(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004704
(43) 공개일자 2025년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036205
(22) 출원일자(국제) 2023년04월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/014318
(87) 국제공개번호 WO 2023/195530
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
JP-P-2022-064593 2022년04월08일 일본(JP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
시오노기 앤드 컴파니, 리미티드
일본국 오사카, 오사카-시, 추오-쿠, 도쇼-마치 3-초메 1-8
(72) 발명자
사토 준
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
시바야마 히로미쓰
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

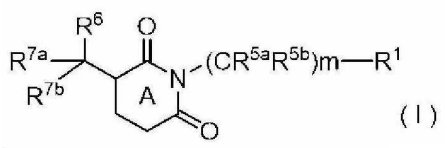
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **바이러스 증식 저해 활성을 갖는 유라실 유도체 및 그들을 함유하는 의약 조성물**

(57) 요 약

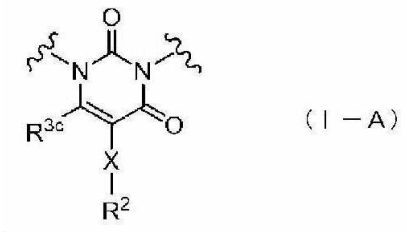
본 발명은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 활성을 나타내는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염 및 그들을 함유하는 의약 조성물을 제공한다.

식(I):



(I)

(식 중, 환 A는



(I-A)

(식 중, X는 단일 결합 등이고, R^2는 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식 기 등이고, R^{3c}는 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기 등이다)로 표시되는 환이고,

R^1은 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기이고, m은 0 등이고, R^{5a}는 각각 독립적으로, 수소 원자 등이고, R^{5b}는 각각 독립적으로, 수소 원자 등이고, R^6은 사이아노 등이며, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, 수소 원자 등이다)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

(52) CPC특허분류
A61P 31/14 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 491/107 (2013.01)

(72) 발명자
히라이 게이이치로
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
우노 유토
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
우에하라 쇼타
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
요네자와 슈지
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
구라하시 가나
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내
고지마 에이이치
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 도쇼마치 3초메 1반 8고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내

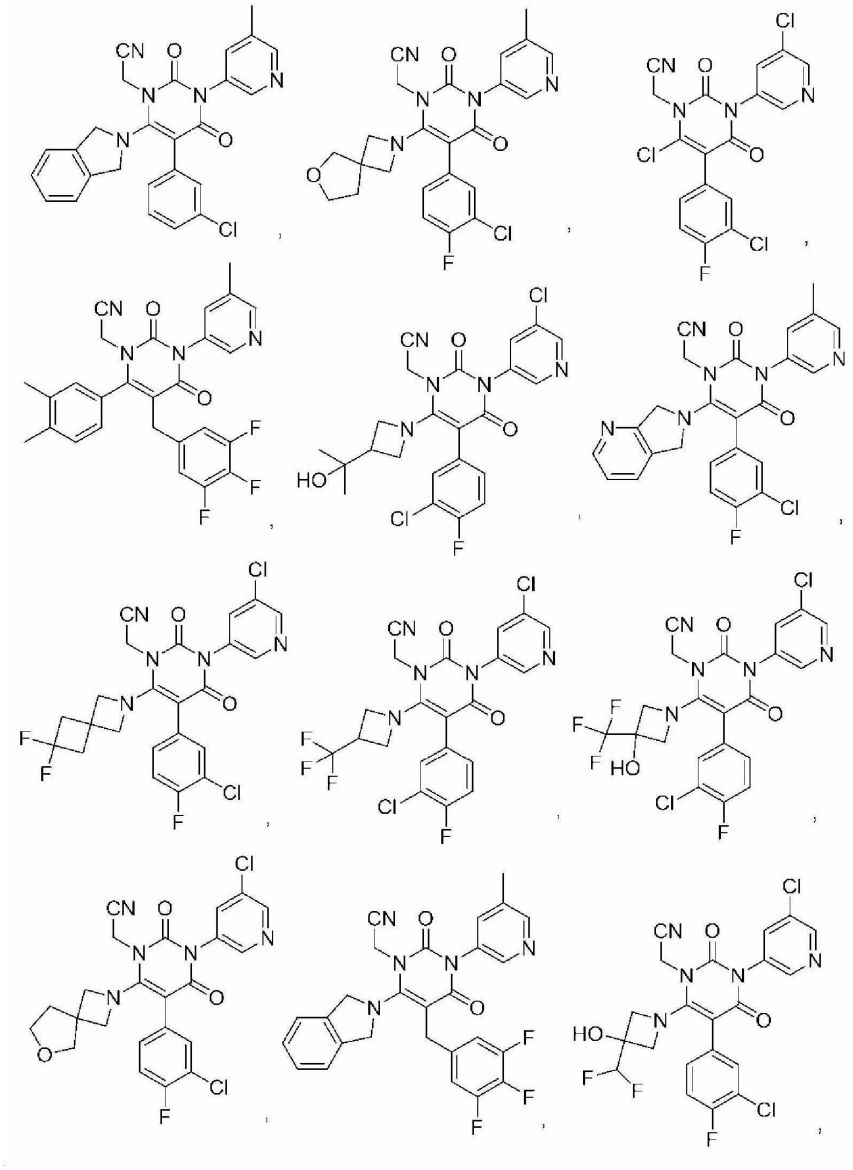
(30) 우선권주장
JP-P-2022-094627 2022년06월10일 일본(JP)
JP-P-2022-207187 2022년12월23일 일본(JP)

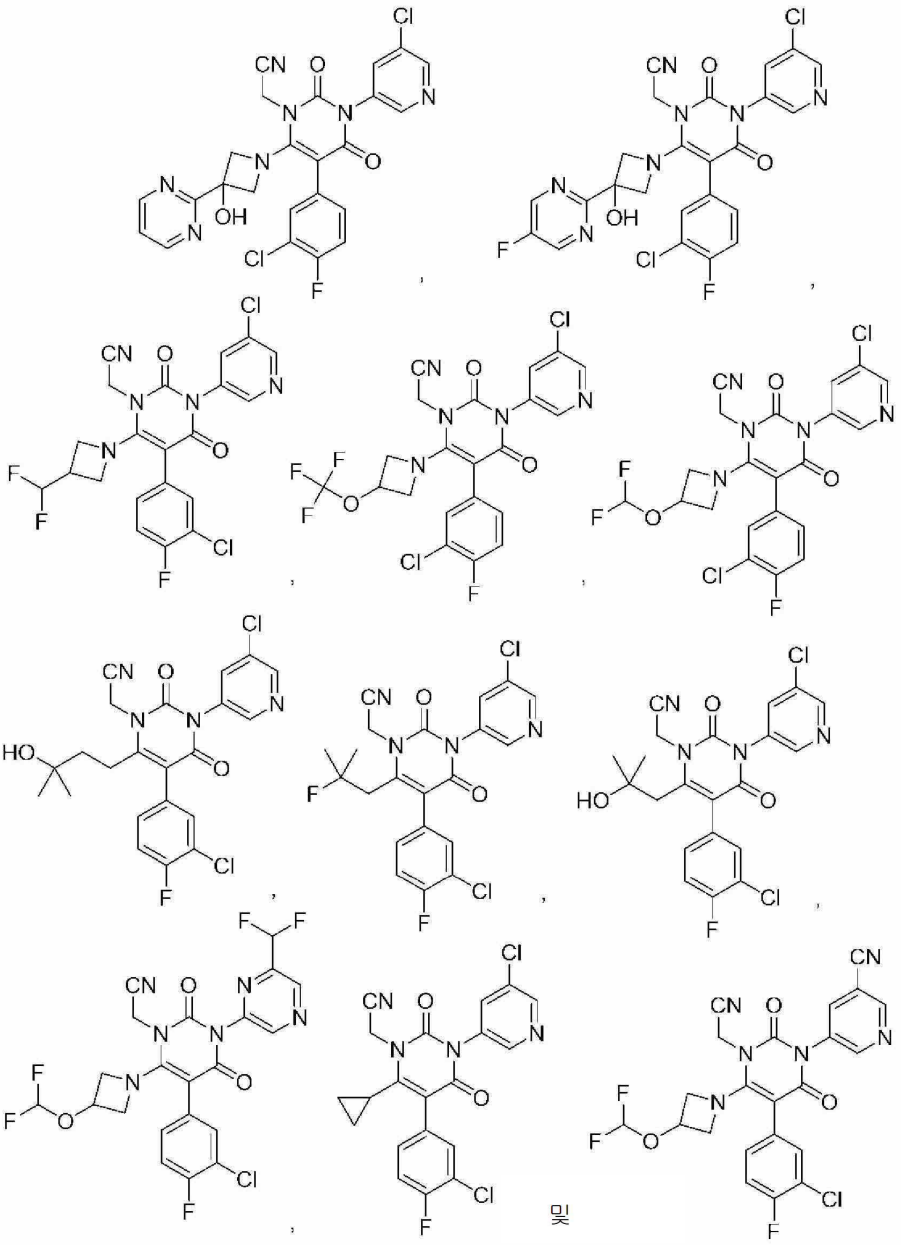
명 세 서

청구범위

청구항 1

이하의 화합물:





로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

청구항 2

제 1 항에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 의약 조성물.

청구항 3

제 1 항에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해제.

청구항 4

제 1 항에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 증식 저해제.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 코로나바이러스 증식 저해제.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 코로나바이러스 증식 저해제.

청구항 7

제 1 항에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 활성을 나타내는 화합물, 및 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 활성을 나타내는 화합물을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 니도바이러스목 코로나바이러스과 오쏘코로나바이러스아과에 속하는 코로나바이러스는, 약 30킬로베이스의 게놈 사이즈를 가져, 기지의 RNA 바이러스에서는 최대급의 1본쇄+쇄 RNA 바이러스이다. 코로나바이러스는 알파 코로나바이러스속, 베타 코로나바이러스속, 감마 코로나바이러스속 및 델타 코로나바이러스속의 4개로 분류되고, 인간에게 감염되는 코로나바이러스로서, 알파 코로나바이러스속의 2종류(HCoV-229E, HCoV-NL63) 및 베타 코로나바이러스속의 5종류(HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2)의 합계 7종류가 알려져 있다. 이 중, 4종류(HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43)는 감기의 병원체이지만, 나머지 3종류는 중증 폐렴을 야기하는 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 코로나바이러스(SARS-CoV), 중동 호흡기 증후군(MERS) 코로나바이러스(MERS-CoV) 및 신형 코로나바이러스(SARS-CoV-2)이다.

[0003] 2019년 12월에 발생한 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)은 급속히 국제사회에 만연하여, 2020년 3월 11일에 WHO로부터 팬데믹이 표명되었다. 2023년 3월 10일 시점에서 확인된 감염자수는 6.7억명 이상, 사망자수는 688만명 이상에 달한다(비특허문헌 1). SARS-CoV-2의 주된 감염 경로로서 비말 감염, 접촉 감염 및 에어로졸 감염이 보고되어 있고, SARS-CoV-2는 3시간 정도 에어로졸과 함께 공기 중을 계속 떠다녀, 감염력을 유지하는 것이 확인되어 있다(비특허문헌 2). 잠복 기간은 2~14일 정도이고, 발열(87.9%), 마른 기침(67.7%), 권태감(38.1%), 담(33.4%) 등의 감기양 증상이 전형적이다(비특허문헌 3). 중증예에서는, 급성 호흡 궁박 증후군이나 급성 폐 장애, 간질성 폐렴 등에 의한 호흡기 부전이 일어난다. 또한, 신부전이나 간부전 등의 다장기 부전도 보고되어 있다.

[0004] 일본에 있어서는, 기존약의 드러그 리포지셔닝으로부터, 항바이러스약인 렘데시비르, 항염증약인 덱사메타손, 류머티즘약인 바리시티닙이 COVID-19에 대한 치료약으로서 승인되고, 2022년 1월에 항IL-6 수용체 항체인 토실리주맙이 추가 승인되어 있다. 또한, 2021년 7월에, 항체 칵테일 요법인 로나프리브(카시리비맙/임데비맙)가 특례 승인되고, 2021년 9월에 소트로비맙이 특례 승인되고, 2021년 12월에 몰누피라비르가 특례 승인되었다. 이들 약제에 대한 유효성이나 안전성에 대해서는, 충분한 에비던스가 얻어져 있지 않다. 따라서, COVID-19에 대한 치료약의 창제는 급무이다.

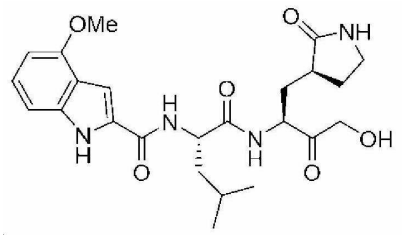
[0005] 코로나바이러스는, 세포에 감염하면, 2개의 폴리단백질을 합성한다. 이 2개의 폴리단백질 중에는, 바이러스 게놈을 만드는 복제 복합체, 2개의 프로테아제가 포함되어 있다. 프로테아제는, 바이러스로부터 합성된 폴리단백질을 절단하여, 각각의 단백질을 기능시키기 위해서 불가결한 작용을 한다. 2개의 프로테아제 중, 폴리단백질의 절단의 대부분을 담당하는 것이, 3CL 프로테아제(메인 프로테아제)이다(비특허문헌 4).

[0006] 3CL 프로테아제를 표적으로 한, COVID-19 치료약으로서는, 2021년 6월, Pfizer사에 의한 PF-00835231의 프로드

러그인 Lufotrelvir(PF-07304814)의 Phase1b 시험의 완료가 ClinicalTrials.gov에 게재되었다(NCT04535167). 또한, 2021년 3월, Pfizer사는 신형 코로나바이러스 감염증에 대한 치료약 PF-07321332의 Phase1 시험을 개시한다고 발표했다. PF-00835231, Lufotrelvir 및 PF-07321332의 구조식은 이하에 나타내는 대로이고, 본 발명 화합물과는 화학 구조가 상이하다(비특허문헌 5, 9 및 10, 및 특허문헌 1 및 2).

