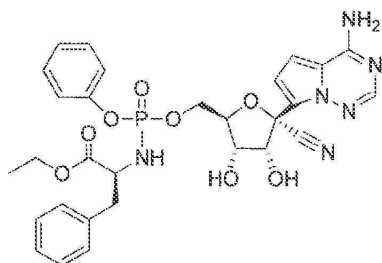


[0539] 화합물 34를 사전에 기재된 (W02002057425) 바와 같이 화합물 1로부터 트리-리튬 염으로서 제조하였다.

[0540]

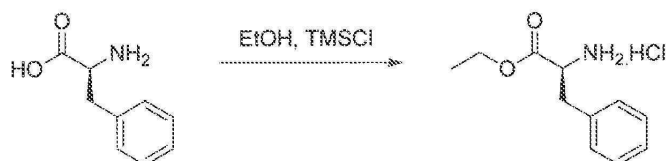
[0541] ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ -5.34 (d), -9.75 (d). MS m/z 451.

[0542] 실시예 24. (2S)-에틸 2-((((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트 (21)



[0543] (2S)-에틸 2-((((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0545] (S)-에틸 2-아미노-3-페닐프로파노에이트 히드로클로라이드의 제조.



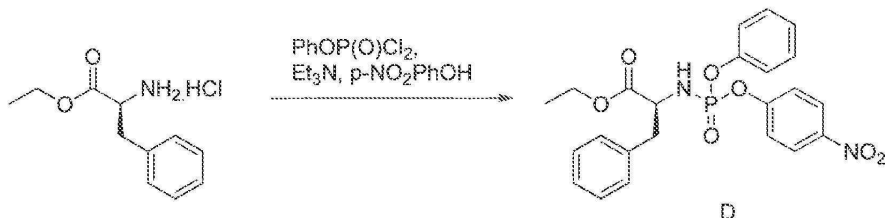
[0546]

[0547] L-페닐알라닌 (5 g, 30 mmol)을 EtOH (30 mL)에 녹였다. TMSCl (6.915 mL, 54 mmol)을 실온에서 반응물에 첨가하였다. 반응 용기에 환류 응축기를 장착하고, 반응물을 80℃ 조에 두었다. 반응물을 밤새 교반하였다. 다음 날 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 Et₂O에 녹였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 단리시키고, 추가로 Et₂O로 세척하였다. 세척된 고체를 고진공 하에 두어 실시예 (S)-에틸

2-아미노-3-페닐프로파노에이트 히드로클로라이드를 수득하였다.

[0548] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 3H), 7.30 (m, 5H), 4.24 (ABX, JAX = 7.8 Hz, JBX = 6.2 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.17, 3.05 (ABX, JAB = -14 Hz, JBX = 5.8 Hz, JAX = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0549] (2S)-에틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트 (화합물 D)의 제조

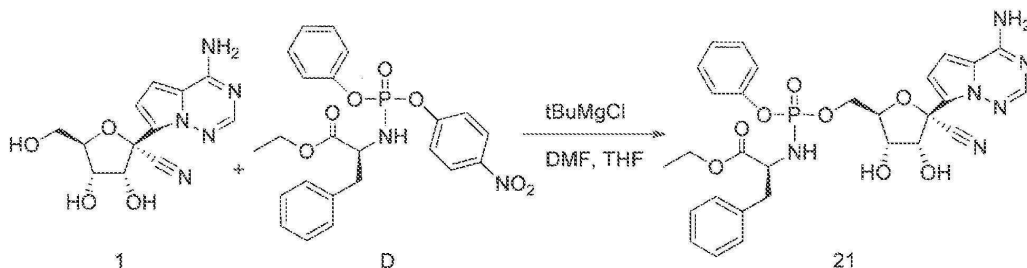


[0550]

[0551] (S)-에틸 2-아미노-3-페닐프로파노에이트 히드로클로라이드 (1.01 g, 4.41 mmol)를 DCM (50 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 약 0°C로 냉각시키고, PhOP(O)Cl_2 (0.656 mL, 4.41 mmol)를 첨가한 다음, Et_3N (1.62 mL, 11.5 mmol)을 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 80분의 기간에 걸쳐 교반하였다. $\text{p-NO}_2\text{PhOH}$ (0.583 g, 4.19 mmol)에 이어서 추가의 Et_3N (0.3 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 이것을 Et_2O 로 희석하고, 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 화합물 D를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (25 g 건조 로드 카트리지, 120 g 칼럼; 용리액: 100% 헥산에서 헥산 중 55% EtOAc 로 램핑)를 통해 분리시켰다.

[0552] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.09–7.25 (m, 10H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.14 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ -1.479 (s), -1.719 (s). MS m/z = 471.01 [M+1].

[0553] (2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트 (화합물 21)의 제조



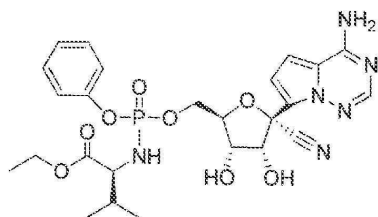
[0554]

[0555] 화합물 1 (0.030 g, 0.103 mmol)을 DMF (1 mL) 중에 용해시킨 다음, THF (0.5 mL)를 첨가하였다. $t\text{-BuMgCl}$ (1M/THF, 154.5 μL , 0.154 μmol)을 격렬한 교반 하에 적가 방식으로 반응물에 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 화합물 D (0.058 g, 0.124 mmol)의 용액을 실온에서 적가 방식으로 반응물에 첨가하였다. 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 50% 전환으로 진행되었을 때, 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 빙초산 (70 μL)으로 켄칭하였다. 반응물을 농축시키고, 화합물 21을 역상 HPLC에 의해 잔류물로부터 분리시켰다.

[0556] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (brs, 2H), 7.09–7.30 (m, 8H), 7.01, (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78–4.01 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.04 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3.69 (s), 3.34 (s). MS m/z = 623.0 [M+H].

[0557] 실시예 25. (2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디

히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-메틸부타노에이트 (22)



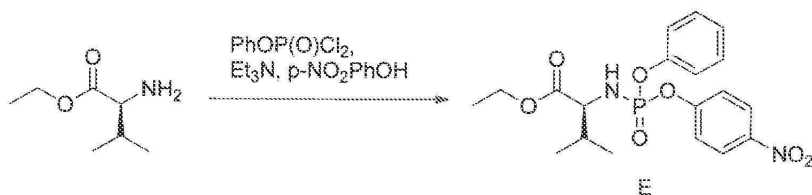
[0558]

[0559]

(2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-메틸부타노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0560]

(2S)-에틸 3-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노) 부타노에이트 (화합물 E)의 제조



[0561]

[0562]

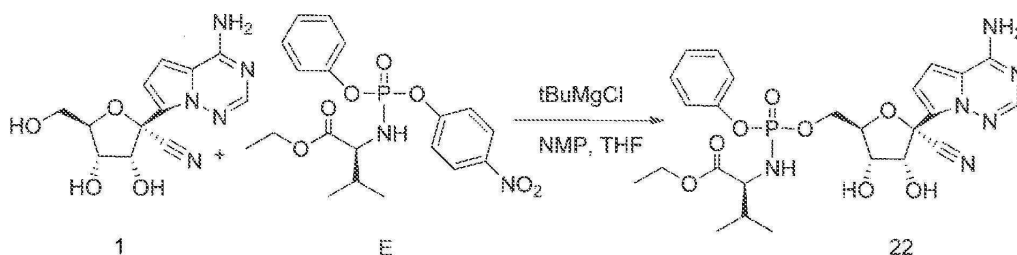
(S)-에틸 2-아미노-3-메틸부타노에이트 (0.351 g, 1.932 mmol)를 DCM (17 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 빙조에서 냉각시키고, PhOP(O)Cl₂ (0.287 mL, 1.932 mmol)를 첨가한 다음, Et₃N (1.62 mL, 11.4 mmol)을 약 5분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간의 기간 걸쳐 교반하였다. p-NO₂PhOH (0.255 g, 1.836 mmol)를 첨가하고, 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결되면, 혼합물을 Et₂O로 희석하고, 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 화합물 E를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (12 g 건조 로드 카트리지, 80 g 칼럼; 용리액: 100% 헥산에서 헥산 중 55% EtOAc로 램핑)에 의해 분리시켰다.

[0563]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 6.60 (quart, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.11 (m, 3H), 0.79 (m, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ -0.342 (s), -0.578 (s). MS m/z = 422.9 [M+H].

[0564]

(2S)-에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-메틸부타노에이트 (화합물 22)의 제조



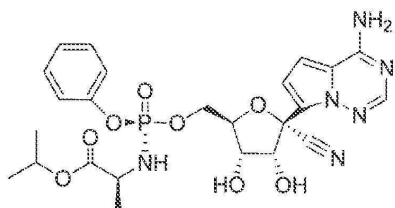
[0565]

[0566]

화합물 1 (0.040 g, 0.137 mmol)을 NMP (1.5 mL) 중에 용해시킨 다음, THF (0.25 mL)를 첨가하였다. 이 용액을 빙조에서 냉각시키고, t-BuMgCl (1M/THF, 425.7 μL, 0.426 μmol)을 격렬한 교반 하에 적가 방식으로 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 생성된 백색 슬러리를 실온에서 약 15분 동안 교반하였다. THF (0.5 mL) 중 화합물 E (0.081 g, 0.192 mmol)의 용액을 실온에서 적가 방식으로 반응물에 첨가하였다. 반응 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응을 50% 전환으로 진행되었을 때, 반응물을 빙조에서 냉각시키고, 빙초산 (70 μL)으로 킨하였다. 반응물을 농축시키고, 화합물 22를 역상 HPLC에 의해 잔류물로부터 분정하였다. 반순수 물질을 추가로 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (12 g 건조 로드 카트리지, 40 g 칼럼; 용리액: 100% EtOAc에서 EtOAc 중 10% MeOH로 램핑)에 의해 정제하여 화합물 22를 수득하였다.

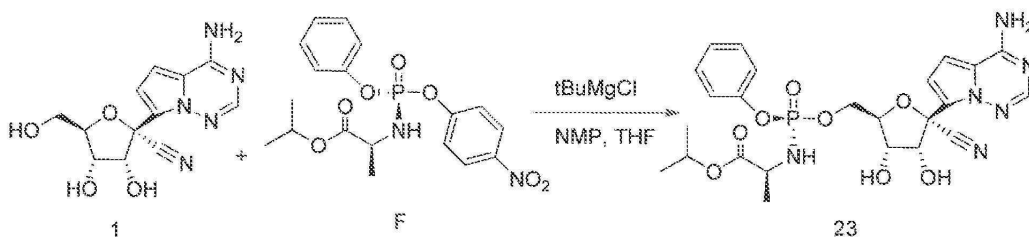
[0567] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.90 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 5.87 (quart. J = 11.2 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.93-4.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.09-1.16 (m, 3H), 0.70-0.83 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 4.59 (s), 4.47 (s). MS m/z = 575.02 [M+H].

[0568] 실시예 26. (S)-이소프로필 2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (23)



[0569]

[0570] (S)-이소프로필 2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)아미노)프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.



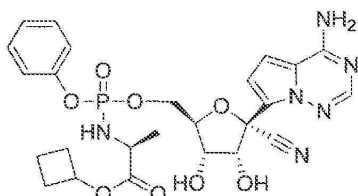
[0571]

[0572] 화합물 1 (60.0 mg, 206 μmol)을 NMP (0.28 mL) 중에 용해시켰다. THF (0.2 mL)를 아르곤 분위기 하에 실온에서 첨가한 다음, tert-부틸 염화마그네슘 (테트라히드로푸란 중 1.0M 용액, 0.309 mL)를 첨가하였다. 20분 후, THF (0.2 mL) 중 화합물 F (문헌 [Cho, A. et al. J. Med. Chem. 2014, 57, 1812-1825.]에 따라 제조됨, 81 mg, 206 μmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 50 $^{\circ}\text{C}$ 로 가온하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 정제용 HPLC (페노믹스 시너지 4u 히드로-RR 80Å 150 x 30 mm 칼럼, 5-100% 아세토니트릴/물 구배)에 의해 직접 정제하여 화합물 23을 수득하였다.