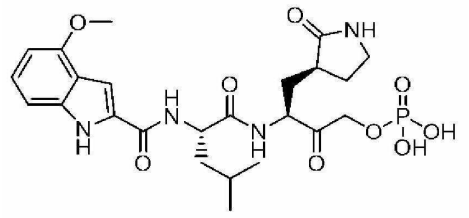
[0007] PF-00835231:

[0008] [화학식 1]

[0009] 

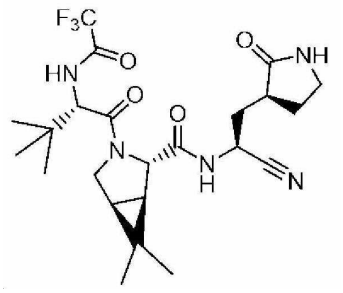
[0010] Lufotrelvir(PF-07304814):

[0011] [화학식 2]

[0012] 

[0013] PF-07321332:

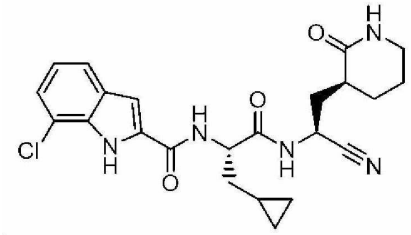
[0014] [화학식 3]

[0015] 

[0016] 2021년 12월, PAXLOVID(TM)는 미국에서 긴급 사용 허가가 승인되고, 2022년 2월 10일에 팍스로비드(등록상표)팩이 일본에서 특례 승인되었다.

[0017] 또한, 3CL 프로테아제를 표적으로 한, COVID-19 치료약으로서는, 2021년 8월, Pardes Biosciences사에 의한 PBI-0451의 Phase1 시험의 개시가 ClinicalTrials.gov에 게재되었다(NCT05011812). PBI-0451의 구조식은 이하에 나타내는 대로이고, 본 발명 화합물과는 화학 구조가 상이하다(비특허문헌 13).

[0018] [화학식 4]

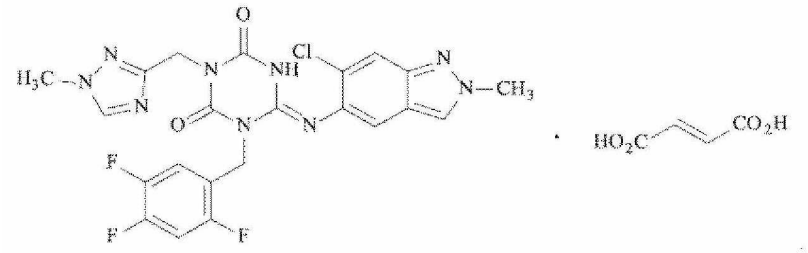
[0019] 

[0020] 또, 3CL 프로테아제를 표적으로 한, COVID-19 치료약으로서, 2022년 11월 22일에 조코바(등록상표)가 일본에서

긴급 승인되었다(비특허문헌 18).

[0021] 조코바의 유효 성분은 엔시트렐비르 푸마르산이고, 구조식은 이하에 나타내는 대로, 본 발명 화합물과는 화학 구조가 상이하다(특허문헌 10 및 11).

[0022] [화학식 5]

[0023] 

[0024] 3CL 프로테아제를 표적으로 한 COVID-19 치료약에 대한 내성 변이에 대해서는, 충분한 에비던스가 얻어져 있지 않다.

[0025] 3CL 프로테아제 저해 활성을 갖는 화합물이 비특허문헌 5~8 및 14~17에 개시되어 있지만, 어느 문헌에 있어서도 본 발명에 관련되는 화합물은 기재도 시사도되어 있지 않다.

[0026] $P2X_3$ 및/또는 $P2X_{2/3}$ 수용체 저해 작용을 갖는 화합물이 특허문헌 3~9에 개시되어 있지만, 어느 문헌에 있어서도, 3CL 프로테아제 저해 활성 및 항바이러스 효과에 대해서는 기재도 시사도 되어 있지 않다.

[0027] HIV-1 역전사 효소 저해 작용을 갖는 화합물이 비특허문헌 12에 기재되어 있지만, 3CL 프로테아제 저해 활성 및 항코로나바이러스 효과에 대해서는 기재도 시사도 되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0028] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2021/205298호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2021/250648호

(특허문헌 0003) 국제 공개 제2012/020742호

(특허문헌 0004) 국제 공개 제2013/118855호

(특허문헌 0005) 중국 특허출원 공개 제113620888호 명세서

(특허문헌 0006) 중국 특허출원 공개 제113666914호 명세서

(특허문헌 0007) 중국 특허출원 공개 제113735838호 명세서

(특허문헌 0008) 중국 특허출원 공개 제113773300호 명세서

(특허문헌 0009) 중국 특허출원 공개 제113801097호 명세서

(특허문헌 0010) 국제 공개 제2022/138987호

(특허문헌 0011) 국제 공개 제2022/138988호

비특허문헌

[0029] (비특허문헌 0001) "COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University", [online], Johns Hopkins University, [2023년 3월 16일 검색], 인터넷<URL: https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

(비특허문헌 0002) The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE(2020년), 382권, 1564~1567페이지

(비특허문헌 0003) "Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019(COVID-19)", [online], 2020년 2월 28일, WHO, [2023년 3월 16일 검색], 인터넷<URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

(비특허문헌 0004) Science(2003년), 300권, 1763~1767페이지

(비특허문헌 0005) "A comparative analysis of SARS-CoV-2 antivirals characterizes 3CLpro inhibitor PF-00835231 as a potential new treatment for COVID-19", Journal of Virology, 2021 Mar 10; 95(7), e01819-20

(비특허문헌 0006) Cell Research(2020년), 30권, 678~692페이지

(비특허문헌 0007) Science(2020년), 368권, 409~412페이지

(비특허문헌 0008) ACS Central Science(2021년), 7권, 3호, 467~475페이지

(비특허문헌 0009) 261st Am Chem Soc (ACS) Natl Meet · 2021-04-05 / 2021-04-16 · Virtual, N/A · Abst 243

(비특허문헌 0010) Science(2021년), 374권, 1586~1593페이지

(비특허문헌 0011) "Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study", [online], 2021년 11월 5일, Pfizer Press Release, [2023년 3월 16일 검색], 인터넷<URL: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

(비특허문헌 0012) Synthetic Communications(2006년), 36권, 19호, 2913~2920페이지

(비특허문헌 0013) "Discovery and Development of PBI-0451", [online], 2022년 3월 24일, 35th International Conference on Antiviral Research(ICAR), [2023년 3월 16일 검색], 인터넷<URL: https://ir.pardesbio.com/static-files/fc7c4f8c-e0bd-4b97-8c9c-eff09bafd4db>

(비특허문헌 0014) Molecules(2020년), 25권, 3193페이지

(비특허문헌 0015) Molecules(2020년), 25권, 3920페이지

(비특허문헌 0016) European Journal of Medicinal Chemistry(2020년), 206권, 112711페이지

(비특허문헌 0017) Journal of the American Chemical Society(2022년), 144권, 2905~2920페이지

(비특허문헌 0018) 시오노기 제약 주식회사 프레스 릴리스(2022년 11월 22일)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0030] 본 발명의 목적은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 활성을 갖는 화합물을 제공하는 것에 있다. 바람직하게는, 본 발명은, 항바이러스 작용, 특히 코로나바이러스의 증식 저해 작용을 갖는 화합물, 및 해당 화합물을 함유하는 의약을 제공한다.

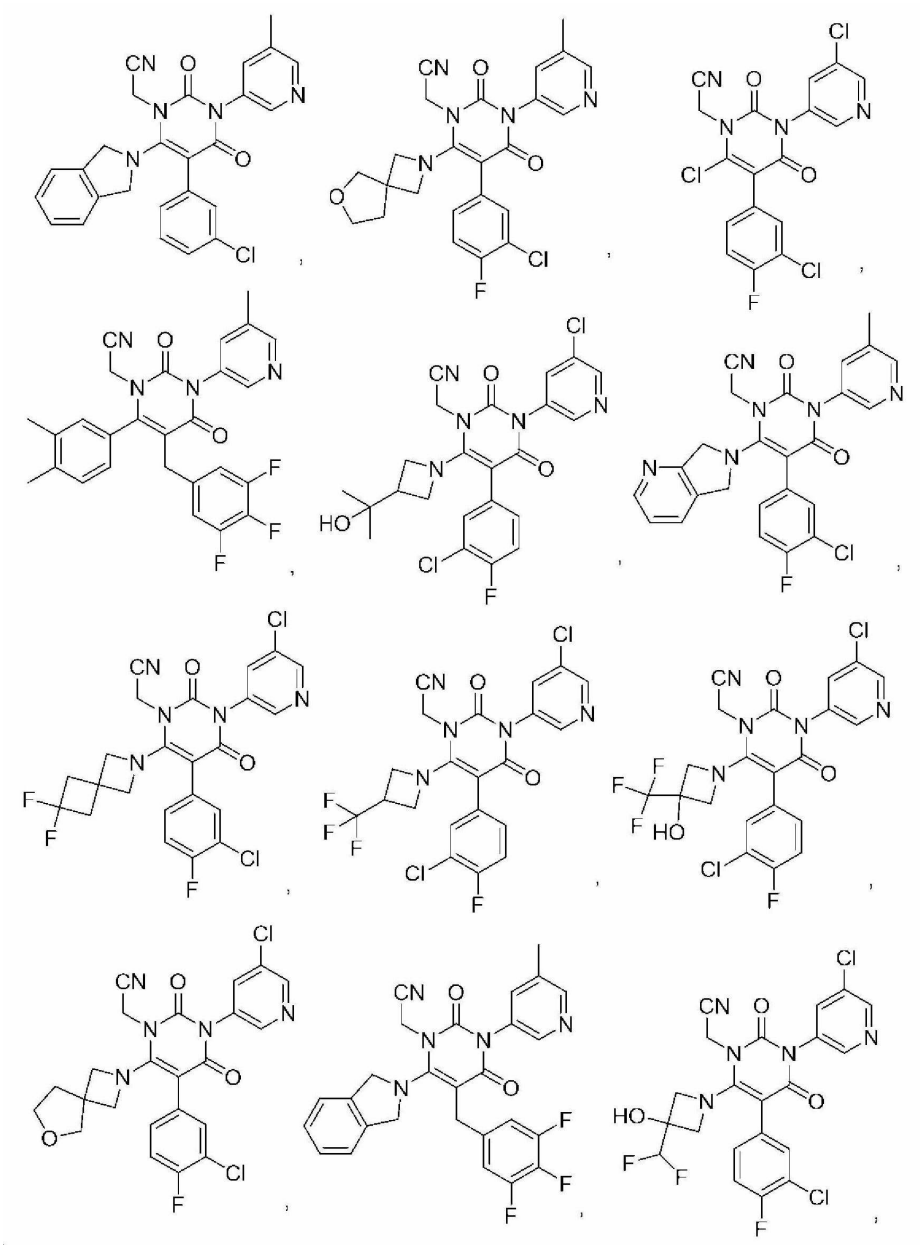
과제의 해결 수단

[0031] 본 발명은, 이하에 관한 것이다.

[0032] (1'')

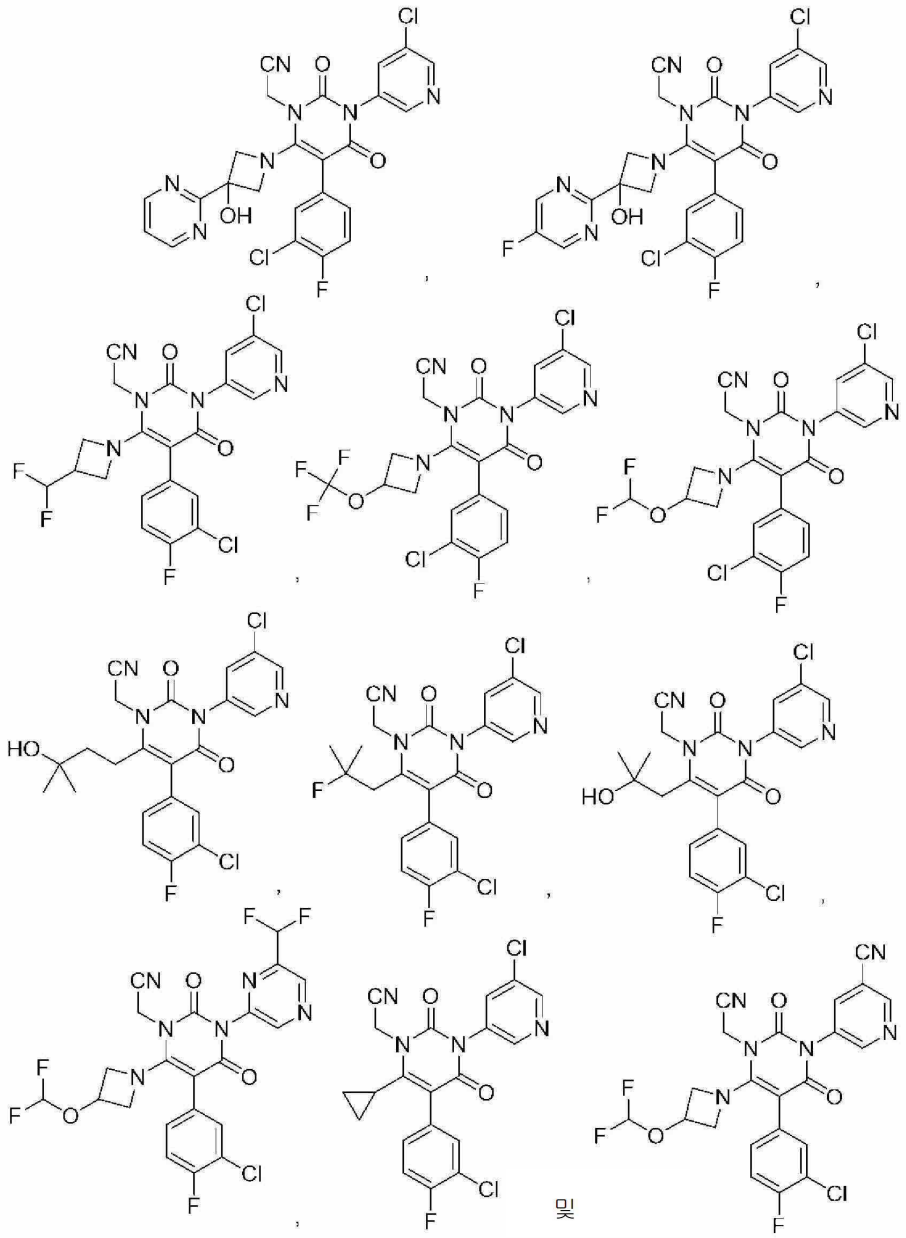
[0033] 이하의 화합물:

[0034] [화학식 6]



[0035]

[0036] [화학식 7]



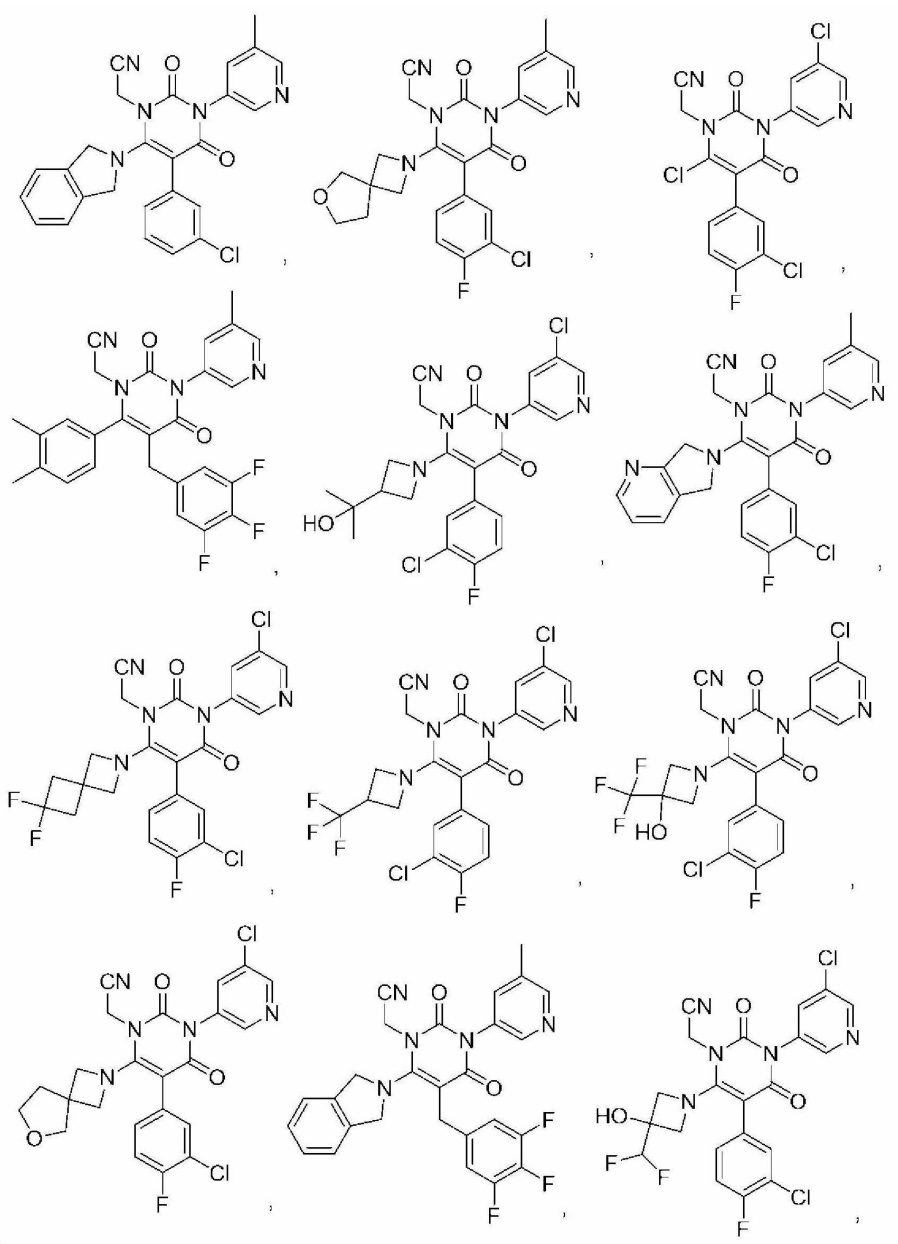
[0037] 및

[0038] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0039] (2'')

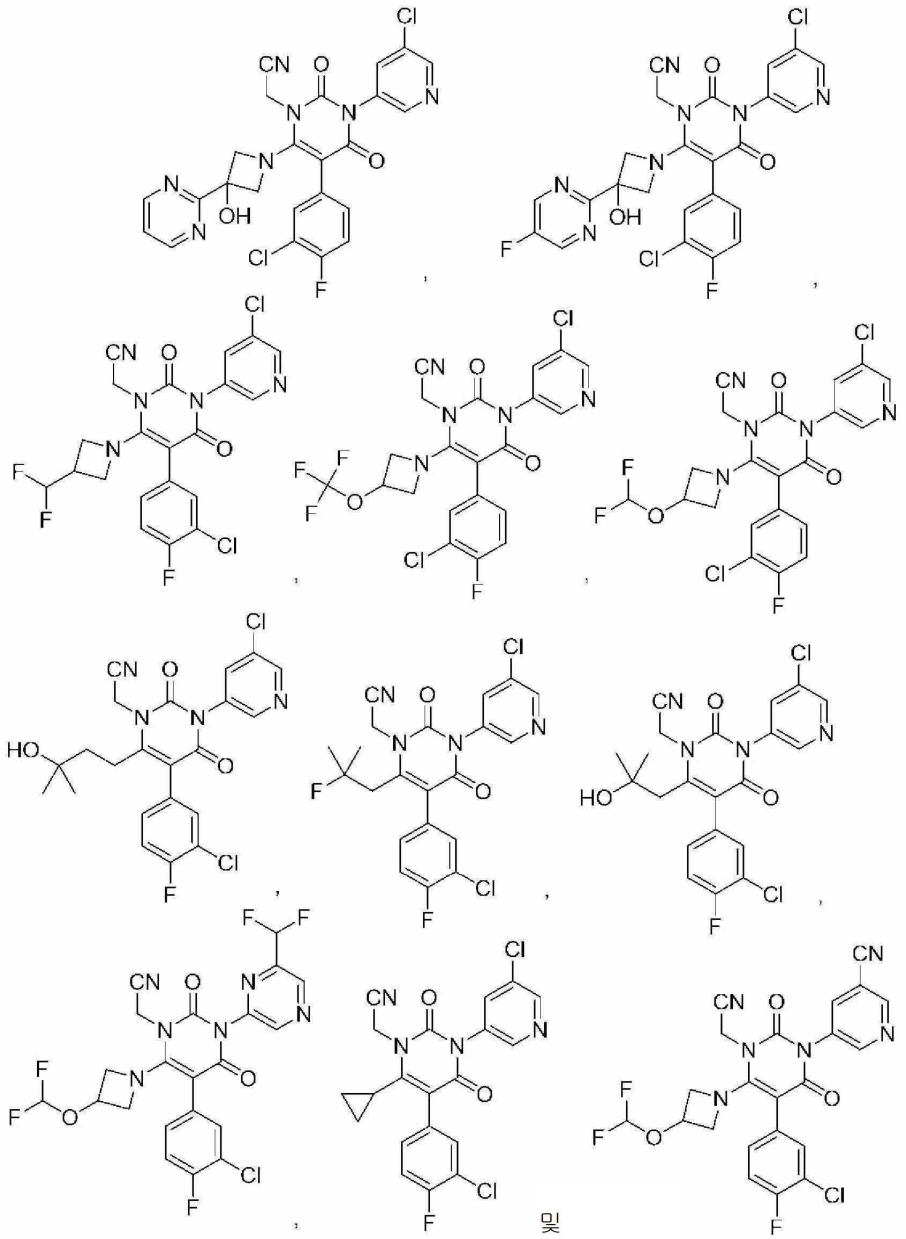
[0040] 이하의 화합물:

[0041] [화학식 8]



[0042]

[0043] [화학식 9]



[0044]

[0045] 로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0046] (3'') 상기 항목 (1'')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 의약 조성물.

[0047] (3''') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0048] (4'') 상기 항목 (1'')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해제.

[0049] (4''') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해제.

[0050] (5'') 상기 항목 (1'')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 증식 저해제.

[0051] (5''') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 증식 저해제.

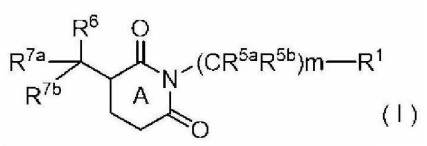
[0052] (6'') 코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 상기 항목 (5'') 또는 (5''')에 기재된 코로나바이러스 증식 저해제.

[0053] (7'') 코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 상기 항목 (6'')에 기재된 코로나바이러스 증식 저해제.

[0054] 또한, 본 발명은, 이하에 관한 것이다.

[0055] (1') 식(I):

[0056] [화학식 10]

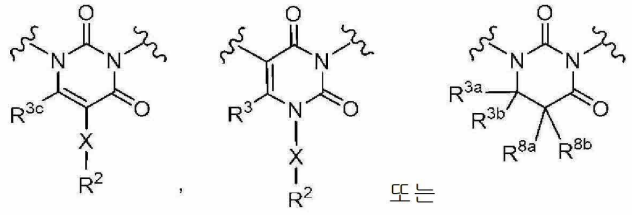
[0057] 

(I)

[0058] (식 중,

[0059] 환 A는,

[0060] [화학식 11]

[0061] 

또는

[0062] (식 중,

[0063] X는, 단일 결합, $-CR^{4a}R^{4b}-$, -C(=O)-, -O- 또는 -S-이고;

[0064] R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0065] R^{2}는, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0066] R^{3c}는, 수소 원자, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알켄일, 치환 혹은 비치환된 알킨일, 치환 혹은 비치환된 아미노, 치환 혹은 비치환된 카바모일 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시이고;

[0067] R^{3}은, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알켄일, 치환 혹은 비치환된 알킨일, 치환 혹은 비치환된 아미노, 치환 혹은 비치환된 카바모일 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시이고;

[0068] R^{3a}는, 수소 원자, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알켄일, 치환 혹은 비치환된 알킨일 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시이고;

[0069] R^{3b}는, 수소 원자이고;

[0070] R^{8a}는, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기 또는 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기이고;

[0071] R^{8b}는, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0072] 혹은, R^{8a} 및 R^{8b}는 결합하는 탄소 원자와 하나가 되어, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환을 형성해도 된다)로 표시되는 환이고;

[0073] R^{1}은, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 카바모일, 치환 혹은 비치환된 아미노 또는 사이아노이고;

[0074] m은, 0, 1 또는 2이고;

[0075] R^{5a}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

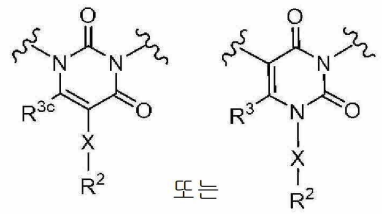
[0076] R^{5b}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0077] R^{6}은, 사이아노, 할로젠 또는 치환 혹은 비치환된 알킨일이며;

[0078] R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠, 카복시, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알킬옥시카보닐; 또는, R^{7a} 및 R^{7b}는 결합하는 탄소 원자와 하나가 되어, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환을 형성해도 된다)로 표시되는 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0079] (2') 환 A가,

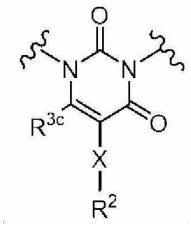
[0080] [화학식 12]

[0081] 

[0082] (식 중, R^{3c}, R^{3}, X 및 R^{2}는 상기 항목 (1')와 동의)로 표시되는 환인, 상기 항목 (1')에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0083] (3') 환 A가,

[0084] [화학식 13]

[0085] 

[0086] (식 중, R^{3c}, X 및 R^{2}는 상기 항목 (1')와 동의)로 표시되는 환인, 상기 항목 (1') 또는 (2')에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0087] (4') R^{1}이, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기인, 상기 항목 (1')~(3') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0088] (5') X가, 단일 결합 또는 $-CH_2-$인, 상기 항목 (1')~(4') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0089] (6') R^{2}가, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기인, 상기 항목 (1')~(5') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또

는 그 제약상 허용되는 염.

[0090] (7') R^{3c} 및 R^{3}이 각각 독립적으로, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시인, 상기 항목 (1')~(6') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0091] (8') m이, 0 또는 1인, 상기 항목 (1')~(7') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0092] (9') R^{5a}가, 각각 독립적으로 수소 원자이고, R^{5b}가 각각 독립적으로 수소 원자인, 상기 항목 (1')~(8') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0093] (10') R^{6}이, 사이아노인, 상기 항목 (1')~(9') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0094] (11') R^{7a} 및 R^{7b}가 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬인, 상기 항목 (1')~(10') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0095] (12') 상기 항목 (1')~(11') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 의약 조성물.

[0096] (13') 상기 항목 (1')~(11') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해제.

[0097] (14') 상기 항목 (1')~(11') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 증식 저해제.

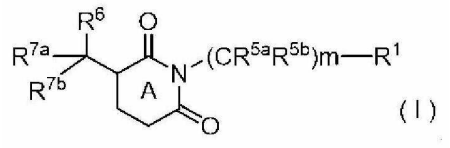
[0098] (15') 코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 상기 항목 (14')에 기재된 코로나바이러스 증식 저해제.

[0099] (16') 코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 상기 항목 (14')에 기재된 코로나바이러스 증식 저해제.

[0100] 또, 본 발명은, 이하에 관한 것이다.