[0573] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.92 (칠중선, J = 6.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 2H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 1.18 (dd, J = 6.3, 4.8 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.72 (s). LC/MS: t_R = 1.39분, MS m/z = 561.11 [M+H]; LC 시스템: 썬모 액셀라 1250 UHPLC; MS 시스템: 썬모 LCQ 플리트; 칼럼: 키네텍스 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% 아세트산 함유 ACN, 0.1% 아세트산 함유 물; 구배: 2 μ l/분에서 0분-2.0분 2-100% ACN, 2.0분-3.05분 100% ACN, 3.05분-3.2분 100%-2% ACN, 3.2분-3.5분 2% ACN.

[0574] HPLC: t_R = 2.523분; HPLC 시스템: 애질런트 1100 시리즈.; 칼럼: 제미니 5 μ C18 110A, 50 x 4.6 mm; 용매: 0.1% TFA 함유 ACN, 0.1% TFA 함유 물; 구배: 2 mL/분에서 0분-5.0분 2-98% ACN, 5.0분-6.0분 98% ACN.

[0575] 실시예 27. (2S)-시클로부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (24)



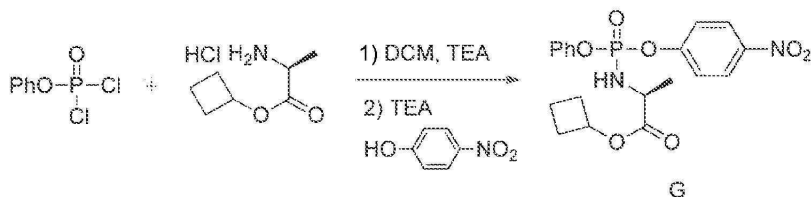
[0576]

[0577]

(2S)-시클로부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0578]

(2S)-시클로부틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (화합물 G)의 제조



[0579]

[0580]

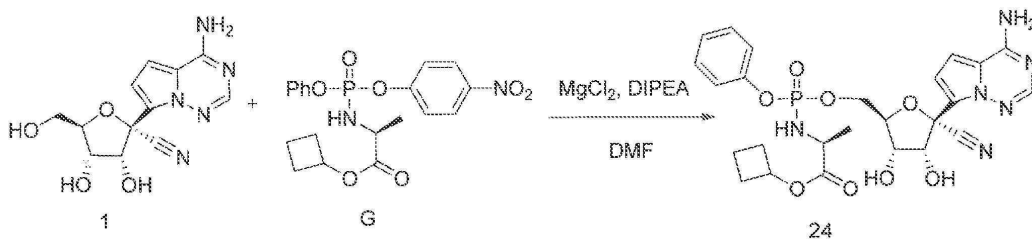
페닐 디클로로포스페이트 (1.49 mL, 10 mmol)를 무수 DCM 10 mL 중에 용해시키고, 빙조에서 분위기 질소 하에 교반하였다. L-알라닌 이소부틸 에스테르 히드로클로라이드 (0.9 g, 5 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (765 μ L, 5.5 mmol)을 적가하였다. 반응물을 약 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트리에틸아민 (765 μ L, 5.5 mmol)을 적가하고, 반응물을 약 45분 동안 교반하였다. p-니트로페놀 (1.25g, 9mmol)을 1 부분으로 첨가하고, 약 30분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (765 μ L, 5.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 p-니트로페놀 (1.25g, 9 mmol) 및 트리에틸아민 (765 μ L, 5.5mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가로 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 5% 수성 시트르산 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (핵산 중 0-20-50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 G를 수득하였다.

[0581]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 - 8.23 (m, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.32 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ -1.36, -1.59. MS m/z = 420.9 [M+H].

[0582]

(2S)-시클로부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (화합물 24)의 제조



[0583]

[0584]

화합물 1 (58 mg, 0.2 mmol)을 무수 DMF 2 mL 중 화합물 G (101 mg, 0.24 mmol)와 혼합하였다. 염화마그네슘 (42 mg, 0.44 mmol)을 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 50 $^{\circ}$ C로 가열하였다. DIPEA (87 μ L, 0.5 mmol)를 첨가하고, 반응물을 약 50 $^{\circ}$ C에서 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 5% 수성 시트르산 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (DCM 중 0-2-5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 24를 수득하였다.

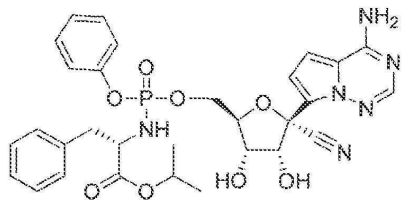
[0585]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.85 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81

(m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, cd_3od) δ 3.70, 3.65. MS m/z = 573.0 [M+H].

[0586]

실시예 28. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트 (25)



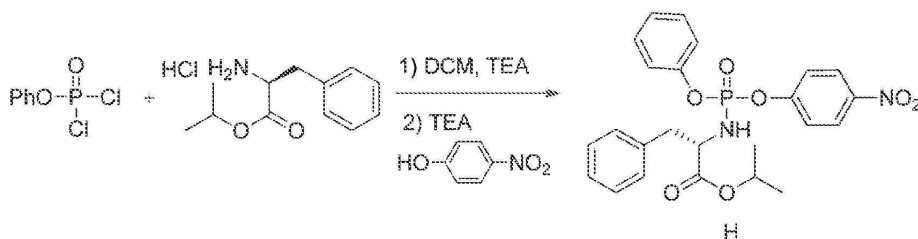
[0587]

[0588]

(2S)-이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0589]

(2S)-이소프로필 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트 (화합물 H)의 제조



[0590]

[0591]

페닐 디클로로포스페이트 (718 μL , 4.8 mmol)를 무수 DCM 10 mL 중에 용해시키고, 빙조에서 질소 분위기 하에 교반하였다. L-페닐알라닌 이소프로필 에스테르 히드로클로라이드 (1 g, 4.1 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 추가의 무수 DCM 10 mL를 첨가하였다. 트리에틸아민 (736 μL , 5.3 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 트리에틸아민 (736 μL , 5.3 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 트리에틸아민 (736 μL , 5.3 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 약 15분 동안 교반하였다. 이어서, p-니트로페놀 (600 mg, 4.32 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 약 2시간 동안 교반하였다. 추가의 p-니트로페놀 (50 mg) 및 트리에틸아민 (736 μL , 5.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다.

[0592]

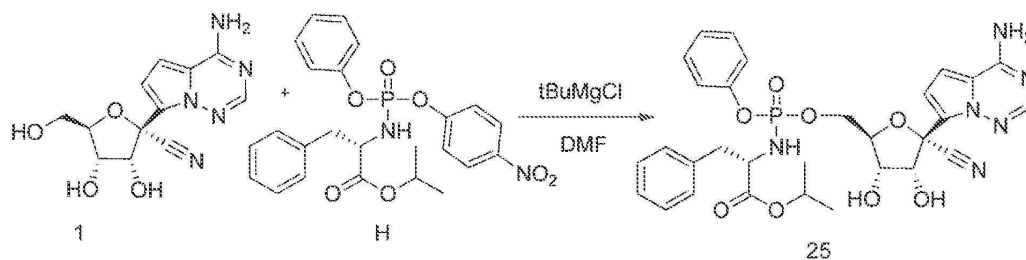
이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, EtOAc으로 희석하고, 5% 수성 시트르산 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (헥산 중 0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 H를 수득하였다.

[0593]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 2H), 7.38 - 7.13 (m, 10H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, cdCl_3) δ -2.96, -2.98. MS m/z = 485.0 [M+H].

[0594]

(2S)-이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-3-페닐프로파노에이트 (화합물 25)의 제조



[0595]

[0596]

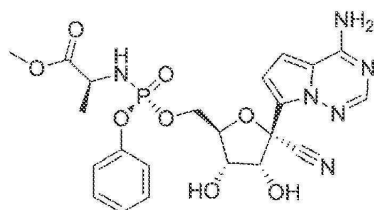
화합물 1 (58 mg, 0.2 mmol) 및 화합물 H (116 mg, 0.24 mmol)를 혼합하고, 무수 DMF 2 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하였다. THF 중 1M tBuMgCl (300 μ L, 0.3 mmol)을 3분에 걸쳐 적가한 다음, 반응 혼합물을 약 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 수성 시트르산 용액, 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 25를 수득하였다.

[0597]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (m, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 8H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.14 (m, 3H), 1.06 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.63, 3.25. MS m/z = 637.0 [M+H].

[0598]

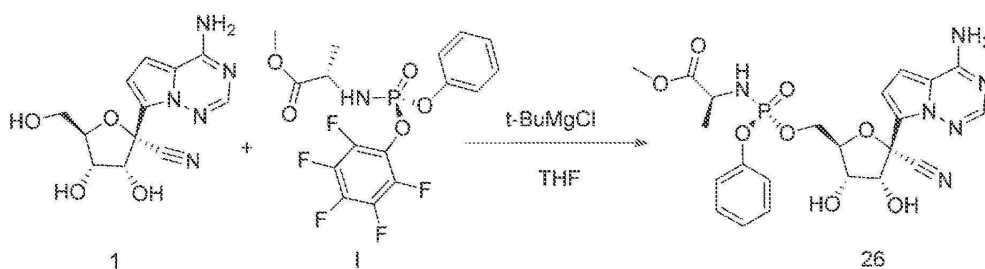
실시예 29. (S)-메틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (26)



[0599]

[0600]

(S)-메틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.



[0601]

[0602]

화합물 1 (100 mg, 0.34 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 빙수조로 냉각시켰다. 이어서, 1M t-BuMgCl (0.52 mL, 0.77 mmol)을 천천히 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF (2 mL) 중 화합물 I (WO 2012142085에 따라 제조됨, 219 mg, 0.52 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 빙수조로 냉각시키고, 수성 NaHCO_3 (2 mL)으로 세척하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH 0에서 20%) 및 정제용 HPLC (물 중 아세트니트릴 10에서 80%)에 의해 정제하여 화합물 26을 수득하였다.

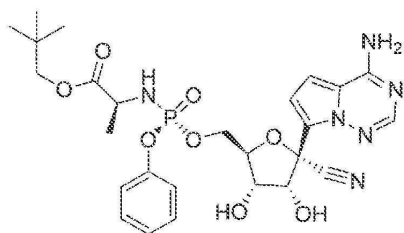
[0603]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 4.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (ddq, J = 10.8, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H),

4.18 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (dq, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 3H). MS m/z = 533 (M+1)⁺.

[0604]

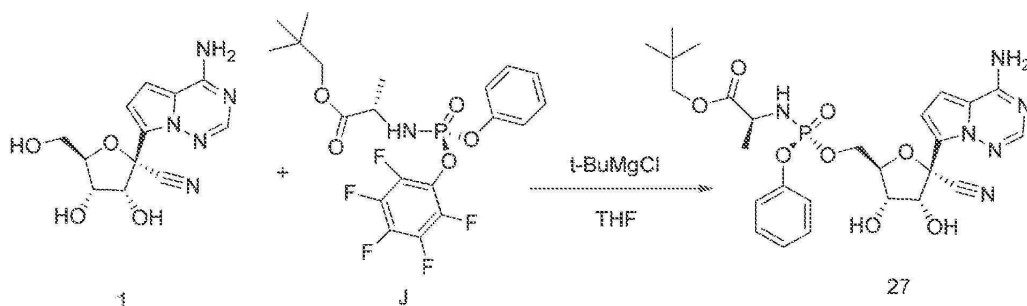
실시예 30. (S)-네오펜틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (27)



[0605]

[0606]

(S)-네오펜틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.



[0607]

[0608]

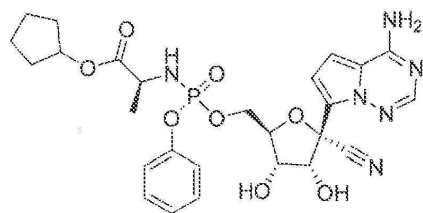
화합물 1 (100 mg, 0.34 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 빙수조로 냉각시켰다. 이어서, 1M t-BuMgCl (0.52 mL, 0.77 mmol)을 천천히 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 J (WO2012075140에 따라 제조됨, 248 mg, 0.52 mmol)를 약 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 빙수조로 냉각시키고, 수성 NaHCO₃ (2 mL)로 처리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH 0에서 20%) 및 정제용 HPLC (물 중 아세토니트릴 10에서 80%)에 의해 정제하여 화합물 27을 수득하였다.

[0609]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (tdd, J = 10.0, 4.9, 2.5 Hz, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (dq, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H). MS m/z = 589 (M+1)⁺.

[0610]

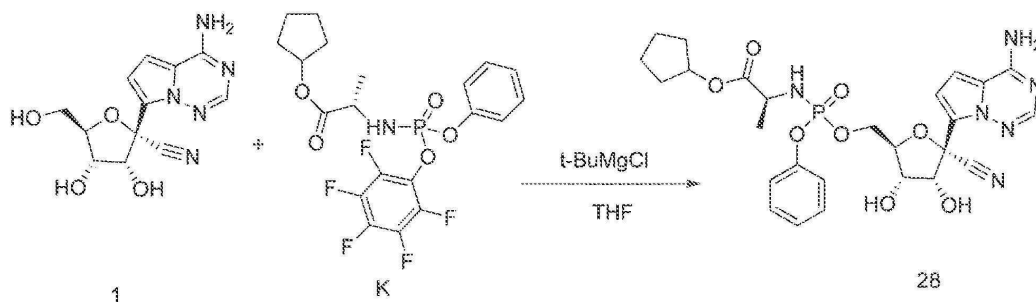
실시예 31. (2S)-시클로펜틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (28)



[0611]

[0612]

(2S)-시클로펜틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

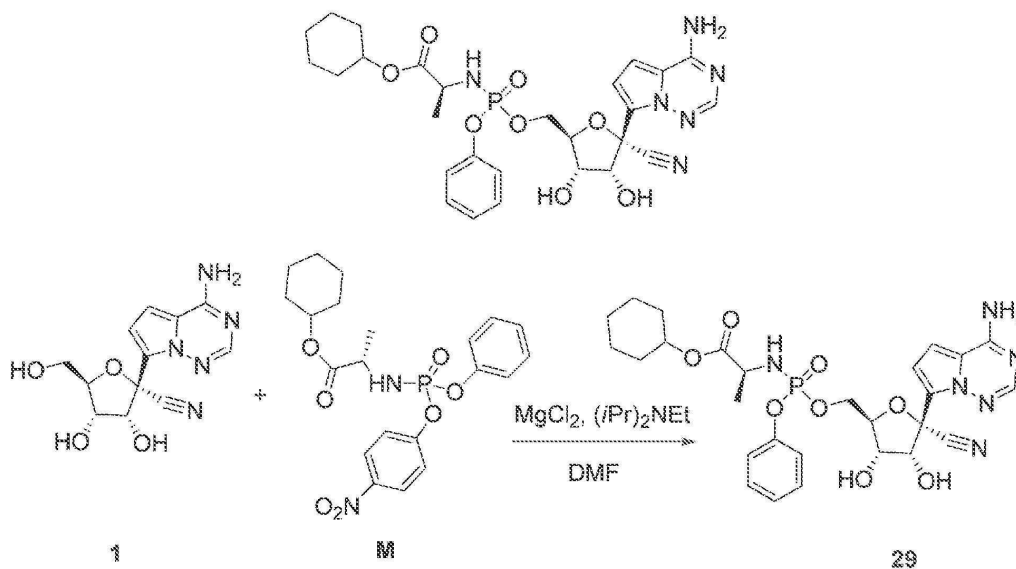


[0613]

[0614] 화합물 1 (100 mg, 0.34 mmol)을 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 빙수조로 냉각시켰다. 이어서, 1M t-BuMgCl (0.52 mL, 0.77 mmol)을 천천히 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF (2 mL) 중 화합물 K (WO2012075140에 따라 제조됨, 247 mg, 0.52 mmol)을 약 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 약 24시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 빙수조로 냉각시키고, 수성 NaHCO₃ (2mL)로 처리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH 0에서 20%) 및 정제용 HPLC (물 중 아세토니트릴 10에서 80%)에 의해 정제하여 실시예 28을 수득하였다.

[0615] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (tdd, J = 7.6, 2.1, 1.1 Hz, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, J = 10.6, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.78 (dq, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 1.81 (dtd, J = 12.5, 5.9, 2.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.49 (m, 6H), 1.21 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H). MS m/z = 587 (M+1)⁺.

[0616] 실시예 32. (2S)-시클로헥실 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노 프로파노에이트 (29)



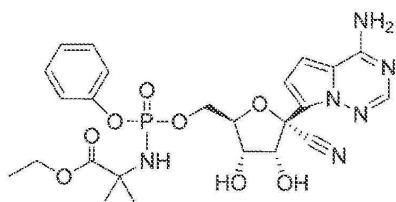
[0617]

[0618] DMF (1 mL) 중 화합물 1 (50 mg, 0.343 mmol), 화합물 M (US20130143835에 따라 제조됨, 93 mg, 0.209 mmol), 및 MgCl₂ (24.5 mg, 0.257 mmol)의 혼합물에 디이소프로필에틸아민 (0.075 mL, 0.43 mmol)을 약 0°C에서 약 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 약 50°C에서 약 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수조로 냉각시키고, 1M 시트르산 (0.5 mL)으로 처리하고, 정제용 HPLC (물 중 0에서 70% ACN)로 직접 정제하여 화합물 29를 수득하였다.

[0619] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, J = 10.8, 5.7, 3.7 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m,

1H), 1.46 - 1.24 (m, 5H), 1.24 (s, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ 3.75. MS m/z = 601 (M+1)⁺.

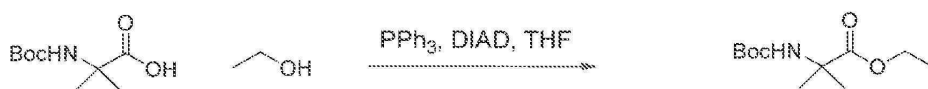
[0620] 실시예 33. 에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-메틸프로파노에이트 (30)



[0621]

[0622] 에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-메틸프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0623] 에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로파노에이트의 제조

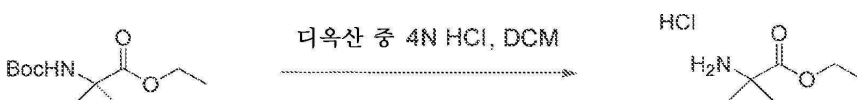


[0624]

[0625] 트리페닐포스핀 (6.18 g, 25.00 mmol)을 THF (30mL)에 녹였다. 다음에, DIAD (4.92 mL, 25.00 mmol)을 충전하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판산 (5.08 g, 25.00 mmol)을 용해시키고, 반응 혼합물에 첨가한 다음, 에탄올 (2.19 mL, 37.49 mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하도록 하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 1:1 Et₂O:헥산 (120 mL)에 녹였다. 고체 트리페닐포스핀 옥시드를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 최소량의 CH₂Cl₂에 녹이고, 실리카 겔 크로마토그래피 0-50% EtOAc/Hex에 의해 정제하여 에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로파노에이트를 수득하였다.

[0626] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0627] 에틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 히드로클로라이드의 제조

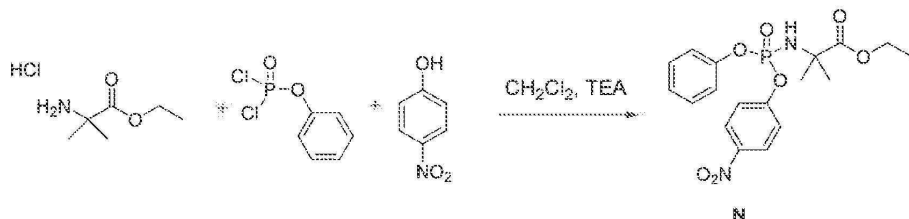


[0628]

[0629] 에틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로파노에이트 (2.71 g, 11.72 mmol)을 CH₂Cl₂ (25 mL)에 녹이고, 디옥산 중 4N HCl (25 mmol)을 천천히 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 1시간째에, 반응은 TLC에 의해 완결된 것으로 결정되었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 Et₂O로 2회 공증발시킨 다음, 고진공 하에 두어 에틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 히드로클로라이드를 수득하였다.

[0630] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0631] 에틸 2-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (화합물 N)의 제조

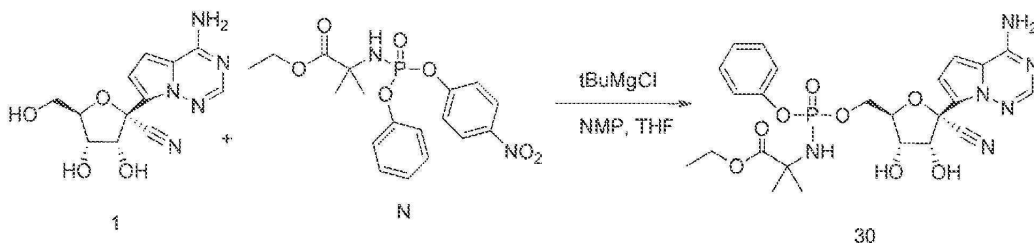


[0632]

[0633] 페닐 디클로로포스페이트 (0.97mL, 6.50mmol) 및 에틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 히드로클로라이드 (1.09 g, 6.50 mmol)를 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹였다. 반응 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, TEA (1.75 mL, 12.45 mmol)를 천천히 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하도록 하였다. 약 2시간 후, 아미노산의 첨가는 ³¹P NMR에 의해 완결된 것으로 결정되었다. p-니트로페놀 (0.860 g, 6.17 mmol)을 충전한 다음, TEA (0.87 g, 7.69 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하도록 하였다. 약 2시간 후, 반응은 LCMS에 의해 완결된 것으로 결정되었다. 반응물을 Et₂O로 희석하고, TEA·HCl 염을 여과하였다. 조 물질을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 화합물 N을 수득하였다.

[0634] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 - 8.21 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.09 (m, 3H), 6.57 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ -2.87. LC/MS: t_R = 1.65분, MS m/z = 408.97 [M+1]; LC 시스템: 써모 액셀라 1250 UHPLC; MS 시스템: 써모 LCQ 플리트; 칼럼: 키네틱스 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm; 용매: 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴, 0.1% 포름산 함유 물; 구배: 1.8mL/분에서 0분-2.4분 2-100% ACN, 2.4분-2.80분 100% ACN, 2.8분-2.85분 100%-2% ACN, 2.85분-3.0분 2% ACN.

[0635] 에틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-메틸프로파노에이트 (화합물 30)의 제조

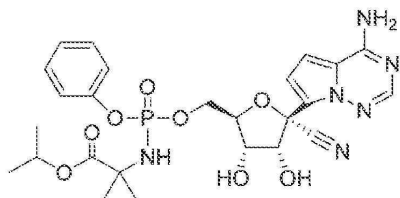


[0636]

[0637] 화합물 1 (66 mg, 0.23 mmol)을 NMP (2.0 mL)에 녹였다. 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, tBuMgCl (THF 중 1.0M, 0.34 mL, 0.34 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 약 0℃에서 약 30분 동안 교반한 다음, THF (1.0 mL) 중 용해된 화합물 N (139mg, 0.34mmol)의 용액을 첨가한다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 약 50℃ 예열된 오일조에 두었다. 약 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산 및 메탄올로 킨칭하였다. 조 물질을 농축시키고, 개질제 없이 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 30을 수득하였다.