[0101] (1) 식(I):

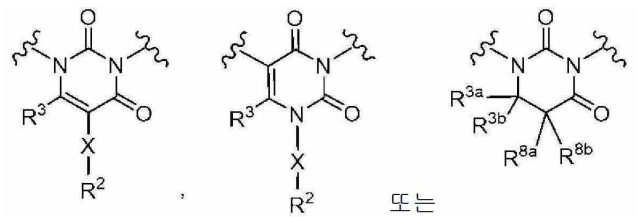
[0102] [화학식 14]

[0103] 

[0104] (식 중,

[0105] 환 A는,

[0106] [화학식 15]

[0107] 

[0108] (식 중,

[0109] X는, 단일 결합, $-CR^{4a}R^{4b}-$, -C(=O)-, -O- 또는 -S-이고;

[0110] R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0111] R^2는, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기이고;

[0112] R^3은, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알켄일, 치환 혹은 비치환된 알킨일, 치환 혹은 비치환된 아미노 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시이고;

[0113] R^{3a}는, 수소 원자, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환옥시, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환옥시, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알켄일, 치환 혹은 비치환된 알킨일 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시이고;

[0114] R^{3b}는, 수소 원자이고;

[0115] R^{8a}는, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기 또는 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기이고;

[0116] R^{8b}는, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0117] 혹은, R^{8a} 및 R^{8b}는 결합하는 탄소 원자와 하나가 되어, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환을 형성해도 된다)로 표시되는 환이고;

[0118] R^1은, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 카바모일 또는 치환 혹은 비치환된 아미노이고;

[0119] m은, 0, 1 또는 2이고;

[0120] R^{5a}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

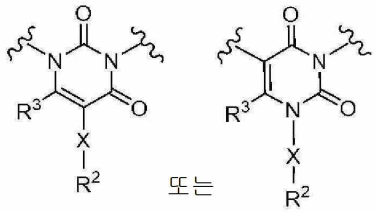
[0121] R^{5b}는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬이고;

[0122] R^6은, 사이아노, 할로젠 또는 치환 혹은 비치환된 알킨일이며;

[0123] R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로젠, 카복시, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알킬옥시카보닐; 또는, R^{7a} 및 R^{7b}는 결합하는 탄소 원자와 하나가 되어, 치환 혹은 비치환된 비방향족 탄소환 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환을 형성해도 된다)로 표시되는 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0124] (2) 환 A가,

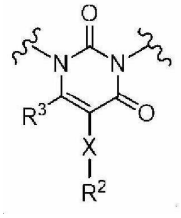
[0125] [화학식 16]

[0126] 

[0127] (식 중, R^3, X 및 R^2는 상기 항목 (1)과 동의)로 표시되는 환인, 상기 항목 (1)에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0128] (3) 환 A가,

[0129] [화학식 17]

[0130] 

[0131] (식 중, R^3, X 및 R^2는 상기 항목 (1)과 동의)로 표시되는 환인, 상기 항목 (1) 또는 (2)에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0132] (4) R^1이, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기 또는 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기인, 상기 항목 (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0133] (5) X가, 단일 결합 또는 $-CH_2-$인, 상기 항목 (1)~(4) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0134] (6) R^2가, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기인, 상기 항목 (1)~(5) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0135] (7) R^3이, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 비방향족 헤테로환식기, 치환 혹은 비치환된 방향족 탄소환옥시, 할로젠, 치환 혹은 비치환된 알킬 또는 치환 혹은 비치환된 알킬옥시인, 상기 항목 (1)~(6) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0136] (8) m이, 0 또는 1인, 상기 항목 (1)~(7) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0137] (9) R^{5a}가, 각각 독립적으로 수소 원자이고, R^{5b}가 각각 독립적으로 수소 원자인, 상기 항목 (1)~(8) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0138] (10) R^6이, 사이아노인, 상기 항목 (1)~(9) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0139] (11) R^{7a} 및 R^{7b}가 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 치환 혹은 비치환된 알킬인, 상기 항목 (1)~(10) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0140] (12) 상기 항목 (1)~(11) 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 의약 조성물.

[0141] (13) 상기 항목 (1)~(11) 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해제.

[0142] (14) 상기 항목 (1)~(11) 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 증식 저해제.

[0143] (15) 코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 상기 항목 (14)에 기재된 코로나바이러스 증식 저해제.

[0144] (16) 코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 상기 항목 (14)에 기재된 코로나바이러스 증식 저해제.

[0145] (100) 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 감염증의 예방 및/또는 치료를 위한, 의약 조성물.

[0146] (100') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염을 함유하는, 코로나바이러스 감염증의 예방 및/또는 치료를 위한, 의약 조성물.

[0147] (101) 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)의 예방 및/또는 치료를 위한, 상기 항목 (100) 또는 (100')에 기재된 의약 조성물.

[0148] (102) SARS-CoV-2에 의한 감염증의 예방 및/또는 치료를 위한, 상기 항목 (100)에 기재된 의약 조성물.

[0149] (103) 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스의 증식 저해 방법.

[0150] (103') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스의 증식 저해 방법.

[0151] (104) 코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 상기 항목 (103) 또는 (103')에 기재된 증식 저해 방법.

[0152] (105) 코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 상기 항목 (103) 또는 (103')에 기재된 증식 저해 방법.

[0153] (106) 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

[0154] (106') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

[0155] (107) 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증의 치료 및/또는 예방 방법.

[0156] (107') 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증의 치료 및/또는 예방 방법.

[0157] (108) 코로나바이러스 감염증이, 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)인, 상기 항목 (107) 또는 (107')에 기재된 예방 및/또는 치료 방법.

[0158] (109) 코로나바이러스 감염증이, SARS-CoV-2에 의한 감염증인, 상기 항목 (107) 또는 (107')에 기재된 예방 및/또는 치료 방법.

[0159] (110) 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방제를 제조하기 위한, 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염의 사용.

[0160] (110') 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방제를 제조하기 위한, 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염의 사용.

[0161] (111) 코로나바이러스의 증식 저해제를 제조하기 위한, 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염의 사용.

[0162] (111') 코로나바이러스의 증식 저해제를 제조하기 위한, 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염의 사용.

[0163] (112) 코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 상기 항목 (111) 또는 (111')에 기재된 사용.

[0164] (113) 코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 상기 항목 (111) 또는 (111')에 기재된 사용.

[0165] (114) 코로나바이러스 감염증의 치료 및/또는 예방제를 제조하기 위한, 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염의 사용.

[0166] (114') 코로나바이러스 감염증의 치료 및/또는 예방제를 제조하기 위한, 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염의 사용.

[0167] (115) 코로나바이러스 감염증이, 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)인, 상기 항목 (114) 또는 (114')에 기재된 사용.

[0168] (116) 코로나바이러스 감염증이, SARS-CoV-2에 의한 감염증인, 상기 항목 (114) 또는 (114')에 기재된 사용.

[0169] (117) 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0170] (117') 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 상기 항목

(2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0171] (118) 코로나바이러스의 증식 저해에 사용하기 위한, 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0172] (118') 코로나바이러스의 증식 저해에 사용하기 위한, 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0173] (119) 코로나바이러스가, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스인, 상기 항목 (118) 또는 (118')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0174] (120) 코로나바이러스가, SARS-CoV-2인, 상기 항목 (118) 또는 (118')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0175] (121) 코로나바이러스 감염증의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 상기 항목 (1)~(11), (1')~(11') 및 (1'') 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0176] (121') 코로나바이러스 감염증의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 상기 항목 (2'')에 기재된 화합물 혹은 그 중수소체 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0177] (122) 코로나바이러스 감염증이, 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)인, 상기 항목 (121) 또는 (121')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

[0178] (123) 코로나바이러스 감염증이, SARS-CoV-2에 의한 감염증인, 상기 항목 (121) 또는 (121')에 기재된 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염.

발명의 효과

[0179] 본 발명에 따른 화합물은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제에 대한 저해 활성을 가져, 코로나바이러스 감염증의 치료제 및/또는 예방제로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0180] 이하에 본 명세서에 있어서 이용되는 각 용어의 의미를 설명한다. 각 용어는 특별히 언급이 없는 한, 단독으로 이용되는 경우도, 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 경우도, 동일한 의미로 이용된다.

[0181] 「로 이루어지는」이라고 하는 용어는, 구성 요건만을 갖는 것을 의미한다.

[0182] 「포함하는」이라고 하는 용어는, 구성 요건에 한정되지 않고, 기재되어 있지 않은 요소를 배제하지 않는 것을 의미한다.

[0183] 이하, 본 발명에 대하여 실시형태를 나타내면서 설명한다. 본 명세서의 전체에 걸쳐서, 단수형의 표현은, 특별히 언급하지 않는 한, 그 복수형의 개념도 포함하는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 단수형의 관사(예를 들면, 영어의 경우는 「a」, 「an」, 「the」 등)는, 특별히 언급하지 않는 한, 그 복수형의 개념도 포함하는 것이 이해되어야 한다.

[0184] 또한, 본 명세서에 있어서 사용되는 용어는, 특별히 언급하지 않는 한, 당해 상기 분야에서 통상 이용되는 의미로 이용되는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서 중에서 사용되는 모든 전문 용어 및 과학 기술 용어는, 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모순되는 경우, 본 명세서(정의를 포함시켜)가 우선한다.

[0185] 「할로젠」이란, 불소 원자, 염소 원자, 브로민 원자, 및 아이오딘 원자를 포함한다. 특히 불소 원자 및 염소 원자가 바람직하다.

[0186] 「알킬」이란, 탄소수 1~15, 바람직하게는 탄소수 1~10, 보다 바람직하게는 탄소수 1~6, 더 바람직하게는 탄소수 1~4의 직쇄 또는 분기상의 탄화수소기를 포함한다. 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 아이소헥실, n-헵틸, 아이소헵틸, n-옥틸, 아이소옥틸, n-노닐, n-데실 등을 들 수 있다.

[0187] 「알킬」의 바람직한 태양으로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, n-펜틸을 들 수 있다. 더 바람직한 태양으로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, tert-뷰틸을 들 수

있다.

[0188] 「알켄일」이란, 임의의 위치에 1 이상의 이중 결합을 갖는, 탄소수 2~15, 바람직하게는 탄소수 2~10, 보다 바람직하게는 탄소수 2~6, 더 바람직하게는 탄소수 2~4의 직쇄 또는 분기상의 탄화수소기를 포함한다. 예를 들면, 바이닐, 알릴, 프로펜일, 아이소프로펜일, 뷰텐일, 아이소뷰텐일, 프렌일, 뷰타다이엔일, 펜텐일, 아이소펜텐일, 펜타다이엔일, 헥센일, 아이소헥센일, 헥사다이엔일, 헵텐일, 옥텐일, 노넨일, 데센일, 운데센일, 도데센일, 트라이데센일, 테트라데센일, 펜타데센일 등을 들 수 있다.

[0189] 「알켄일」의 바람직한 태양으로서, 바이닐, 알릴, 프로펜일, 아이소프로펜일, 뷰텐일을 들 수 있다. 더 바람직한 태양으로서, 바이닐, n-프로펜일 등을 들 수 있다.

[0190] 「알킨일」이란, 임의의 위치에 1 이상의 삼중 결합을 갖는, 탄소수 2~10, 바람직하게는 탄소수 2~8, 더 바람직하게는 탄소수 2~6, 더 바람직하게는 탄소수 2~4의 직쇄 또는 분기상의 탄화수소기를 포함한다. 추가로 임의의 위치에 이중 결합을 갖고 있어도 된다. 예를 들면, 에틴일, 프로핀일, 뷰틴일, 펜틴일, 헥신일, 헵틴일, 옥틴일, 노닌일, 데신일 등을 포함한다.

[0191] 「알킨일」의 바람직한 태양으로서, 에틴일, 프로핀일, 뷰틴일, 펜틴일을 들 수 있다. 더 바람직한 태양으로서, 에틴일, 프로핀일 등을 들 수 있다.

[0192] 「방향족 탄소환식기」란, 단환 또는 2환 이상의, 환상 방향족 탄화수소기를 의미한다. 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴 등을 들 수 있다.

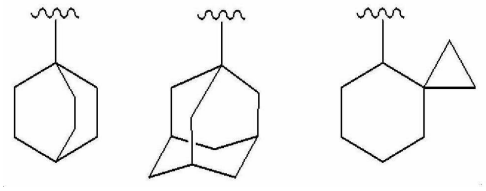
[0193] 「방향족 탄소환식기」의 바람직한 태양으로서, 페닐을 들 수 있다.

[0194] 「방향족 탄소환」이란, 상기 「방향족 탄소환식기」로부터 유도되는 환을 의미한다.

[0195] 「비방향족 탄소환식기」란, 단환 또는 2환 이상의, 환상 포화 탄화수소기 또는 환상 비방향족 불포화 탄화수소기를 의미한다. 2환 이상의 「비방향족 탄소환식기」는, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 탄소환식기에, 상기 「방향족 탄소환식기」에 있어서의 환이 축합한 것도 포함한다.

[0196] 또, 「비방향족 탄소환식기」는, 이하와 같이 가교하고 있는 기, 또는 스파이로환을 형성하는 기도 포함한다.

[0197] [화학식 18]

[0198] 

[0199] 단환의 비방향족 탄소환식기로서는, 탄소수 3~16이 바람직하고, 보다 바람직하게는 탄소수 3~12, 더 바람직하게는 탄소수 4~8이다. 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로프로펜일, 사이클로뷰텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로헥사다이엔일 등을 들 수 있다.

[0200] 2환 이상의 비방향족 탄소환식기로서는, 탄소수 8~20이 바람직하고, 보다 바람직하게는 탄소수 8~16이다. 예를 들면, 인단일, 인덴일, 아세나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오렌일 등을 들 수 있다.

[0201] 「비방향족 탄소환」이란, 상기 「비방향족 탄소환식기」로부터 유도되는 환을 의미한다.

[0202] 「방향족 헤테로환식기」란, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로원자를 환 내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 방향족환식기를 의미한다.

[0203] 2환 이상의 방향족 헤테로환식기는, 단환 또는 2환 이상의 방향족 헤테로환식기에, 상기 「방향족 탄소환식기」에 있어서의 환이 축합한 것도 포함하고, 해당 결합손은 어느 환에 갖고 있어도 된다.

[0204] 단환의 방향족 헤테로환식기로서는, 5~8원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원이다. 5원 방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 퓨릴, 싸이엔일, 아이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 싸이아졸릴, 싸이아다이아졸릴 등을 들 수 있다. 6원 방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 피리딜, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트라이아진일 등을 들

수 있다.

[0205] 2환의 방향족 헤테로환식기로서는, 8~10원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 9원 또는 10원이다. 예를 들면, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리진일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 나프티리딘일, 퀴녹살린일, 퓨린일, 프테리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈아이소싸이아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조싸이아다이아졸릴, 벤조퓨릴, 아이소벤조퓨릴, 벤조싸이엔일, 벤조트라이아졸릴, 이미다조피리딜, 트라이아졸로피리딜, 이미다조싸이아졸릴, 피라지노피리다진일, 옥사졸로피리딜, 싸이아졸로피리딜 등을 들 수 있다.

[0206] 9원 방향족 헤테로환식기로서는, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리진일, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈아이소싸이아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조싸이아다이아졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조퓨릴, 이미다조피리딜, 트라이아졸로피리딜, 옥사졸로피리딜, 싸이아졸로피리딜 등을 들 수 있다.

[0207] 10원 방향족 헤테로환식기로서는, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 나프티리딘일, 퀴녹살린일, 프테리딘일, 피라지노피리다진일 등을 들 수 있다.

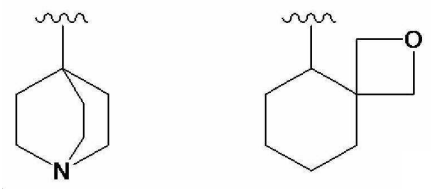
[0208] 3환 이상의 방향족 헤테로환식기로서는, 13~15원이 바람직하다. 예를 들면, 카바졸릴, 아크리딘일, 잔텐일, 페노싸이아진일, 페녹사싸이인일, 페녹사진일, 다이벤조퓨릴 등을 들 수 있다.