[0638] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (m, 3H), 7.31 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.87 (d, J = 4.5, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 11.7, 1H), 5.81 (d, J = 9.7, 1H), 5.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 1.39 - 1.23 (m, 6H), 1.10 (t, J = 7.1, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 2.45, 2.41. LC/MS: t_R = 1.03분, MS m/z = 561.03 [M+1]; LC 시스템: 써모 액셀라 1250 UHPLC; MS 시스템: 써모 LCQ 플리트; 칼럼: 키네틱스 2.6μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm; 용매: 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴, 0.1% 포름산 함유 물; 구배: 1.8mL/분에서 0분-2.4분 2-100% ACN, 2.4분-2.80분 100% ACN, 2.8분-2.85분 100%-2% ACN, 2.85분-3.0분 2% ACN.

[0639] 실시예 34. 이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-메틸프로파노에이트 (31)



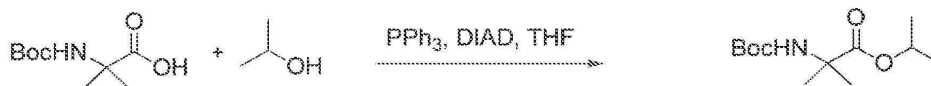
[0640]

[0641]

이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-메틸프로판노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

[0642]

이소프로필 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판노에이트의 제조



[0643]

[0644]

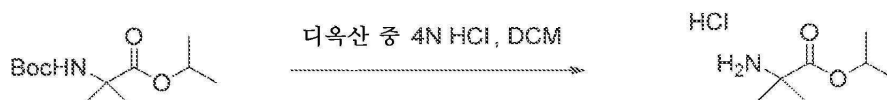
트리페닐포스핀 (6.17 g, 25.00 mmol)을 THF (30 mL)에 녹였다. 다음에, DIAD (4.92 mL, 25.00 mmol)를 충전하고, 실온에서 약 10분 동안 교반하였다. THF (20mL) 중에 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판산 (5.07 g, 25.00 mmol)을 용해시키고, 반응 혼합물에 첨가한 다음, 이소프로판올 (1.91 mL, 25.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하도록 하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 1:1 Et₂O:헥산 (120 mL)에 녹였다. 고체 트리페닐포스핀 옥시드를 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 최소량의 CH₂Cl₂에 녹이고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 이소프로필 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판노에이트를 수득하였다.

[0645]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.03 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 9H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[0646]

이소프로필 2-아미노-2-메틸프로판노에이트 히드로클로라이드의 제조



[0647]

[0648]

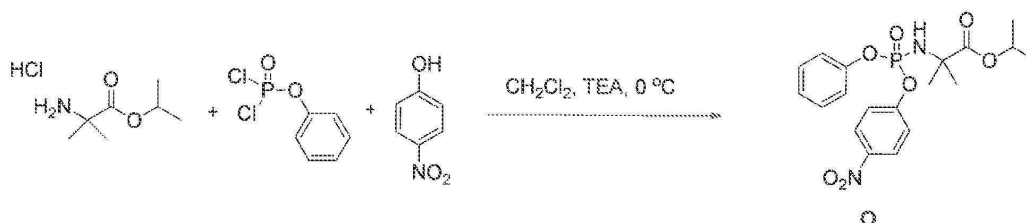
이소프로필 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸프로판노에이트 (4.09 g, 16.67 mmol)를 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹이고, 디옥산 중 4N HCl (50 mmol)을 천천히 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 약 1시간에, 반응은 TLC에 의해 완결된 것으로 결정되었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 Et₂O로 2회 공증발시킨 다음, 고진공 하에 두어 이소프로필 2-아미노-2-메틸프로판노에이트 히드로클로라이드를 수득하였다.

[0649]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 3H), 4.96 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[0650]

이소프로필 2-메틸-2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로판노에이트 (화합물 0)의 제조



[0651]

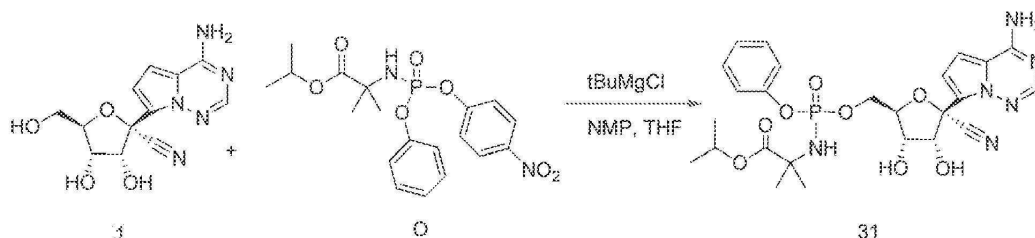
[0652]

페닐 디클로로포스페이트 (0.83 mL, 5.58 mmol) 및 이소프로필 2-아미노-2-메틸프로판노에이트 히드로클로라이드 (1.01 g, 5.58 mmol)를 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, TEA (1.61 mL, 11.45

mmol)를 천천히 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하도록 하였다. 약 2시간 후, 아미노산의 첨가는 ^{31}P NMR에 의해 완결된 것으로 결정되었다. p-니트로페놀 (0.74 g, 5.30 mmol)을 충전한 다음, TEA (0.81, 5.84 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하도록 하였다. 약 2시간 후, 반응은 LCMS에 의해 완결된 것으로 결정되었다. 반응물을 Et₂O로 희석하고, TEA·HCl 염을 여과하였다. 조 물질을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 화합물 0를 수득하였다.

[0653] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 - 8.19 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 6.53 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.82 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.3, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ -2.84. LC/MS: t_R = 1.73분, MS m/z = 422.92 [M+1]; LC 시스템: 써모 액셀라 1250 UHPLC; MS 시스템: 써모 LCQ 플리트; 칼럼: 키넵스 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm; 용매: 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴, 0.1% 포름산 함유 물; 구배: 1.8mL/분에서 0분-2.4분 2-100% ACN, 2.4분-2.80분 100% ACN, 2.8분-2.85분 100%-2% ACN, 2.85분-3.0분 2% ACN.

[0654] 이소프로필 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)-2-메틸프로파노에이트 (화합물 31)의 제조

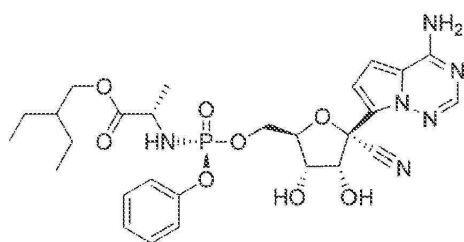


[0655]

[0656] 화합물 1 (66 mg, 0.23 mmol)을 NMP (2.0 mL)에 녹였다. 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, tBuMgCl (THF 중 1.0M, 0.57mL, 0.57mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반되도록 한 다음, THF (1.0 mL) 중 용해된 화합물 0 (143 mg, 0.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 약 50°C 예열된 오일조에 두었다. 약 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 아세트산 및 메탄올로 토크하였다. 조 물질을 농축시키고, 개질제 없이 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 31을 수득하였다.

[0657] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (m, 3H), 7.30 (td, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.04 (m, 3H), 6.87 (d, J = 4.5, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (d, 6.1 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.81 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 6H), 1.18 - 1.04 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO) δ 2.47, 2.43. LC/MS: t_R = 1.08분, MS m/z = 575.06 [M+1]; LC 시스템: 써모 액셀라 1250 UHPLC; MS 시스템: 써모 LCQ 플리트; 칼럼: 키넵스 2.6 μ XB-C18 100A, 50 x 3.00 mm; 용매: 0.1% 포름산 함유 아세토니트릴, 0.1% 포름산 함유 물; 구배: 1.8mL/분에서 0분-2.4분 2-100% ACN, 2.4분-2.80분 100% ACN, 2.8분-2.85분 100%-2% ACN, 2.85분-3.0분 2% ACN.

[0658] 실시예 35. (S)-2-에틸부틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (32)

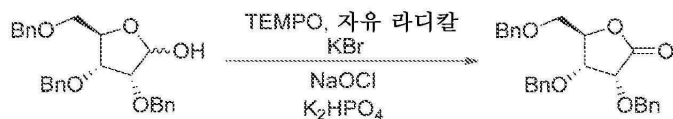


[0659]

[0660] (S)-2-에틸부틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히

트록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)아미노)프로파노에이트의 제조는 하기에 기재되어 있다.

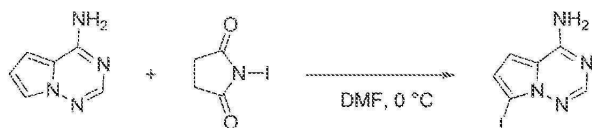
[0661] (3R,4R,5R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2(3H)-온의 제조.



[0662]

[0663] (3R,4R,5R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올 (15.0 g)을 MTBE (60.0 mL), KBr (424.5 mg), 수성 K₂HPO₄ 용액 (2.5M, 14.3 mL), 및 TEMPO (56 mg)와 합하였다. 이 혼합물을 약 1℃로 냉각시켰다. 수성 표백제 용액 (7.9 중량%)을 전분/아이오다이드 시험을 통해 제시된 바와 같이 출발 물질의 완전한 소모까지 조금씩 천천히 충전하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 생성물을 고체로서 수득하였다.

[0664] (4-아미노-7-아이오도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진)의 제조

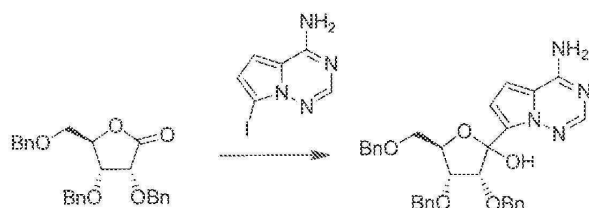


[0665]

[0666] N,N-디메틸포름아미드 (70.27 g) 중 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]-트리아진 (10.03 g; 74.8 mmol)의 차가운 용액에 내용물을 약 0℃로 유지하면서 N-아이오도숙신이미드 (17.01g; 75.6 mmol)를 여러 부분으로 충전하였다. 반응이 완결된 후 (약 0℃에서 약 3 시간), 내용물을 약 20-30℃로 유지하면서 반응 혼합물을 1 M 수산화나트륨 수용액 (11 g NaOH 및 276 mL 물)으로 옮겼다. 생성된 슬러리를 약 22℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 고체를 물 (50 mL)로 행구고, 진공 하에 약 50℃에서 건조시켜 4-아미노-7-아이오도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진을 고체로서 수득하였다.

[0667] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 155.7, 149.1, 118.8, 118.1, 104.4, 71.9. MS m/z = 260.97 [M+H].