[0209] 「방향족 헤테로환」이란, 상기 「방향족 헤테로환식기」로부터 유도되는 환을 의미한다.

[0210] 「비방향족 헤테로환식기」란, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로원자를 환 내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 비방향족환식기를 의미한다. 2환 이상의 비방향족 헤테로환식기는, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 헤테로환식기에, 상기 「방향족 탄소환식기」, 「비방향족 탄소환식기」, 및/또는 「방향족 헤테로환식기」에 있어서의 각각의 환이 축합한 것, 또, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 탄소환식기에, 상기 「방향족 헤테로환식기」에 있어서의 환이 축합한 것도 포함하고, 해당 결합손은 어느 환에 갖고 있어도 된다.

[0211] 또, 「비방향족 헤테로환식기」는, 이하와 같이 가교하고 있는 기, 또는 스파이로환을 형성하는 기도 포함한다.

[0212] [화학식 19]

[0213] 

[0214] 단환의 비방향족 헤테로환식기로서는, 3~8원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원이다.

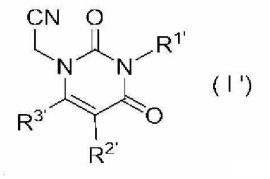
[0215] 3원 비방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 싸이이란일, 옥시란일, 아지리딘일을 들 수 있다. 4원 비방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 옥세탄일, 아제티딘일을 들 수 있다. 5원 비방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 옥사싸이올란일, 싸이아졸리딘일, 피롤리딘일, 피롤린일, 이미다졸리딘일, 이미다졸린일, 피라졸리딘일, 피라졸린일, 테트라하이드로퓨릴, 다이하이드로싸이아졸릴, 테트라하이드로아이소싸이아졸릴, 다이옥솔란일, 다이옥솔릴, 싸이올란일 등을 들 수 있다. 6원 비방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 다이옥산일, 싸이안일, 피페리딘일, 피페라진일, 모폴린일, 모폴리노, 싸이오모폴린일, 싸이오모폴리노, 다이하이드로피리딜, 테트라하이드로피리딜, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로옥사진일, 테트라하이드로피리다진일, 헥사하이드로피리미딘일, 다이옥사진일, 싸이인일, 싸이아진일 등을 들 수 있다. 7원 비방향족 헤테로환식기로서는, 예를 들면, 헥사하이드로아제핀일, 테트라하이드로다이아제핀일, 옥세판일을 들 수 있다.

[0216] 2환 이상의 비방향족 헤테로환식기로서는, 8~20원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 8~13원, 더 바람직하게는 8~10원이다. 예를 들면, 인돌린일, 아이소인돌린일, 크로만일, 아이소크로만일 등을 들 수 있다.

[0217] 「비방향족 헤테로환」이란, 상기 「비방향족 헤테로환식기」로부터 유도되는 환을 의미한다.

[0218] 식(I)로 표시되는 화합물로서는, 이하의 식(I')

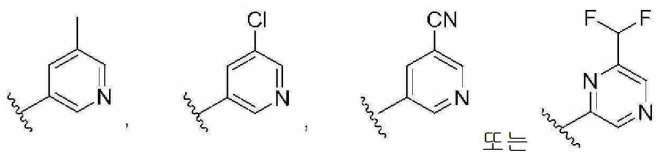
[0219] [화학식 20]

[0220] 

[0221] (식 중,

[0222] R^1은, 이하에 나타나는 기:

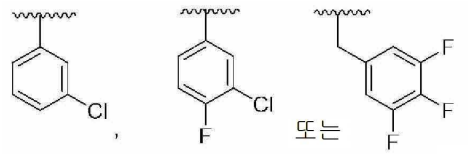
[0223] [화학식 21]

[0224] 

[0225] 이고,

[0226] R^2는, 이하에 나타나는 기:

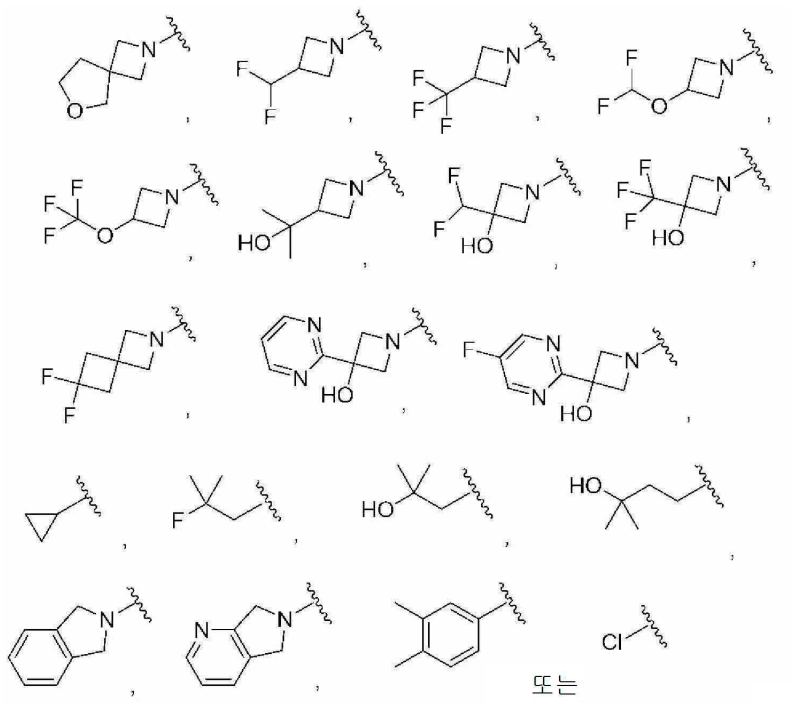
[0227] [화학식 22]

[0228] 

[0229] 이고,

[0230] R^3은, 이하에 나타나는 기:

[0231] [화학식 23]

[0232] 

[0233] 이다)로 표시되는 화합물을 포함한다.

[0234] 식(I)로 표시되는 화합물은, 특정의 이성체로 한정하는 것은 아니고, 모든 가능한 이성체(예를 들면, 케토-엔올 이성체, 이민-엔아민 이성체, 다이아스테레오이성체, 광학 이성체, 회전 이성체 등), 라세미체 또는 그들의 혼합물을 포함한다.

[0235] 식(I)로 표시되는 화합물의 1개 이상의 수소, 탄소 및/또는 다른 원자는, 각각 수소, 탄소 및/또는 다른 원자의 동위체로 치환될 수 있다. 그와 같은 동위체의 예로서는, 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I 및 ^{36}Cl과 같이, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 아이오딘 및 염소가 포함된다. 식(I)로 표시되는 화합물은, 그와 같은 동위체로 치환된 화합물도 포함한다. 해당 동위체로 치환된 화합물은, 의약품으로서도 유용하다. 식(I)로 표시되는 화합물은, 해당 동위체에 포함되는 방사성 동위체로 치환된 모든 방사성 표지체를 포함한다. 또한 해당 「방사성 표지체」를 제조하기 위한 「방사성 표지화 방법」도 본 발명에 포함되고, 해당 「방사성 표지체」는, 대사 약물 동태 연구, 결합 어세이에 있어서의 연구 및/또는 진단의 툴로서 유용하다.

[0236] 식(I)로 표시되는 화합물의 방사성 표지체는, 당해 기술 분야에서 주지된 방법으로 조제할 수 있다. 예를 들면, 식(I)로 표시되는 트리튬 표지 화합물은, 트리튬을 이용한 촉매적 탈할로젠화 반응에 의해, 식(I)로 표시되는 특정의 화합물에 트리튬을 도입함으로써 조제할 수 있다. 이 방법은, 적절한 촉매, 예를 들면 Pd/C의 존재하, 염기의 존재하 또는 비존재하에서, 식(I)로 표시되는 화합물이 적절히 할로젠 치환된 전구체와 트리튬 가스를 반응시키는 것을 포함한다. 트리튬 표지 화합물을 조제하기 위한 다른 적절한 방법은, "Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds(Part A), Chapter 6(1987년)"을 참조할 수 있다. ^{14}C-표지 화합물은, ^{14}C 탄소를 갖는 원료를 이용하는 것에 의해 조제할 수 있다.

[0237] 식(I)로 표시되는 화합물의 제약상 허용되는 염으로서는, 예를 들면, 식(I)로 표시되는 화합물과, 알칼리 금속(예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨 등), 알칼리 토류 금속(예를 들면, 칼슘, 바륨 등), 마그네슘, 전이 금속(예를 들면, 아연, 철 등), 암모니아, 유기 염기(예를 들면, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 다이사이클로헥실아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 메글루민, 에틸렌다이아민, 피리딘, 피콜린, 퀴놀린 등) 및 아미노산의 염, 또는 무기산(예를 들면, 염산, 황산, 질산, 탄산, 브로민화 수소산, 인산, 아이오딘화 수소산 등), 및 유기산(예를 들면, 폼산, 아세트산, 프로피온산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 락트산, 타타르산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 석신산, 만델산, 글루타르산, 말산, 벤조산, 프탈산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 트라이플루오로아세트산 등)의 염을 들 수 있다. 이들 염은, 통상 행해지는 방법에 의해 형성시킬 수 있다.

[0238] 본 발명의 식(I)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염은, 용매화물(예를 들면, 수화물 등), 공결정 및/또는 결정 다형을 형성하는 경우가 있고, 본 발명의 식(I)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염에는 그와 같은 각종 용매화물, 공결정 및 결정 다형도 포함한다. 「용매화물」은, 식(I)로 표시되는 화합물에 대해, 임의의 수의 용매 분자(예를 들면, 물 분자 등)와 배위하고 있어도 된다. 식(I)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을, 대기 중에 방치하는 것에 의해, 수분을 흡수하여, 흡착수가 부착되는 경우나, 수화물을 형성하는 경우가 있다. 또한, 식(I)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염을, 재결정함으로써 결정 다형을 형성하는 경우가 있다. 「공결정」은, 식(I)로 표시되는 화합물 또는 염과 카운터 분자가 동일 결정 격자 내에 존재하는 것을 의미하고, 임의의 수의 카운터 분자를 포함하고 있어도 된다.

[0239] 본 발명의 식(I)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염은, 프로드러그를 형성하는 경우가 있고, 본 발명은 그와 같은 각종 프로드러그도 포함한다. 프로드러그는, 화학적 또는 대사적으로 분해할 수 있는 기를 갖는 본 발명 화합물의 유도체이고, 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건하에서 인비보에 있어서 약학적으로 활성인 본 발명 화합물이 되는 화합물이다. 프로드러그는, 생체 내에 있어서의 생리 조건하에서 효소적으로 산화, 환원, 가수분해 등을 받아 식(I)로 표시되는 화합물로 변환되는 화합물, 위산 등에 의해 가수분해되어 식(I)로 표시되는 화합물로 변환되는 화합물 등을 포함한다. 적당한 프로드러그 유도체를 선택하는 방법 및 제조하는 방법은, 예를 들면 "Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985"에 기재되어 있다. 프로드러그는, 그 자신이 활성을 갖는 경우가 있다.

[0240] 식(I)로 표시되는 화합물 또는 그 제약상 허용되는 염이 하이드록실기를 갖는 경우는, 예를 들면, 하이드록실기를 갖는 화합물과 적당한 아실 할라이드, 적당한 산 무수물, 적당한 설폰일 클로라이드, 적당한 설폰일 안하이드라이드 및 믹스드 안하이드라이드를 반응시키는 것에 의해 혹은 축합제를 이용하여 반응시키는 것에 의해 제

조되는 아실옥시 유도체나 설폰일옥시 유도체와 같은 프로드러그가 예시된다. 예를 들면, CH_3COO-, C_2H_5COO-, tert-BuCOO-, $C_{15}H_{31}COO$-, PhCOO-, (m-NaOOCPh)COO-, $NaOOCCH_2CH_2COO$-, $CH_3CH(NH_2)COO$-, $CH_2N(CH_3)_2COO$-, CH_3SO_3-, $CH_3CH_2SO_3$-, CF_3SO_3-, CH_2FSO_3-, $CF_3CH_2SO_3$-, p-CH_3O-$PhSO_3$-, $PhSO_3$-, p-CH_3PhSO_3-을 들 수 있다.

[0241] 본 발명에 따른 화합물은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 활성을 갖기 때문에, 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환의 치료 및/또는 예방제로서 유용하다. 본 발명에 있어서 「치료제 및/또는 예방제」라고 하는 경우, 증상 개선제도 포함한다. 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환으로서는, 바이러스 감염증을 들 수 있고, 바람직하게는 코로나바이러스 감염증을 들 수 있다.

[0242] 하나의 태양으로서, 코로나바이러스로서는, 인간에 감염하는 코로나바이러스를 들 수 있다. 인간에 감염하는 코로나바이러스로서는, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, 및/또는 SARS-CoV-2를 들 수 있다.

[0243] 하나의 태양으로서, 코로나바이러스로서는, 알파 코로나바이러스 및/또는 베타 코로나바이러스, 보다 바람직하게는 베타 코로나바이러스, 더 바람직하게는 살베코바이러스를 들 수 있다.

[0244] 하나의 태양으로서, 알파 코로나바이러스로서는, HCoV-229E 및 HCoV-NL63을 들 수 있다. 특히 바람직하게는, HCoV-229E를 들 수 있다.

[0245] 하나의 태양으로서, 베타 코로나바이러스로서는, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV, 및/또는 SARS-CoV-2를 들 수 있다. 바람직하게는 HCoV-OC43 또는 SARS-CoV-2, 특히 바람직하게는 SARS-CoV-2를 들 수 있다.

[0246] 하나의 태양으로서, 베타 코로나바이러스로서는, 베타 코로나바이러스 A 계통(β-coronavirus lineage A), 베타 코로나바이러스 B 계통(β-coronavirus lineage B), 및 베타 코로나바이러스 C 계통(β-coronavirus lineage C)을 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 베타 코로나바이러스 A 계통(β-coronavirus lineage A), 및 베타 코로나바이러스 B 계통(β-coronavirus lineage B), 특히 바람직하게는 베타 코로나바이러스 B 계통(β-coronavirus lineage B)을 들 수 있다.