[0668] (4-아미노-7-아이오도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진)을 통한 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조

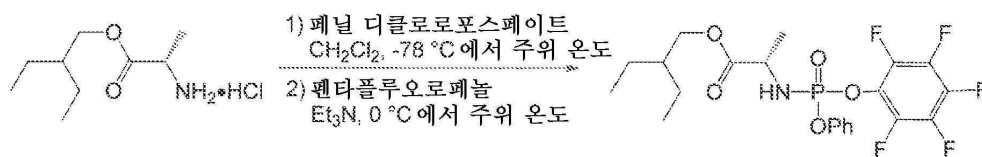


[0669]

[0670] 질소 분위기 하에 반응기에 아이오도염기 2 (81 g) 및 THF (1.6 L)를 충전하였다. 생성된 용액을 약 5℃로 냉각시키고, TMSCl (68 g)을 충전하였다. 이어서, 내부 온도를 약 ≤ 5℃로 유지하면서 PhMgCl (345mL, THF 중 1.8 M)을 천천히 충전하였다. 반응 혼합물을 약 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 약 -15℃로 냉각시켰다. 내부 온도를 약 -12℃ 미만으로 유지하면서 iPrMgCl- LiCl (311 mL, THF 중 1.1 M)을 천천히 충전하였다. 약 -15℃에서 약 10분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 약 -20℃로 냉각시키고, THF (400 mL) 중 락톤 1 (130 g)의 용액을 충전하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 -20℃에서 약 1시간 동안 교반하고, AcOH (57 mL)로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 약 0℃로 가온하고, 수성 NaHCO₃ (5 중량%, 1300 mL)을 사용하여 pH 7-8로 조정하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (1300 mL)로 희석하고, 유기 및 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 1N HCl (1300 mL), 수성 NaHCO₃ (5 중량%, 1300 mL), 및 염수 (1300 mL)로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농

축 건조시켰다. MeOH 및 EtOAc의 혼합물로 이루어진 구배를 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0671] ((2S)-2-에틸부틸 2-(((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트) (Sp 및 Rp의 혼합물)의 제조:

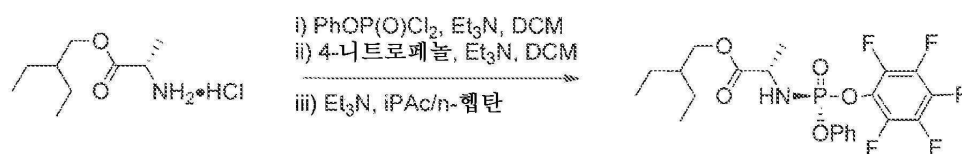


[0672]

[0673] L-알라닌 2-에틸부틸 에스테르 히드로클로라이드 (5.0 g, 23.84 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (40 mL)와 합하고, 약 -78℃로 냉각시키고, 페닐 디클로로포스페이트 (3.65 mL, 23.84 mmol)를 첨가하였다. 트리에틸아민 (6.6 mL, 47.68 mmol)을 약 -78℃에서 약 60분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, 펜타플루오로페놀 (4.4 g, 23.84 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민 (3.3 mL, 23.84 mmol)을 약 60분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 수성 탄산나트륨 용액으로 수 회 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 헥산 (0에서 30%까지)의 구배를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 감압 하에 농축시켜 (2S)-2-에틸부틸 2-(((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트를 고체로서 수득하였다.

[0674] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 6H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 8H), 1.40 - 1.31 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, 클로로포름-d) δ -1.52. ^{19}F NMR (377 MHz, 클로로포름-d) δ -153.63, -153.93 (m), -160.05 (td, J = 21.9, 3.6 Hz), -162.65 (qd, J = 22.4, 20.5, 4.5 Hz). MS m/z = 496 [M+H].

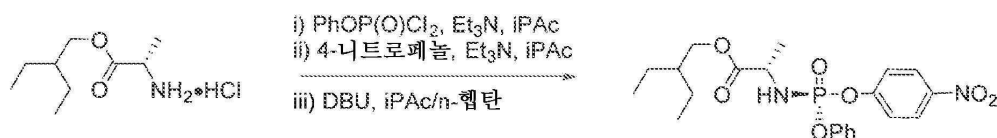
[0675] ((2S)-2-에틸부틸 2-(((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트)의 제조:



[0676]

[0677] L-알라닌-2-에틸부틸에스테르 히드로클로라이드 (40.10 g, 0.191 mmol)를 디클로로메탄 (533 g) 중에 용해시키고, 용액을 $\text{N}_2(\text{g})$ 하에 교반하면서 약 -15℃로 냉각시켰다. 페닐 디클로로포스페이트 (40.32 g, 0.191 mol)를 첨가한 다음, 트리에틸아민 (41.58 g, 0.411 mmol)을 느리게 첨가하고, 반응 혼합물을 약 -15℃에서 약 1.5시간 동안 교반하였다. 펜타플루오로페놀 (35.14 g, 0.191 mol)에 이어서 트리에틸아민 (19.23 g, 0.190 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0℃로 가온하고, 0.5 M HCl (279.19 g)을 첨가하였다. 혼합물을 약 22℃로 가온하고, 유기 층을 분리하고, 5% KHCO_3 수용액 (281 g)에 이어서 물 (281 g)로 세척하였다. 유기 층의 분취물 (604.30 g 용액 중 453.10 g)을 약 120 mL 부피로 농축시키고, 이소프로필 아세테이트 (157 g)를 첨가하고, 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 이소프로필 아세테이트 (158 g) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 약 120 mL 부피로 농축시키고, 온도를 약 45℃로 조정하였다. n-헵탄 (165 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 1시간에 걸쳐 22℃로 냉각시켰다. n-헵탄 (167 g)을 첨가하고, 혼합물을 약 0℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (2.90 g, 0.0287 mol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 약 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 n-헵탄 (145 g)으로 행구고, 고체를 진공 하에 약 40℃에서 약 15시간 동안 건조시켜 2-에틸부틸 ((S)-2-에틸부틸 2-(((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포틸)-L-알라닌에이트)를 수득하였다.

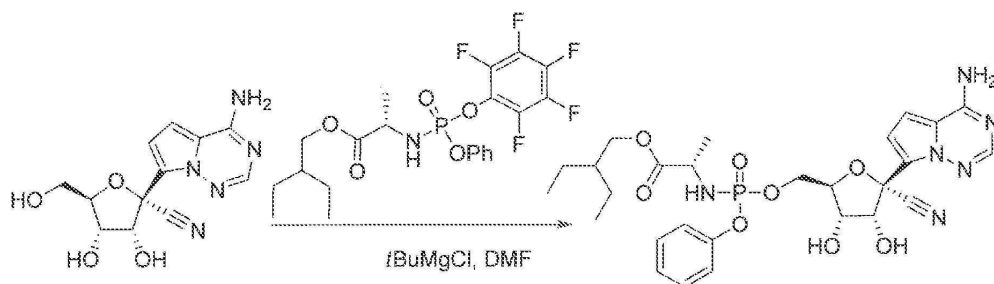
[0678] 2-에틸부틸 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 제조:



[0679]

[0680] L-알라닌-2-에틸부틸에스테르 히드로클로라이드 (20.08 g, 95.8 mmol) 및 이소프로필 아세테이트 (174 g)의 슬러리를 교반하면서 약 -20℃로 냉각시켰다. 페닐 디클로로포스페이트 (20.37 g, 96.5 mmol)를 첨가한 다음, 트리에틸 아민 (20.97 g, 207.2 mmol)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 약 -20℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 4-니트로페놀 (13.23 g, 95.1 mmol)을 첨가한 다음, 트리에틸아민 (10.01 g, 98.8 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 약 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0℃로 가온하고, 0.5 M HCl (140 g)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 5% Na₂CO₃ (2 x 100 g) 및 10% NaCl (2 x 100 g)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 약 80 mL 부피로 농축시키고, 이소프로필아세테이트 (4 g)를 첨가한 다음, n-헵탄 (110 g)을 첨가하였다. 생성물 시드 결정 (0.100 g)을 첨가한 다음, n-헵탄 (110 g)의 제2 부분을 첨가하고, 혼합물을 약 0℃로 냉각시켰다. 1,8-디아자비시클로헥센-7-엔 (1.49 g, 9.79 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 0℃에서 약 21시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 먼저 n-헵탄 (61 g)에 이어서 H₂O (2 x 100 g)로 세척하였다. 고체를 H₂O (200 g)와 함께 약 1.5시간 동안 교반하고, 여과하고, H₂O (3 x 100 g)에 이어서 n-헵탄 (61 g)으로 행구었다. 수득된 고체를 진공 하에 약 40℃에서 약 19시간 동안 건조시켜 2-에틸부틸 ((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트를 수득하였다.

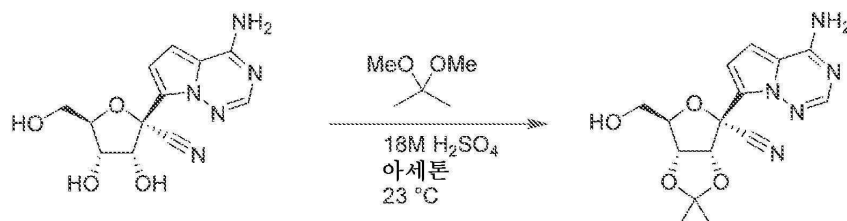
[0681] 표제 화합물 (Sp 및 Rp의 혼합물)의 제조:



[0682]

[0683] 뉴클레오시드 (29 mg, 0.1 mmol) 및 포스폰아미드 (60 mg, 0.12 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 주위 온도에서 합하였다. tert-부틸 염화마그네슘 (THF 중 1M, 0.15 mL)을 천천히 첨가하였다. 약 1시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 시트르산 용액 (5 중량%), 수성 포화 NaHCO₃ 용액 및 포화 염수 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 및 CH₂Cl₂ (0에서 5%까지)의 구배를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다.

[0684] (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(히드록시메틸)-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보닐의 제조:



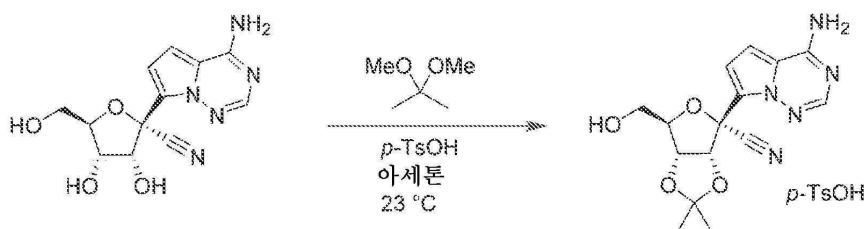
[0685]

[0686] 주위 온도에서 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐 (5.8g, 0.02 mol), 2,2-디메톡시프로판 (11.59 mL, 0.09 mol) 및 아세톤 (145 mL)의 혼합물에 황산 (18M, 1.44 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 약 45℃로 가온하였다. 약 30분 후, 혼합

물을 주위 온도로 냉각시키고, 중탄산나트륨 (5.8 g) 및 물 (5.8 mL)을 첨가하였다. 15분 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 및 물 (50 mL)에 녹였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[0687] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). MS m/z = 332.23 [M+1].

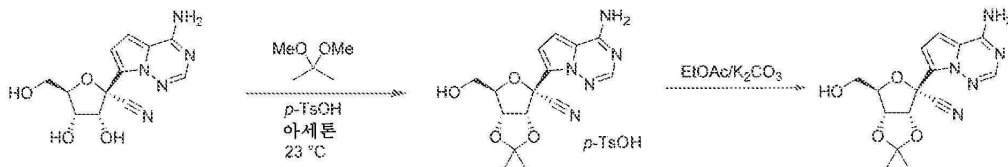
[0688] (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(히드록시메틸)-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴 TsOH 염의 제조:



[0689]

[0690] 주위 온도에서 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴 (5.0 g, 17.2 mmol, 1.0 당량), 2,2-디메톡시프로판 (10.5 mL, 86 mmol, 5.0 당량) 및 아세톤 (25 mL)의 혼합물에 p-톨릴술폰산 (3.59 g, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 약 30분 후, 이소프로필 아세테이트 (25 mL)를 약 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 2:1 헵탄:이소프로필 아세테이트 (25 mL)로 행구었다. 생성물을 진공 하에 약 40°C에서 건조시켰다.