[0247] 베타 코로나바이러스 A 계통(β-coronavirus lineage A)으로서는, 예를 들면 HCoV-HKU1 및 HCoV-OC43, 바람직하게는, HCoV-OC43을 들 수 있다. 베타 코로나바이러스 B 계통(β-coronavirus lineage B)으로서는, 예를 들면 SARS-CoV 및 SARS-CoV-2, 바람직하게는 SARS-CoV-2를 들 수 있다. 베타 코로나바이러스 C 계통(β-coronavirus lineage C)으로서는, 바람직하게는 MERS-CoV를 들 수 있다.

[0248] 하나의 태양으로서, 코로나바이러스로서는, HCoV-229E, HCoV-OC43, 및/또는 SARS-CoV-2, 특히 바람직하게는 SARS-CoV-2를 들 수 있다.

[0249] 코로나바이러스 감염증으로서는, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 및/또는 SARS-CoV-2에 의한 감염증을 들 수 있다. 바람직하게는, HCoV-229E, HCoV-OC43, 및/또는 SARS-CoV-2에 의한 감염증, 특히 바람직하게는, SARS-CoV-2에 의한 감염증을 들 수 있다.

[0250] 코로나바이러스 감염증으로서는, 특히 바람직하게는, 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)을 들 수 있다.

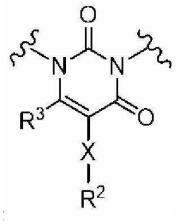
[0251] (본 발명의 화합물의 제조법)

[0252] 본 발명에 따른 식(I)로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 하기에 나타내는 일반적 합성법에 의해 제조할 수 있다. 추출, 정제 등은, 통상의 유기 화학의 실험에서 행하는 처리를 행하면 된다.

[0253] 본 발명의 화합물은, 당해 분야에 있어서 공지된 수법을 참고로 하면서 제조할 수 있다. 예를 들면, WO2012/020742 및 WO2013/118855 등을 참고로 하여 제조할 수 있다.

[0254] (A법) 식 중, 환 A가 이하의 식:

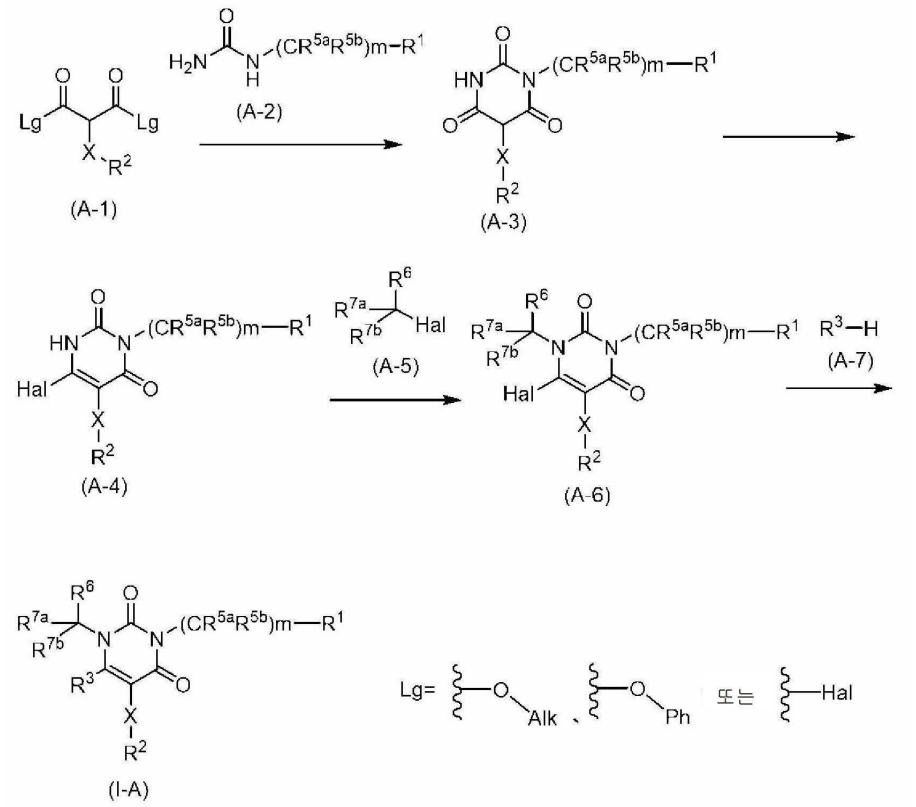
[0255] [화학식 24]



[0256]

[0257] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)로 표시되는 환이고, X가 단일 결합, -CR^{4a}R^{4b}- 또는 -O-이고, R^{3}이 비방향족 헤테로환식기, 방향족 탄소환옥시, 비방향족 탄소환옥시, 방향족 헤테로환옥시, 비방향족 헤테로환옥시, 아미노 또는 알킬옥시인 경우

[0258] [화학식 25]



[0259]

[0260] (식 중, Hal은 할로젠(염소 원자, 브로민 원자, 아이오딘 원자 등)이고, Alk는 C1-C3 알킬이고, Lg는 탈리기이고, 그 밖의 기호는 상기와 동의)

[0261] (제 1 공정)

[0262] 화합물(A-1)에, 메탄올, 에탄올, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인, DMF 등의 존재하 또는 그들의 혼합 용매 중, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 등의 염기의 존재하 또는 비존재하, 화합물(A-2)를, 0℃~140℃, 바람직하게는 60℃~100℃에서, 0.1시간~48시간, 바람직하게는 0.5시간~18시간 반응시키는 것에 의해, 화합물(A-3)을 얻을 수 있다.

[0263] (제 2 공정)

[0264] 화합물(A-3)에, 물 존재하, 옥시염화 인 또는 옥시브로민화 인을, 60℃~150℃, 바람직하게는 80℃~120℃에서 반응시키는 것에 의해, 화합물(A-4)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0265] (제 3 공정)

[0266] 화합물(A-4)에, 아세토나이트릴, 아세톤, DMF, DMSO, NMP, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인 등의 용매 중,

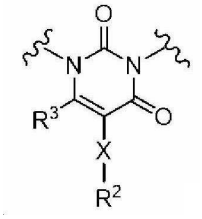
탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 세슘, DBU, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 염기의 존재하, 화합물(A-5)를 가하고, 0℃～100℃, 바람직하게는 20℃～60℃에서 0.1시간～24시간, 바람직하게는 0.5시간～12시간 반응시키는 것에 의해, 화합물(A-6)을 제조할 수 있다.

[0267] (제 4 공정)

[0268] 화합물(A-6)에, 아세토나이트릴, 아세톤, DMF, DMSO, NMP, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인 등 또는 그들의 혼합 용매 중, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, DBU 등의 염기의 존재하, 화합물(A-7)을 가하고, 0℃～100℃, 바람직하게는 20℃～60℃에서 0.1시간～24시간, 바람직하게는 0.5시간～12시간 반응시키는 것에 의해, 화합물(I-A)를 제조할 수 있다.

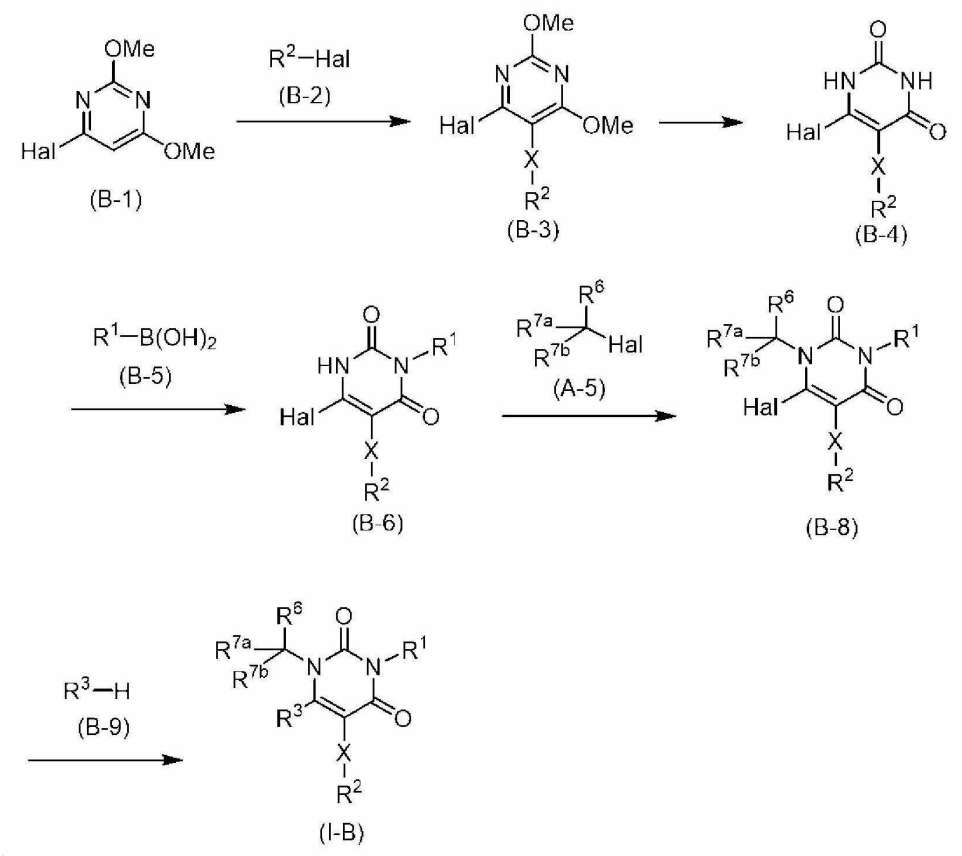
[0269] (B법) 식 중, 환 A가 이하의 식:

[0270] [화학식 26]

[0271] 

[0272] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)로 표시되는 환이고, X가 단일 결합이고, m=0인 경우

[0273] [화학식 27]

[0274] 

[0275] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)

[0276] (제 1 공정)

[0277] 화합물(B-1)의 유기 아연화와, 계속되는 화합물(B-2)를 이용한 네기시 반응에 의해, 화합물(B-3)을 제조할 수 있다.

[0278] 화합물(B-1)에, 테트라하이드로퓨란, 다이에틸 에터 등의 유기 용매 또는 그들의 혼합 용매 중, 노말-뷰틸리튬 용액을 가하고, -78℃～-30℃, 바람직하게는 -78℃～-60℃에서, 0.1시간～6시간, 바람직하게는 0.5시간～1시간 반응시킨다. 다음으로, 염화 아연을 가하고, -78℃～25℃, 바람직하게는 -20℃～25℃에서, 0.1시간～6시간, 바람직하게는 0.5시간～1시간 반응시킨다. 계속해서, 팔라듐 촉매, 포스핀 배위자 및 화합물(B-2)를 25℃～100℃, 바람직하게는 45℃～60℃에서 0.1시간～24시간, 바람직하게는 10시간～16시간 반응시키는 것에 의해, 화합물(B-3)을 제조할 수 있다.

[0279] 팔라듐 촉매로서는, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2dppf$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Pd/C, $PdCl_2$, Pd-PEPPSI-IPr, Bis[cinnamyl palladium Cl], $PdCl_2$(Xantphos) 또는 $Pd(OH)_2$ 등을 이용할 수 있다.

[0280] 포스핀 배위자로서는, Xantphos, $P(2\text{-furyl})_3$, PPh_3, $P(o\text{-tol})_3$, $P(OPh)_3$, $P(OMe)_3$, dppp, dppb, dppf, BINAP, X-Phos, $P(t\text{-Bu})_3$, $P(Oi\text{-Pr})_3$, $P(p\text{-MeOPh})_3$ 또는 DPEPhos 등을 이용할 수 있다.

[0281] (제 2 공정)

[0282] 화합물(B-3)을, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인, 아세토나이트릴, 아세톤, DMF, DMSO, NMP 등의 유기 용매 또는 그들의 혼합 용매 중, 염산 등의 강산으로 열처리하는 것에 의해, 화합물(B-4)를 제조할 수 있다.

[0283] (제 3 공정)

[0284] 화합물(B-4) 및 화합물(B-5)를 이용한 찬·램 커플링(Chan-Lam Coupling) 반응에 의해, 화합물(B-6)을 제조할 수 있다.

[0285] 용매로서는, 아세토나이트릴, DMF, NMP, 다이옥세인, DMSO 등을 이용할 수 있다.

[0286] 구리 촉매로서는, 예를 들면, 아세트산 구리, 아이오딘화 구리, 사이안화 구리, 브로민화 구리 등, 시판되는 구리 촉매를 이용할 수 있다.

[0287] 염기로서는, 트라이에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, DBU 등을 이용할 수 있다.

[0288] 반응 온도는, 실온～용매가 환류하는 온도에서 반응을 행하면 되고, 바람직하게는 실온～50℃에서 반응시키면 된다.

[0289] (제 4 공정)

[0290] 상기 A법의 제 3 공정과 마찬가지로 하여, 화합물(B-6)과 화합물(A-5)를 반응시키는 것에 의해, 화합물(B-8)을 제조할 수 있다.

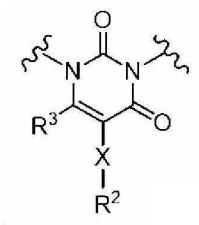
[0291] (제 5 공정)

[0292] 상기 A법의 제 4 공정과 마찬가지로 하여, 화합물(B-8)과 화합물(B-9)를 반응시키는 것에 의해, 화합물(I-B)를 제조할 수 있다.