[0691] (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-(히드록시메틸)-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴의 제조:



[0692]

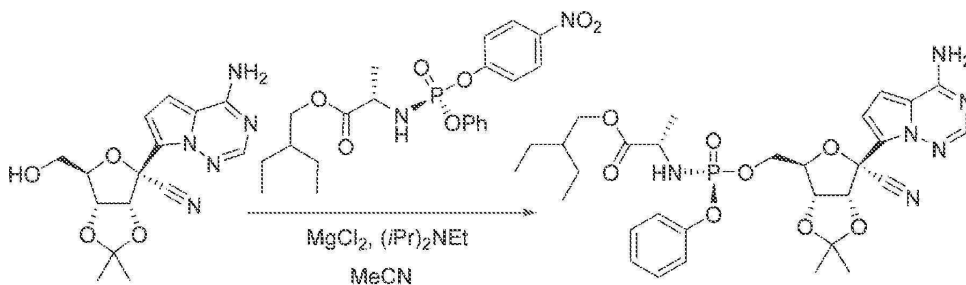
[0693] 주위 온도에서 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴 (5 g, 17.2 mmol, 1.0 당량), 2,2-디메톡시프로판 (10.5 mL, 86 mmol, 5.0 당량) 및 아세톤 (25 mL)의 혼합물에 p-톨릴술폰산 (3.59 g, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 30분 후, 이소프로필 아세테이트 (25 mL)를 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 2:1 헵탄:이소프로필 아세테이트 (25 mL)로 행구었다. 생성물을 진공 하에 40°C에서 건조시켰다. 단리된 고체를 반응기에 첨가하고, 5% K_2CO_3 용액 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 물 (25 mL)로 세척한 다음, 약 25 mL로 농축시켰다. 반응기를 이소프로필 아세테이트 (25 mL)로 재충전하고, 약 25 mL로 농축시켰다. 반응기를 다시 이소프로필 아세테이트 (25 mL)로 재충전하고, 25 mL로 농축시켰다. 생성된 용액을 시딩하여 농후한 슬러리를 생성하였다. 이에 헵탄 (25 mL)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 2:1 헵탄:이소프로필 아세테이트 (25 mL)로 행구었다. 생성물을 진공 하에 40°C에서 건조시켰다. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴.

[0694] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H),

1.40 (s, 3H). MS m/z = 332.23 [M+1].

[0695]

(2S)-2-에틸부틸 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트의 제조:



[0696]

[0697]

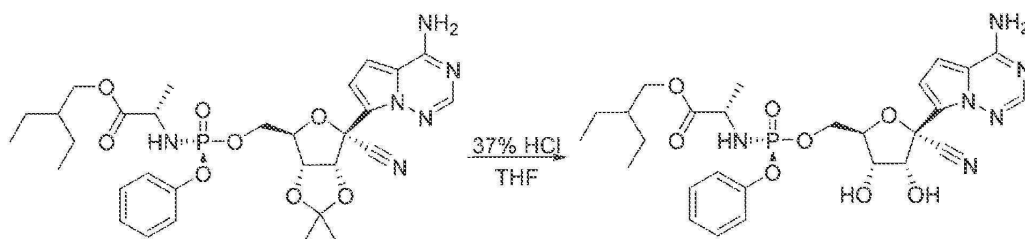
아세트니트릴 (100 mL)을 (2S)-2-에틸부틸 2-((((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)-아미노)프로파노에이트 (9.6 g, 21.31 mmol), 기질 알콜 (6.6 g, 0.02 mol), 염화마그네슘 (1.9 g, 19.91 mmol)와 주위 온도에서 합하였다. 혼합물을 약 15분 동안 교반하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (8.67 mL, 49.78 mmol)을 첨가하였다. 약 4시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 약 0℃로 냉각시키고, 수성 시트르산 용액 (5 중량%, 100 mL)과 합하였다. 유기 상을 수성 시트르산 용액 (5 중량%, 100 mL) 및 수성 포화 염화암모늄 용액 (40 mL), 수성 탄산칼륨 용액 (10 중량%, 2 x 100 mL), 및 수성 포화 염수 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다.

[0698]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 5.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.83 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 - 1.21 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H). MS m/z = 643.21 [M+1].

[0699]

(S)-2-에틸부틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (화합물 32)의 제조



[0700]

[0701]

조 아세트니드 (12.85 g)를 테트라히드로푸란 (50 mL)과 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란 (100 mL)에 녹이고, 약 0℃로 냉각시키고, 진한 HCl (20 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. HPLC 분석에 의해 제시된 바와 같이, 출발 아세트니드의 소모 후에 물 (100 mL)을 첨가한 다음, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기 상을 수성 포화 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 및 에틸 아세테이트 (0에서 20%까지)의 구배를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다.

[0702]

(S)-2-에틸부틸 2-((((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (화합물 32)의 제조



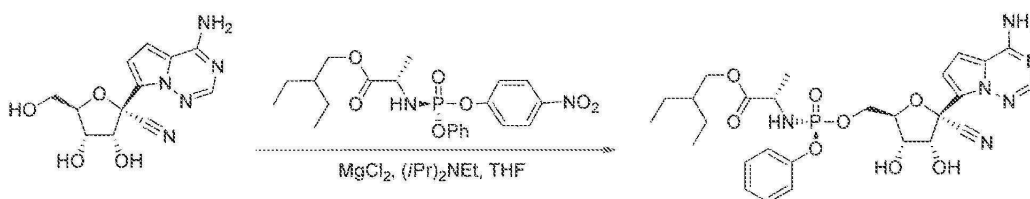
[0703]

[0704]

(S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-6-시아노-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (30 mg, 0.05 mmol)가 들은 바이알에 80% 수성 포름산 용액 (1.5 mL)을 첨가하였다. 약 20℃에서 18시간 후, 완전한 전환을 HPLC 및 LC-MS에 의해 확인하였다. MS (m/z) = 603($M+1$)⁺.

[0705]

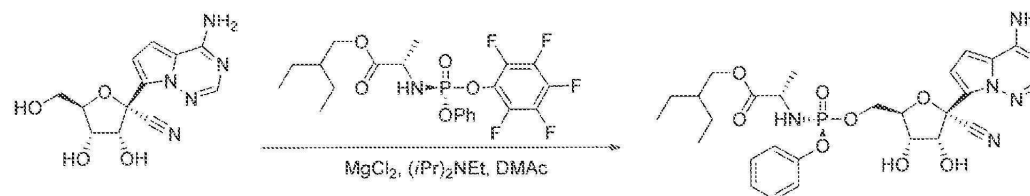
직접 커플링을 통한 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (화합물 32)의 제조



[0706]

[0707]

(2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴 (0.5 g, 2 mmol), (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (0.9 g, 2 mmol), 및 $MgCl_2$ (0.2 g, 2 mmol)의 혼합물에 N,N-디메틸아세트아미드 (10 mL)를 충전하였다. 생성된 혼합물을 일정한 교반 하에 약 30℃로 가온하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.7 mL, 4 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 약 6시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)에 H_2O 에 이어서 2-MeTHF (10 mL)를 충전하고, 유기 및 수성 상을 분리하였다. 이어서, 수성 층을 2-MeTHF (10 mL)로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 10 중량% 시트르산 용액 (10 mL)에 이어서 10 중량% K_2CO_3 용액 (10 mL), 및 H_2O (10 mL)로 세척하였다. 물 세척액 중에 소량의 염수를 첨가하여 에멀전을 용해시킨 후에 층을 분리하였다. 유기 층을 증발 건조시켜 발포체 0.65 g을 수득하였다. $iPrOAc$ (2.6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 약 40℃로 가온하여 용해를 달성하였다. 용액을 약 20℃로 냉각시키고, 혼합물을 약 3일 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 분리시키고, 필터 케이크를 소량의 $iPrOAc$ 로 세척하였다. 고체를 건조시켜 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트를 수득하였다.



[0708]

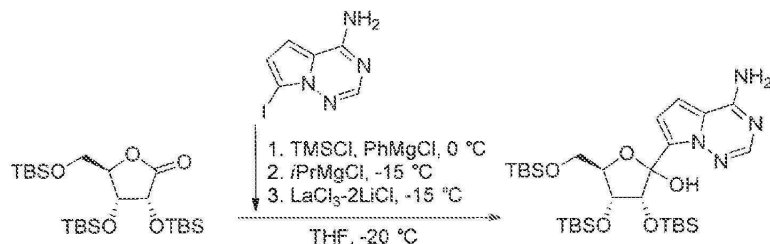
[0709]

(2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보니트릴 (0.2 g, 0.7 mmol), (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-((피콜루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (0.3 g, 0.7 mmol), 및 $MgCl_2$ (0.1 g, 1 mmol)의 혼합물에 N,N-디메틸아세트아미드 (4 mL)를 충전하였다. 생성된 혼합물을 일정한 교반 하에 약 30℃로 가온하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.3 mL, 2 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 생성물로의 전환을 UPLC 분석을 통해 확인하였다.

[0710]

(3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-

((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸테트라히드로푸란-2-올의 제조



[0711]

[0712]

7-아이오도피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (13.9 g, 53.5 mmol)의 용액을 THF (280 mL) 중에서 제조하였다. 용액을 약 0°C로 냉각시키고, TMSCl (13.6 mL, 107 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 20분 동안 교반한 후에, 내부 온도를 약 5°C 미만으로 유지하면서 PhMgCl (THF 중 2 M; 53.5 mL, 56.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 0°C에서 약 30분 동안 교반한 다음, 약 -20°C로 냉각시켰다. 이어서, 내부 온도를 약 -15°C 미만으로 유지하면서 iPrMgCl-LiCl (THF 중 1.3 M, 43.1 mL, 56 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -20°C에서 약 30분 동안 교반하였다.

[0713]

분리형 플라스크에서, (3R,4R,5R)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)테트라히드로푸란-2(3H)-온 (25.0 g, 50.9 mmol, 0.83 당량)의 용액을 LaCl₃·2LiCl (THF 중 0.6 M, 85 mL, 50.9 mmol) 중에서 제조하였다. 이어서, 내부 온도를 약 -20°C 미만으로 유지하면서 용액을 그리냐르 용액으로 옮겼다. 생성된 반응 혼합물을 약 -20°C에서 약 4시간 동안 교반하였다.

[0714]

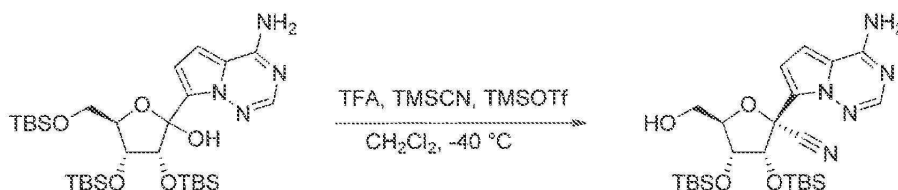
반응물을 1 M HCl (140 mL)로 킨칭하고, 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. EtOAc (140 mL)를 첨가하고, 유기 및 수성 상을 분리하였다. 수층을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 200 mL), 물 (200 mL), 및 염수 (200 mL)로 순차적으로 추출하였다. 유기 층을 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올을 수득하였다.

[0715]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 7.02 - 6.92 (m, 0.5H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.66 - 5.24 (m, 3H), 4.49 - 3.50 (m, 4H), 0.97 - 0.78 (26H), 0.65 (s, 1.5H), 0.19 - 0.00 (m, 15.5H), -0.22 (s, 1H), -0.55 (s, 1H).. MS m/z = 626 (M+H).

[0716]

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐)의 제조



[0717]

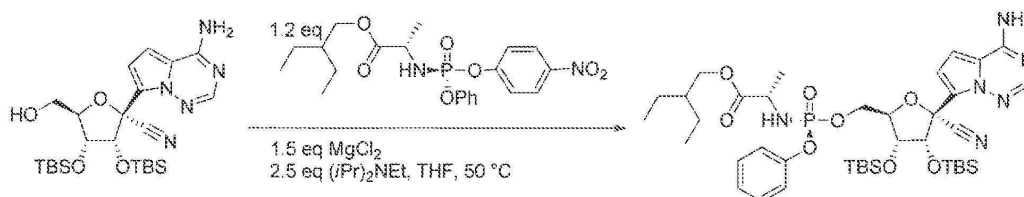
[0718]

CH₂Cl₂ (15 mL) 중 ((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸테트라히드로푸란-2-올 (1.50 g, 2.40 mmol)의 용액을 약 -40°C로 냉각시켰다. 온도를 -20°C 미만으로 유지하면서 트리플루오로아세트산 (0.555 mL, 7.20 mmol)을 첨가하였다. 분리형 플라스크에서, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (2.60 mL, 14.4 mmol)를 약 15°C에서 CH₂Cl₂ (5 mL) 5 mL에 첨가한 다음, 트리메틸실릴 시아나이드 (1.92 mL, 14.4 mmol)를 첨가하고, 용액을 약 -30°C로 냉각시켰다. 냉각된 용액을 온도 -25°C 미만으로 유지하면서 (3R,4R,5R)-2-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)테트라히드로푸란-2-올의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 -30°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 트리에틸아민 (3.34 mL, 24.0 mmol)으로 킨칭하고, 혼합물을 약 0°C로 가온하였다. 물 (50 mL)을 약 20°C 미만의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 첨가가 완결되었을 때, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 KOH (20 mL), 물

(20 mL), 및 염수 (20 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (30% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 생성물을 부분입체이성질체의 3.8:1 혼합물로서 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (물 중 ACN 0에서 95%)에 의해 추가로 정제하여 생성물을 단일 부분입체이성질체로서 수득하였다.

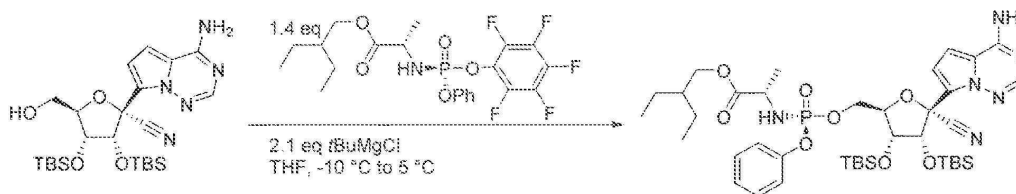
[0719] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14-7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 5.9, 4.1, 1.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.56 (td, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.75 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.15 (s, 3H), -0.62 (s, 3H). MS m/z = 520 (M+H).

[0720] (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-시아노테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴)아미노)프로파노에이트의 제조



[0721]

[0722] (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐트릴 (16 mg, 0.03 mmol), (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로판노에이트 (17 mg, 0.04 mmol), 및 $MgCl_2$ (4 mg, 0.05 mmol)의 혼합물에 THF (0.3 mL)를 충전하였다. 생성된 혼합물을 일정한 교반 하에 약 50℃로 가온하였다. 이어서, N,N-디이소프로필 에틸아민 (0.013 mL, 0.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 21시간 동안 교반하였다. 생성물로의 전환을 UPLC 및 LC-MS 분석에 의해 확인하였다. MS m/z = 831 (M+H).

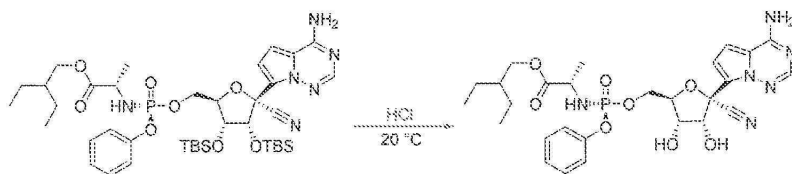


[0723]

[0724] THF (0.3 mL) 중 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-카르보닐리 (16 mg, 0.03 mmol)의 용액을 -10℃로 냉각시켰다. tBuMgCl (0.07 mL, 0.07 mmol)에 이어서 THF (0.15 mL) 중 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(피플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (22 mg, 0.04 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 5℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 농축시킨 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0725] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 5.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 1.48 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 1.39 – 1.28 (m, 7H), 0.96 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.13 (s, 3H), -0.56 (s, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (s). MS m/z = 831 (M+H).

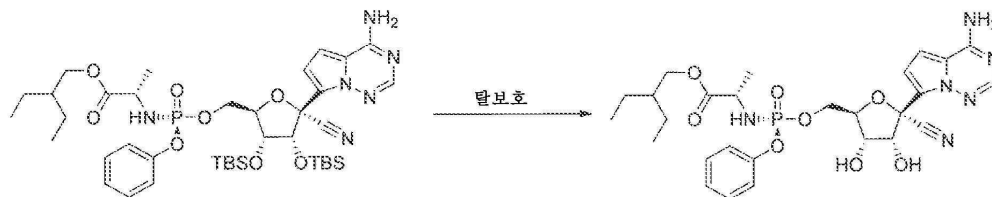
[0726] (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트의 제조



[0727]

[0728]

(S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-시아노테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트의 조 용액을 약 0℃로 냉각시키고, 진한 HCl (0.05 mL, 0.62 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 20℃에서 약 72시간 동안 교반하였다. 생성물의 전환을 UPLC 및 LC-MS 분석을 통해 확인하였다. MS m/z = 603 (M+H).



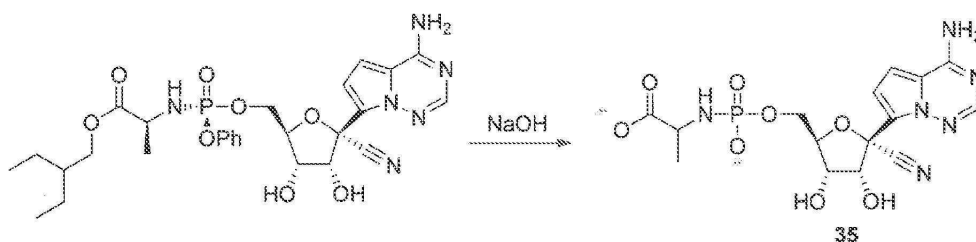
[0729]

[0730]

플루오라이드 또는 산 중 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,4-비스((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-시아노테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트의 용액은 (S)-2-에틸부틸 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트의 용액으로 탈보호할 수 있다. 대표적인 플루오라이드는 TBAF, KF, 피리디늄 히드로플루오라이드, 트리에틸암모늄 히드로플루오라이드, 플루오린화수소, 염산, 톨루엔술폰산, 또는 임의의 다른 적합한 플루오라이드 공급원을 포함하나, 제한되지는 않는다. 대표적인 산은 문헌 [Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups In Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006]에 발견되는 것들을 포함하나, 제한되지는 않는다.

[0731]

실시에 35-a. (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)옥시도포스포릴)알라니네이트 (화합물 35)



[0732]

[0733]

2-에틸부틸 ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-5-시아노-3,4-디히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 (130 mg, 0.216 mmol)를 아세트니트릴 (6 mL) 및 물 (2 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 수성 수산화나트륨 용액 (2N, 0.5 mL)을 실온에서 5분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 교반하였다. 2시간 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 C18 칼럼 상에서 HPLC에 의해 물로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물을 비스-나트륨 염으로서 수득하였다.

[0734]

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.79 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (qdd, J = 11.6, 4.5, 3.1 Hz, 2H), 3.20 (dq, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ 7.30. LCMS m/z 442.95 [M+H]. HPLC (2-98% MeCN-H₂O 구배, 0.1% TFA 개질제 함유, 8.5분에 걸침, 1.5mL/분, 칼럼: 페노메넥스 키네텍스 C18, 2.6 μm 100 Å, 4.6 x 100 mm) t_R = 2.694분.

[0735] B. 항바이러스 활성

[0736] 본 발명의 또 다른 측면은 바이러스 감염의 억제가 필요한 것으로 의심되는 샘플 또는 대상체를 본 발명의 조성물로 처리하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0737] 본 발명의 문맥 내에서, 바이러스를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 천연 또는 인공 물질 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 객담, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 식품, 물 또는 공기 샘플; 생물산물 샘플 예컨대 세포, 특히 목적 당 단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로, 샘플은 바이러스 감염을 유도하는 유기체, 빈번하게는 병원성 유기체 예컨대 종양 바이러스를 함유하는 것으로 의심될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함한 임의의 배지 중에 함유될 수 있다. 샘플은 살아있는 유기체 예컨대 인간 및 인공 물질 예컨대 세포 배양물을 포함한다.

[0738] 목적하는 경우에, 조성물의 적용 후의 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 이러한 활성을 검출하는 직접 및 간접 방법을 포함한 임의의 방법에 의해 관찰될 수 있다. 이러한 활성을 결정하는 정량적, 정성적 및 반정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로 상기 기재된 스크리닝 방법 중 1종이 적용되지만, 임의의 다른 방법 예컨대 살아있는 유기체의 생리학적 특성의 관찰이 또한 적용가능하다.

[0739] 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 공지되어 있는 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 항바이러스 활성은 하기 일반적 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다.

바이러스	세포주	플레이트 포맷	세포 수	MOI (pfu/세포)	인큐베이션 (일)	판독	값
EBOV (자이레)	Hela	384	4000	0.5	2	HCS	EC50
EBOV (자이레)	HFF-1			2		HCS	
EBOV-GFP	Huh-7	96	10000	0.1	4	GFP	
EBOV-GFP	HMVEC-TERT					GFP	
EBOV-LUC	Huh-7					LUC	
MARV-GFP	Huh-7					GFP	
NiV	Hela					CPE	
NiV-GFP	HMVEC-TERT					GFP	
NiV-LUC	HMVEC-TERT					LUC	

[0740]

[0741] EBOV: 에볼라 바이러스 균주 자이레

[0742] EBOV-GFP: 녹색 형광 단백질을 발현하는 에볼라 리포터 바이러스

[0743] EBOV-LUC: 루시페라제를 발현하는 에볼라 리포터 바이러스

[0744] MARV-GFP: 녹색 형광 단백질을 발현하는 마르부르크 바이러스

[0745] NiV: 니파 바이러스

[0746] NiV-GFP: 녹색 형광 단백질을 발현하는 니파 리포터 바이러스

[0747] NiV-LUC: 루시페라제를 발현하는 니파 리포터 바이러스

[0748] HCS: 고집적 영상화 (에볼라바이러스 GP-단백질의 면역-염색)

[0749] GFP: 녹색 형광 단백질

[0750] LUC: 루시페라제

[0751] CPE: 셀 타이터 글로 (CTG) 시약에 의해 측정된 세포병변 효과

[0752] Hela: Hela 상피 세포 (자궁경부 암종)

[0753] HFF-1: 인간 포피 섬유모세포

[0754] Huh-7: 간세포

- [0755] HMVEC-TERT: 텔로머라제 촉매 단백질로 불멸화된 인간 미세혈관 내피 세포
- [0756] 실시예 36. 에볼라 바이러스 항바이러스 활성 및 세포독성 검증
- [0757] 화합물 1 및 화합물 9의 항바이러스 활성은 루시페라제 또는 녹색 형광 단백질 (GFP)을 발현하는 완전 복제 리포터 바이러스를 사용하여 에볼라 바이러스 (EBOV), 마르부르크 바이러스 (MARV) (표 2), 및 니파 바이러스 (NiV) (표 3)에 대해 측정하였다 (Uebelhoer, L.S., 2014. AVR; Hoenen, T., 2013. AVR). 화합물 1 및 화합물 9의 추가의 항바이러스 활성은 루시페라제 또는 녹색 형광 단백질 (GFP)을 발현하는 완전 복제 리포터 바이러스를 사용하여 에볼라 바이러스 (EBOV), 마르부르크 바이러스 (MARV) (표 2-a)에 대해 측정하였다 (Uebelhoer, L.S., 2014. AVR; Hoenen, T., 2013. AVR). 모든 연구는 질병 관리 예방 센터 (CDC)에서 생물안전성 수준-4 컨테인먼트 (BSL-4)로 수행하였다. 에볼라 바이러스 항바이러스 검증은 텔로머라제 촉매 단백질에 의해 불멸화된 원발성 인간 미세혈관 내피 세포 (HMVEC-TERT) 및 Huh-7 세포에서 수행하였다 (Shao, R., 2004, BBRC). 니파 바이러스 항바이러스 활성은 HMVEC-TERT 및 HeLa 세포에서 측정하였다.
- [0758] 항바이러스 검증은 96 웰 플레이트에서 수행하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 바이러스 스톱의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군의 역할을 하는 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 비감염된 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제는 GFP 리포터 바이러스에 대해 직접 형광에 의해 또는 루시페라제 리포터 바이러스에 대한 루시페라제 기질의 후속 첨가 후에 엔비전(Envision) 플레이트 판독기로 측정하였다. 바이러스 수를 검정을 위해, 감염된 세포로부터의 배지는 제거하고, 일부는 역전사 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-qPCR)에 의해 바이러스 RNA를 정량화하는데 사용하였다. 잔류하는 배지는 연속적으로 희석하고, 감염성 바이러스의 양은 새로운 세포 단층을 감염시키기 위해 희석된 배지를 사용함으로써 측정하여 셀 타이터글로 (TiterGlo) 시약 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨)을 사용하여 50% 세포병변 효과를 유발한 조직 배양 감염성 용량 (TCID₅₀)을 결정하였다. 바이러스 세포병변 효과 (CPE) 검정을 위해, 감염된 세포의 생존율은 셀 타이터글로 시약을 사용하는 척도였다.
- [0759] 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC₅₀ 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.
- [0760] 실시예 37. EBOV-GFP HMVEC-TERT 세포
- [0761] HMVEC-TERT 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 HMVEC-TERT 단층을 함유하는 96 웰 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 EBOV-GFP 바이러스 스톱의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제는 리포터 바이러스로부터의 GFP 발현을 측정하기 위해 직접 형광에 의해 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC₅₀ 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.
- [0762] 실시예 38. EBOV-GFP Huh-7 세포
- [0763] Huh-7 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 Huh-7 단층을 함유하는 96 웰 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 EBOV-GFP 바이러스 스톱의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제는 리포터 바이러스로부터의 GFP 발현을 측정하기 위해 직접 형광에 의해 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각