[0293] (C법)

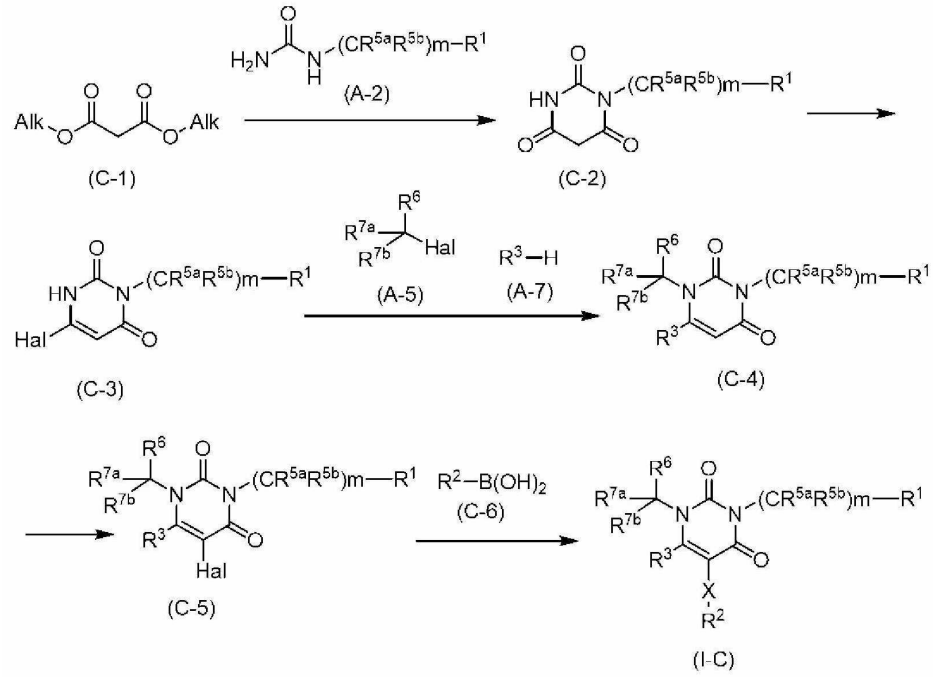
[0294] 식 중, 환 A가 이하의 식:

[0295] [화학식 28]

[0296] 

[0297] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)로 표시되는 환이고, X가 단일 결합인 경우

[0298] [화학식 29]



[0299]

[0300] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)

[0301] (제 1 공정)

[0302] 상기 A법의 제 1 공정과 마찬가지로 하여, 화합물(C-1)과 화합물(A-2)를 반응시키는 것에 의해, 화합물(C-2)를 제조할 수 있다.

[0303] (제 2 공정)

[0304] 상기 A법의 제 2 공정과 마찬가지로 하여, 화합물(C-2)를 반응시키는 것에 의해, 화합물(C-3)을 제조할 수 있다.

[0305] (제 3 공정)

[0306] 상기 A법의 제 3 공정과 제 4 공정을 원 포트에서 행함으로써, 화합물(C-4)를 제조할 수 있다.

[0307] (제 4 공정)

[0308] 화합물(C-4)를 할로겐화하는 것에 의해, 화합물(C-5)를 제조할 수 있다.

[0309] 용매로서는 아세토나이트릴, DMF, NMP, 다이옥세인, DMSO 등을 이용할 수 있다.

[0310] 할로겐화 시약으로서는, 예를 들면 NIS, NBS, NIS 등, 시판되는 할로겐화 시약을 이용할 수 있다.

[0311] 반응 온도는, 실온~용매가 환류하는 온도에서 반응을 행하면 되고, 바람직하게는 실온~50℃에서 반응시키면 된다.

[0312] (제 5 공정)

[0313] 화합물(C-5) 및 화합물(C-6)을 이용한 스즈키 미야우라 반응에 의해, 화합물(I-C)를 제조할 수 있다.

[0314] 팔라듐 촉매로서는, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2dppf$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Pd/C, $PdCl_2$, Pd-PEPPSI-IPr, Bis[cinnamyl palladium Cl], $PdCl_2$(Xantphos) 또는 $Pd(OH)_2$ 등을 이용할 수 있다.

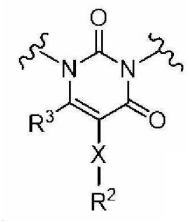
[0315] 포스핀 배위자로서는, Xantphos, $P(2\text{-furyl})_3$, PPh_3, $P(o\text{-tol})_3$, $P(OPh)_3$, $P(OMe)_3$, dppp, dppb, dppf, BINAP, X-Phos, $P(t\text{-Bu})_3$, $P(Oi\text{-Pr})_3$, $P(p\text{-MeOPh})_3$ 또는 DPEPhos 등을 이용할 수 있다.

[0316] 용매로서는, 1,4-다이옥세인, 테트라하이드로퓨란, 물 등을 이용할 수 있다.

[0317] 반응 온도는, 실온~용매가 환류하는 온도에서 반응을 행하면 되고, 바람직하게는, 가열 환류하에서 반응시키면 된다.

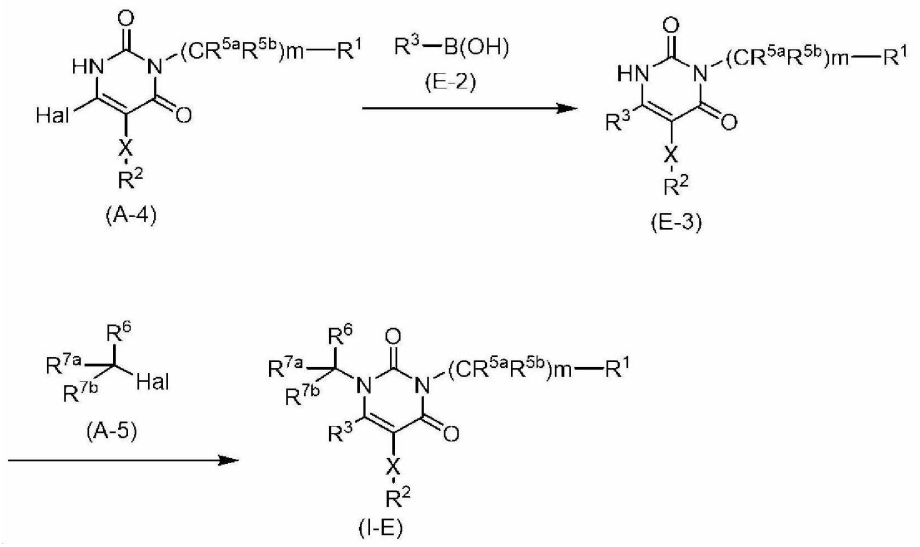
[0318] (E법) 식 중, 환 A가 이하의 식:

[0319] [화학식 30]

[0320] 

[0321] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)로 표시되는 환이고, X가 단일 결합, $-CR^{4a}R^{4b}-$, -O- 또는 -S-이며, R^3이 방향족 탄소환식기 또는 방향족 헤테로환식기인 경우

[0322] [화학식 31]

[0323] 

[0324] (식 중, 각 기호는 상기와 동의)

[0325] (제 1 공정)

[0326] 화합물(A-4) 및 화합물(E-2)를 이용한 스즈키 미야우라 반응에 의해, 화합물(E-3)을 제조할 수 있다.

[0327] 팔라듐 촉매로서는, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2dppf$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Pd/C, $PdCl_2$, Pd-PEPPSI™-IPr, Bis[cinnamyl palladium Cl], $PdCl_2$(Xantphos) 또는 $Pd(OH)_2$ 등을 이용할 수 있다.

[0328] 포스핀 배위자로서는, Xantphos, $P(2\text{-furyl})_3$, PPh_3, $P(o\text{-tol})_3$, $P(OPh)_3$, $P(OMe)_3$, dppp, dppb, dppf, dtbpf, BINAP, X-Phos, $P(t\text{-Bu})_3$, $P(Oi\text{-Pr})_3$, $P(p\text{-MeOPh})_3$ 또는 DPEPhos 등을 이용할 수 있다.

[0329] 용매로서는, 1,4-다이옥세인, 테트라하이드로퓨란, 물 등을 이용할 수 있다.

[0330] 반응 온도는, 실온 내지 용매가 환류하는 온도에서 반응을 행하면 되고, 바람직하게는, 가열 환류하에서 반응시키면 된다.

[0331] (제 2 공정)

[0332] 상기 A법의 제 3 공정과 마찬가지로 하여, 화합물(E-3)과 화합물(A-5)를 반응시키는 것에 의해, 화합물(I-E)를 제조할 수 있다.

[0333] 본 발명에 따른 화합물은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 활성을 갖기 때문에, 바이러스 감염증의 치료

및/또는 예방제로서 유용하다.

[0334] 또 본 발명 화합물은, 의약으로서의 유용성을 구비하고 있고, 바람직하게는, 하기의 어느 하나, 또는 복수의 우수한 특징을 갖고 있다.

[0335] a) CYP 효소(예를 들면, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 등)에 대한 저해 작용이 약하다.

[0336] b) 높은 바이오어베일러빌리티, 적당한 클리어런스 등 양호한 약물 동태를 나타낸다.

[0337] c) 대사 안정성이 높다.

[0338] d) CYP 효소(예를 들면, CYP3A4)에 대해, 본 명세서에 기재하는 측정 조건의 농도 범위 내에서 불가역적 저해 작용을 나타내지 않는다.

[0339] e) 변이원성을 갖지 않는다.

[0340] f) 심혈관계의 리스크가 낮다.

[0341] g) 높은 용해성을 나타낸다.

[0342] h) 단백질 비결합률(fu값)이 높다.

[0343] i) 높은 코로나바이러스 3CL 프로테아제 선택성을 갖고 있다.

[0344] j) 높은 코로나바이러스 증식 저해 활성을 갖고 있다. 예를 들면, 인간 혈청(HS) 또는 인간 혈청 알부민(HSA) 첨가하에 있어서, 높은 코로나바이러스 증식 저해 활성을 갖고 있다.

[0345] k) 3CL 프로테아제 저해제 내성 바이러스에 대해서도, 높은 증식 저해 활성을 갖는다.

[0346] 코로나바이러스 증식 저해제로서는, 예를 들면 후술하는 CPE 억제 효과 확인 시험(SARS-CoV-2)에 있어서, 예를 들면 EC_{50}이 10μM 이하, 바람직하게는 1μM 이하, 보다 바람직하게는 100nM 이하인 태양을 들 수 있다.

[0347] 본 발명의 의약 조성물은, 경구적, 비경구적의 어느 방법으로도 투여할 수 있다. 비경구 투여의 방법으로서는, 경피, 피하, 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 경점막, 흡입, 경비, 점안, 점이, 질내 투여 등을 들 수 있다.

[0348] 경구 투여의 경우는 통상적 방법에 따라, 내용(內用) 고형 제제(예를 들면, 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 필름제 등), 내용 액제(예를 들면, 현탁제, 유제, 엘릭시르제, 시럽제, 리모나데제, 주정제, 방향수제, 진액제, 전제, 팅크제 등) 등의 통상 이용되는 어느 제형으로 조제하여 투여하면 된다. 정제는, 당의정, 필름 코팅정, 장용성 코팅정, 서방정, 트로키정, 설하정, 버컬정, 츄어블정 또는 구강내 붕괴정이어도 되고, 산제 및 과립제는 드라이 시럽이어도 되며, 캡슐제는, 소프트 캡슐제, 마이크로 캡슐제 또는 서방성 캡슐제여도 된다.

[0349] 비경구 투여의 경우는, 주사제, 점적제, 외용제(예를 들면, 점안제, 점비제, 점이제, 에어졸제, 흡입제, 로션제, 주입제, 도포제, 함수(含嗽)제, 관장제, 연고제, 경고제, 젤리제, 크림제, 첩부제, 파프제, 외용 산제, 좌제 등) 등의 통상 이용되는 어느 제형으로도 적합하게 투여할 수 있다. 주사제는, O/W, W/O, O/W/O, W/O/W형 등의 에멀션이어도 된다.

[0350] 본 발명 화합물의 유효량에 그 제형에 적합한 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제 등의 각종 의약용 첨가제를 필요에 따라서 혼합하여, 의약 조성물로 할 수 있다. 또, 해당 의약 조성물은, 본 발명 화합물의 유효량, 제형 및/또는 각종 의약용 첨가제를 적절히 변경하는 것에 의해, 소아용, 고령자용, 중증 환자용 또는 수술용의 의약 조성물로 할 수도 있다. 예를 들면, 소아용 의약 조성물은, 신생아(출생 후 4주 미만), 유아(乳兒)(출생 후 4주~1세 미만), 유아(幼兒)(1세 이상 7세 미만), 소아(7세 이상 15세 미만) 혹은 15세~18세의 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 고령자용 의약 조성물은, 65세 이상의 환자에게 투여될 수 있다.

[0351] 본 발명의 의약 조성물의 투여량은, 환자의 연령, 체중, 질병의 종류나 정도, 투여 경로 등을 고려한 다음 설정하는 것이 바람직하지만, 경구 투여하는 경우, 통상 0.01~100mg/kg/일이고, 바람직하게는 0.05~50mg/kg/일의 범위 내이다. 비경구 투여의 경우에는 투여 경로에 따라 크게 상이하지만, 통상 0.005~200mg/kg/일이고, 바람직하게는 0.01~100mg/kg/일의 범위 내이다. 이것을 1일 1회~수회로 나누어 투여하면 된다.

[0352] 본 발명 화합물은, 해당 화합물의 작용의 증강 또는 해당 화합물의 투여량의 저감 등을 목적으로 하여, 예를 들면, 다른 신형 코로나바이러스 감염증(COVID-19)의 치료약(해당 치료약으로서는, 승인을 받은 약제, 및 개발 중 또는 향후 개발되는 약제를 포함한다)(이하, 병용 약제라고 칭한다)과 조합하여 이용해도 된다. 이때, 본 발명 화합물과 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않고, 이들을 투여 대상에 대해, 동시에 투여해도 되고, 시간차를

두고 투여해도 된다. 또, 본 발명 화합물과 병용 약제는, 각각의 활성 성분을 포함하는 2종류 이상의 제제로서 투여되어도 되고, 그들 활성 성분을 포함하는 단일의 제제로서 투여되어도 된다.

[0353] 병용 약제의 투여량은, 임상상 이용되고 있는 용량을 기준으로 하여 적절히 선택할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제의 배합비는, 투여 대상, 투여 루트, 대상 질환, 증상, 조합 등에 따라 적절히 선택할 수 있다. 예를 들면, 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명 화합물 1중량부에 대해, 병용 약제를 0.01~100중량부 이용하면 된다.

[0354] **실시예**

[0355] 이하에 실시예 및 참고예, 및 시험예를 들어 본 발명을 더 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0356] 또한, 본 명세서 중에서 이용하는 약어는 이하의 의미를 나타낸다.