각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0764] 실시예 39. EBOV-Luc Huh-7 세포

[0765] Huh-7 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테이너먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 EBOV-Luc 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제를 루시페라제 기질의 후속 첨가 후에 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0766] 실시예 40. MARV-GFP Huh-7 세포

[0767] Huh-7 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 Huh-7 세포 단층을 함유하는 96 웰 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테이너먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 MARV-GFP 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제는 리포터 바이러스로부터의 GFP 발현을 측정하기 위해 직접 형광에 의해 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0768] 실시예 41. 에볼라 Huh-7 (RNA)

[0769] Huh-7 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 Huh-7 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테이너먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 EBOV 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 감염된 세포로부터의 배지는 제거되고 일부는 역전사 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-qPCR)에 의해 바이러스 RNA를 정량화하는데 사용하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0770] 실시예 42. 에볼라 Huh-7 (수율)

[0771] Huh-7 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 Huh-7 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테이너먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 EBOV 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 감염된 세포로부터의 배지를 제거하고, 10배 연속적으로 희석하였다. 감염성 바이러스의 양은 새로운 세포 단층을 감염시키기 위해 희석된 배지를 사용함으로써 측정하여 셀 타이틀 클로 시약 (프로메가, 위스콘신주 매디슨)을 사용하여 50% 세포병변 효과를 유발한 조직 배양 감염성 용량 (TCID₅₀)을 결정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하

였다.

[0772] 실시예 43. 에볼라 HeLa 세포

[0773] 선택된 화합물의 항바이러스 활성은 감염 질환을 위한 미군 약학 연구 기관 (USAMRIID)에서 생물안전성 수준-4 컨테인먼트 (BSL-4)으로 수행된 에볼라바이러스 (EBOV) 균주 자이레에 대해 측정하였다. HeLa 세포는 5000개 세포 / 웰에 384 웰 플레이트에 시딩하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성은 사중으로 측정하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 감염 2시간 이전에 3배 연속 희석물 증분으로 HP300 디지털 분배기를 사용하여 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군의 역할을 하는 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 비감염된 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 2 일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 세포는 포르말린 용액에 고정하고, 면역염색 및 바이러스 복제는 퍼킨 엘머 오페라(Perkin Elmer Opera) 공초점 현미경 기기를 사용하는 고집적 영상화 후에 에볼라 당단백질 수준을 정량화함으로써 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0774] 실시예 44. 에볼라 대식세포 배양

[0775] 선택된 화합물의 항바이러스 활성은 감염 질환을 위한 미군 약학 연구 기관 (USAMRIID)에서 생물안전성 수준-4 컨테인먼트 (BSL-4)으로 수행된 에볼라바이러스 (EBOV) 균주 자이레에 대해 측정하였다. 대식세포 배양물은 새로운 인간 PBMC로부터 분리시키고, 5ng/ml GM-CSF 및 50uM B-메르캅토에탄올의 존재 하에 분화시켰었다. 배지를 2일마다 교체하고, 7일 후에 조직 배양 플레이트에 부착된 세포는 1x PBS 중 0.5M EDTA로 제거하고, 10분 동안 200 x g 원심분리에 의해 농축시키고, 40,000개 세포 / 웰로 384 웰 검정 플레이트에 플레이팅하였다. 각각의 화합물의 항바이러스 활성은 사중으로 측정하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 감염 2시간 이전에 3배 연속 희석물 증분으로 HP300 디지털 분배기를 사용하여 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군의 역할을 하는 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 비감염된 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 2일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 세포는 포르말린 용액에 고정하고, 바이러스 복제는 면역염색 및 퍼킨 엘머 오페라 공초점 현미경 기기를 사용하는 고집적 영상화 후에 에볼라 당단백질 수준을 정량화함으로써 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0776] 실시예 45. 니파-GFP HMVEC-TERT 세포

[0777] HMVEC-TERT 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 uL/웰을 프리시딩된 HMVEC-TERT 단층을 함유하는 96 웰 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 NiV-GFP 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제는 리포터 바이러스로부터의 GFP 발현을 측정하기 위해 직접 형광에 의해 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0778] 실시예 46. NiV-Luc HMVEC-TERT

[0779] HMVEC-TERT 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 uL/웰을 프리시딩된 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 NiV-Luc 바이러스 스톡의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다.

각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 바이러스 복제를 루시페라제 기질의 후속 첨가 후에 엔비전 플레이트 판독기로 측정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0780] 실시예 47. Niv Hela (수율)

[0781] Hela 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 Hela 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 Niv 바이러스 스톱의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 감염된 세포로부터의 배지를 제거하고, 10배 연속적으로 희석하였다. 감염성 바이러스의 양은 새로운 세포 단층을 감염시키기 위해 희석된 배지를 사용함으로써 측정하여 셀 타이터글로 시약 (프로메가, 위스콘신주 매디슨)을 사용하여 50% 세포병변 효과를 유발한 조직 배양 감염성 용량 (TCID₅₀)을 결정하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0782] 실시예 48. Niv Hela (RNA)

[0783] Huh-7 세포는 96 웰 플레이트에 시딩하였다. 화합물의 8 내지 10종의 농도는 배지에서 3배 연속 희석물 증분으로 희석하고, 각각의 희석물 100 μ L/웰을 프리시딩된 Hela 세포 단층을 함유하는 플레이트 상에 삼중으로 옮겼다. 플레이트는 BSL-4 컨테인먼트로 옮겼고, 이전에 적정에 의해 결정되고 세포 배양 배지에서 제조된 Niv 바이러스 스톱의 적절한 희석물은 세포 및 연속적으로 희석된 화합물을 함유하는 시험 플레이트에 첨가하였다. 각각의 플레이트는, 각각 0% 및 100% 바이러스 억제 대조군으로서의 역할을 하는, 감염된 미처리 세포의 3개 웰 및 미감염 세포의 3개 웰을 포함하였다. 감염 후, 시험 플레이트는 조직 배양 인큐베이터에서 3 내지 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 감염된 세포로부터의 배지는 제거되고 일부는 역전사 정량적 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-qPCR)에 의해 바이러스 RNA를 정량화하는데 사용하였다. 백분율 억제는 0% 및 100% 억제 대조군 대비 각각의 시험된 농도에 대해 계산하고, 각각의 화합물에 대한 EC_{50} 값은 화합물의 바이러스 복제를 50% 억제한 유효 농도로서 비-선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0784] 표 2: 에볼라 및 마르부르크 바이러스 항바이러스 검정

	EC ₅₀ (nM)							
검정	리포터 바이러스				RNA	수율	항원 발현 (고집적 영상화)	
바이러스	EBOV-GFP		EVOV-Luc	MARV-GFP	에볼라			
세포주	HMVEC-TERT	Huh-7	Huh-7	Huh-7	Huh-7		Hela	대식세포
화합물 1	771	1492	3126	1726	ND	ND	>20,000	>20,000
화합물 9	121	90	ND	ND	1	1029	290	501
화합물 9의 (R)-부분입체이성질체	62	70	ND	ND	ND	ND		
화합물 9의 (S)-부분입체이성질체 (화합물 32)	40	81	ND	ND	ND	ND		
화합물 10								
화합물 15	630	271	ND	ND	ND	ND		
화합물 21	905							270
화합물 22	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
화합물 23	458						1650	243,350
화합물 24								
화합물 25								
화합물 26	283						970, 1180	1180
화합물 27	82						182	
화합물 28	102						975	120
화합물 29								
화합물 30								
화합물 31	11061						>20,000	1230

[0785]

[0786] EBOV-GFP: GFP 리포터 유전자를 발현하는 에볼라 바이러스

[0787] EBOV-Luc: 루시페라제 리포터 유전자를 발현하는 에볼라 바이러스

[0788] MARV-GFP: GFP 리포터 유전자를 발현하는 마르부르크 바이러스

[0789] 에볼라: 에볼라바이러스 균주 2014

[0790] 표 2-a: 에볼라 및 마르부르크 바이러스 항바이러스 검정

	EC ₅₀ (nM)							
검정	리포터 바이러스				RNA	수율	항원 발현 (고집적 영상화)	
바이러스	EBOV-GFP		EVOV-Luc	MARV-GFP	에볼라			
세포주	HMVEC-TERT	Huh-7	Huh-7	Huh-7	Huh-7		Hela	대식세포
화합물 1	771	1492	3126	1726	ND	ND	>20,000	>20,000
화합물 9	121	90	ND	ND	1	1029	290, 270	501, 70
화합물 9의 (R)-부분입체이성질체	62	70	ND	ND	ND	ND	210	112
화합물 9의 (S)-부분입체이성질체 (화합물 32)	40	81	ND	ND	ND	ND	100	87
화합물 10							3200	
화합물 15	630	271	ND	ND	ND	ND	520	501
화합물 21	905, 473							270
화합물 22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	11570	
화합물 23	458						1650, 1845	243, 350, 297
화합물 24							785	
화합물 25							6720	
화합물 26	283						970, 1180, 1103	1180, 1290
화합물 27	82						182	
화합물 28	102						975, 682	120
화합물 29							275	
화합물 30	11061						>20000	1230
화합물 31							>20,000, >10000	

[0791]

[0792] EBOV-GFP: GFP 리포터 유전자를 발현하는 에볼라 바이러스

[0793] EBOV-Luc: 루시페라제 리포터 유전자를 발현하는 에볼라 바이러스

[0794] MARV-GFP: GFP 리포터 유전자를 발현하는 마르부르크 바이러스

[0795] 에볼라: 에볼라바이러스 균주 2014

[0796] 표 3: 니파 및 헨드라 바이러스 항바이러스 검정

	EC ₅₀ (nM)			
검정	리포터 바이러스		CPE	수율
바이러스	NiV GFP	NiV Luc	NiV	
세포주	HMVEC-TERT		Hela	
화합물 1	13420	3500	1484	1000
화합물 9	60	30	ND	ND

[0797]

[0798] NiV GFP: GFP 리포터 유전자를 발현하는 니파 바이러스

[0799] NiV-Luc: 루시페라제 리포터 유전자를 발현하는 니파 바이러스

- [0800] NiV: 니파 바이러스
- [0801] 본원에 인용된 모든 출원, 특허, 및 특허 문헌은 개별적으로 참조로 포함된 것과 마찬가지로 본원에 참조로 포함된다.
- [0802] 본 발명은 다양한 특정의 바람직한 실시양태 및 기술과 관련하여 기재되었다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주 내에 있는 한, 다수의 변경 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.