[0357] DBU: 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센

[0358] DMA: N,N-다이메틸아세트아마이드

[0359] DMF: N,N-다이메틸폼아마이드

[0360] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0361] DPEphos: 비스[2-(다이페닐포스피노)페닐]에터

[0362] ESI: 일렉트로스프레이 이온화

[0363] FBS: 소 태아 혈청

[0364] LDA: 리튬 다이아이소프로필아마이드

[0365] LHMDS: 리튬 헥사메틸다이실라자이드

[0366] NBS: N-브로모석신이미드

[0367] NCS: N-클로로석신이미드

[0368] NIS: N-아이오도석신이미드

[0369] NMP: N-메틸피롤리돈

[0370] $P(2\text{-furyl})_3$: 트라이(2-퓨릴)포스핀

[0371] $P(o\text{-tol})_3$: 트리스(2-메틸페닐)포스핀

[0372] $Pd(OAc)_2$: 아세트산 팔라듐

[0373] $Pd(PPh_3)_4$: 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐

[0374] $Pd_2(dba)_3$: 트리스(다이벤질리덴아세톤)비스팔라듐

[0375] $PdCl_2(PPh_3)_2$: 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드

[0376] $PdCl_2(dppf)$: [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메테인 부가물

[0377] $PdCl_2(dtbpf)$: [1,1'-비스(다이-tert-뷰틸포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드

[0378] Ph: 페닐

[0379] X-Phos: 2,4,6-트라이아이소프로필-2'-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐

[0380] Xantphos: 4,5'-비스(다이페닐포스피노)-9,9'-다이메틸잔텐

[0381] dppb: 1,4-비스(다이페닐포스피노)뷰테인

[0382] dppf: 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센

[0383] dppp: 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로페인

[0384] i-Pr: 아이소프로필

[0385] t-Bu: tert-뷰틸

[0386] mM: mmol/L

[0387] nM: nmol/L

[0388] μM: μmol/L

[0389] (화합물의 동정 방법)

[0390] 각 실시예에서 얻어진 NMR 분석은 400MHz에서 행하고, DMSO-d_6, $CDCl_3$을 이용하여 측정했다. 또한, NMR 데이터를 나타내는 경우는, 측정한 모든 피크를 기재하고 있지 않는 경우가 존재한다.

[0391] 명세서 중에 RT라고 있는 것은, LC/MS: 액체 크로마토그래피/질량 분석에서의 리텐션 타임을 나타내고, 이하의 조건에서 측정했다.

[0392] (측정 조건 A)

[0393] 칼럼: ACQUITY UPLC(등록상표) BEH C18(1.7μm i.d. 2.1x50mm)(Waters)

[0394] 유속: 0.8mL/분

[0395] UV 검출 파장: 254nm

[0396] 이동상: [A]는 0.1% 폼산 함유 수용액, [B]는 0.1% 폼산 함유 아세토나이트릴 용액

[0397] 그래디언트: 3.5분간에 5%-100% 용매[B]의 리니어 그래디언트를 행한 후, 0.5분간, 100% 용매[B]를 유지했다.

[0398] (측정 조건 B)

[0399] 칼럼: ACQUITY UPLC(등록상표) BEH C18(1.7μm i.d. 2.1x50mm)(Waters)

[0400] 유속: 0.8mL/분

[0401] UV 검출 파장: 254nm

[0402] 이동상: [A]는 10mM 탄산 암모늄 함유 수용액, [B]는 아세토나이트릴

[0403] 그래디언트: 3.5분간에 5%-100% 용매[B]의 리니어 그래디언트를 행한 후, 0.5분간, 100% 용매[B]를 유지했다.

[0404] (측정 조건 D)

[0405] 칼럼: Shim-pack XR-ODS(2.2μm, i.d. 3.0x50mm)(Shimadzu)

[0406] 유속: 1.6mL/분

[0407] UV 검출 파장: 254nm

[0408] 이동상: [A]는 0.1% 폼산 함유 수용액, [B]는 0.1% 폼산 함유 아세토나이트릴 용액

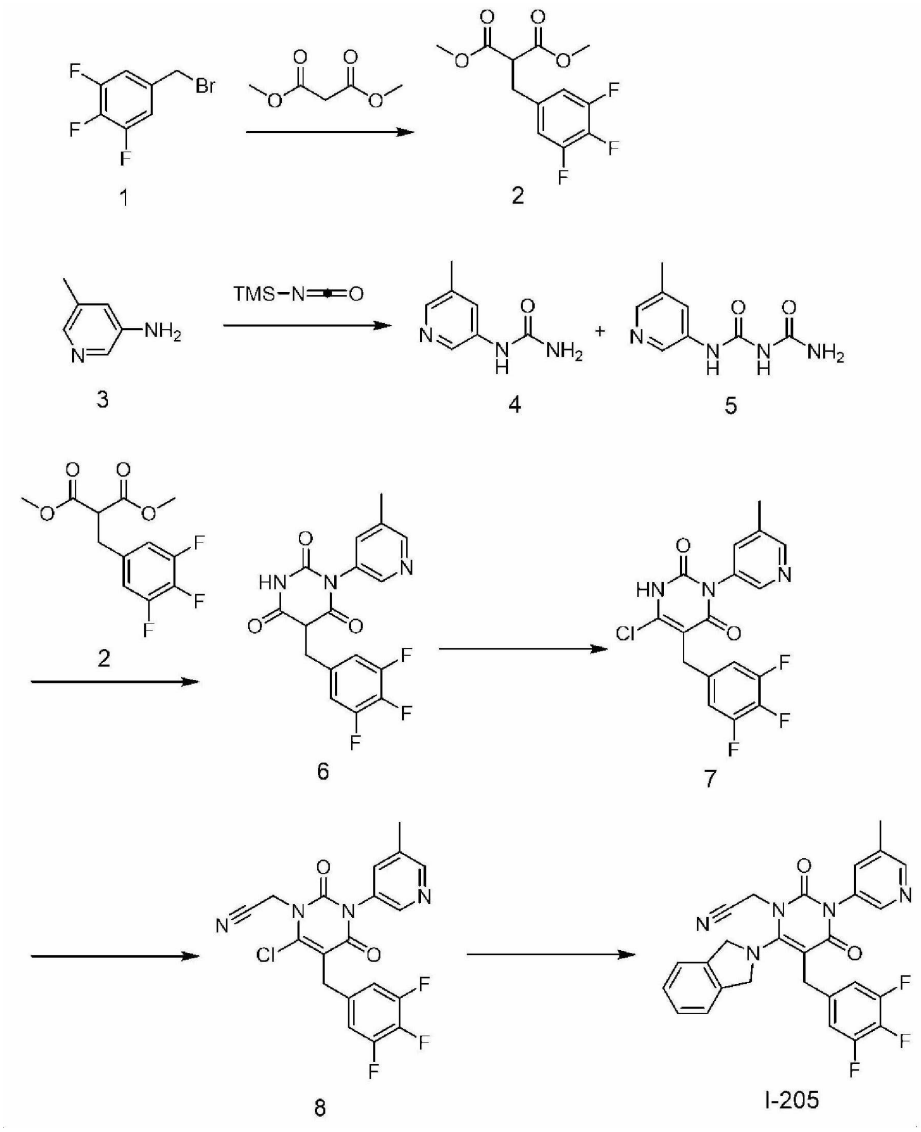
[0409] 그래디언트: 3분간에 10%-100% 용매[B]의 리니어 그래디언트를 행하고, 0.5분간, 100% 용매[B]를 유지했다.

[0410] 한편, 명세서 중, MS(m/z)라는 기재는, 질량 분석으로 관측된 값을 나타낸다.

[0411] **실시예 1**

[0412] 화합물(I-205)의 합성

[0413] [화학식 32]



[0414]

[0415] 공정 1 화합물 2의 합성

[0416] 화합물 1(5.9mL, 44.4mmol), 아세톤(40mL), 탄산 칼륨(9.2g, 66.7mmol) 및 다이메틸 말로네이트(8.4mL, 66.7mmol)를 혼합하고, 얻어진 용액을 45℃에서 1시간 30분간 교반하고, 상온에서 15시간 30분 정치했다. 침전물을 여과 분별하고, 아세톤으로 세정했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인:아세트산 에틸=10:0~9:1)로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 2(6.0g, 21.5mmol, 수율 49%)를 얻었다.

[0417] LC/MS(ESI): m/z=277, RT=2.20min, LC/MS 측정 조건 A

[0418] 공정 2 화합물 4의 합성

[0419] 화합물 3(11.3g, 104mmol), 다이클로로메테인(42mL)을 혼합하여 얻어진 용액을 빙랭하고, 트라이메틸실릴 아이소사이아네이트(6.9mL, 52.1mmol)를 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 용액을 상온에서 66시간 정치한 후, 메탄올(12mL)을 가하고, 5분간 교반했다. 용액을 농축하여, 다이클로로메테인(15mL), 다이아이소프로필 에터(45mL)를 가하고, 생긴 침전물을 여과 채취하여, 다이클로로메테인, 다이아이소프로필 에터의 혼합액(1:3)으로 세정했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 4 및 5의 혼합물(6.8g, 5:1)을 얻었다. 화합물 4(순도 80%, 36.2mmol, 수율 70%)

[0420] LC/MS(ESI): m/z=152, RT=0.58min, LC/MS 측정 조건 B

[0421] 공정 3 화합물 6의 합성

[0422] 화합물 2(2.4g, 8.73mmol), 화합물 4 및 5의 5:1 혼합물(1.2g, 화합물 4: 6.35mmol), 20% 나트륨 에톡사이드 용액(9.2mL)을 혼합하고, 얻어진 용액을 90℃에서 4시간 교반했다. 반응 용액을 빙욕 중에서 냉각하고, 2mol/L 염산(7.9mL)으로 중화했다. 포화 탄산수소 나트륨 수용액(1mL)을 가한 후, 물(14mL)을 가하고, 얻어진 침전물을 여과 채취하고, 물 및 다이아이소프로필 에터로 세정했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 6(1.2g, 3.30mmol, 수율 52%)을 얻었다.

[0423] LC/MS(ESI): m/z=364, RT=1.28min, LC/MS 측정 조건 B+

[0424] 공정 4 화합물 7의 합성

[0425] 화합물 6(1.3g, 3.52mmol)에 옥시염화 인(6.6mL, 70.5mmol)을 천천히 가하고, 물(0.3mL, 17.6mmol)을 천천히 적하했다. 얻어진 용액을 상온에서 5분간 교반한 후, 100℃에서 6시간 교반했다. 반응 용액을 빙욕에서 냉각한 물(10mL)에 천천히 적하한 후, 4mol/L 수산화 리튬 수용액(53mL)을 조금씩 가했다. 얻어진 침전물을 여과 채취하고, 물로 세정했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 7(1.2g, 3.14mmol, 수율 89%)을 얻었다.

[0426] LC/MS(ESI): m/z=382, RT=1.80min, LC/MS 측정 조건 A

[0427] 공정 5 화합물 8의 합성

[0428] 화합물 7(700mg, 1.83mmol), 탄산 칼륨(760mg, 5.50mmol), DMF(7.0mL)를 혼합한 용액에 2-브로모아세토나이트릴(367μL, 5.50mmol)을 가했다. 얻어진 용액을 상온에서 3시간 교반한 후, 반응 용액을 빙욕에서 냉각하고, 물(14mL)을 가하고 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 아세트산 에틸(3.5mL), 헥세인(7.0mL)을 가했다. 얻어진 침전물을 여과 채취하고, 헥세인, 아세트산 에틸의 혼합액(1:2)으로 세정했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 8(469mg, 1.12mmol, 수율 61%)을 얻었다.

[0429] LC/MS(ESI): m/z=421, RT=2.11min, LC/MS 측정 조건 A

[0430] 공정 6 화합물(I-205)의 합성

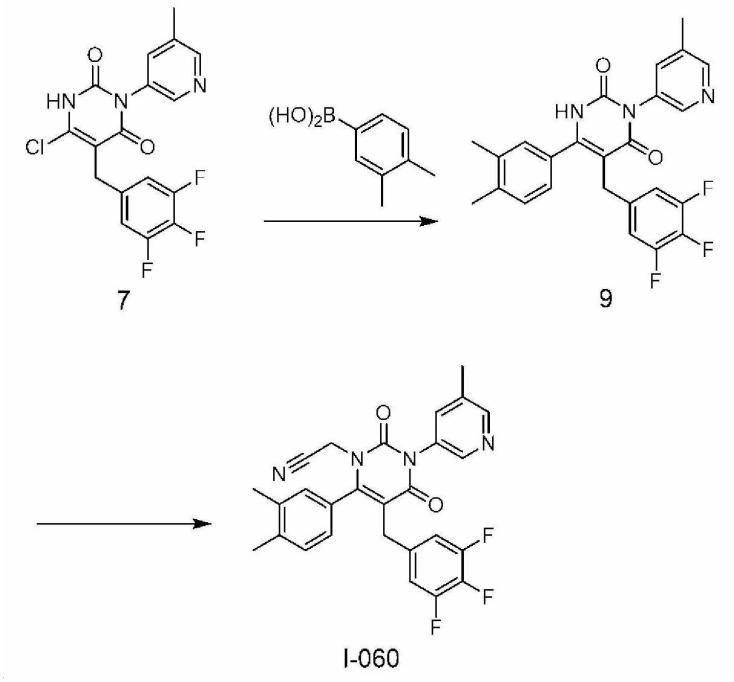
[0431] 화합물 8(51.5mg, 0.122mmol), 아이소인돌린(41.3μL, 0.367mmol), 에탄올(1.0mL)을 혼합한 용액을 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 용액을 상온으로 냉각하고, 물(2mL)을 가하고 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼: 메탄올=10:0~9.5:0.5)로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물(I-205)(6.1mg, 0.012mmol, 수율 10%)를 얻었다.

[0432] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.42(s, 3H), 3.57(s, 2H), 4.64(s, 4H), 4.95(s, 2H), 6.64(dd, J=6.7, 8.0Hz, 2H), 7.30(dd, J=3.2, 5.6Hz, 2H), 7.40(dd, J=3.2, 5.6Hz, 2H), 7.45(dd, J=1.3, 2.3Hz, 1H), 8.35(d, J=2.3Hz, 1H), 8.51(d, J=1.3Hz, 1H)

[0433] LC/MS(ESI): m/z=504, RT=2.41min, LC/MS 측정 조건 A

[0434] **실시예 2**

[0435] [화학식 33]



[0436]

[0437] 공정 1 화합물 9의 합성

[0438] 화합물 7(20.0mg, 0.052mmol), (3,4-다이메틸페닐)보론산(9.4mg, 0.063mmol), 탄산 나트륨(16.7mg, 0.157mmol), $PdCl_2$(dtbpf)(3.4mg, 5.2μmol), 1,4-다이옥세인(0.2mL), 물(40μL)을 혼합한 용액을 120℃에서 1시간 30분간 교반한 후, 반응 용액을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼:메탄올=10:0~9.7:0.3)로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사에 아세트산 에틸(0.2mL), 헥세인(0.4mL)을 가하고, 얻어진 침전물을 여과 채취하고, 헥세인, 아세트산 에틸의 혼합액(1:2)으로 세정했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여 화합물 9(8.3mg, 0.018mmol, 수율 35%)를 얻었다.

[0439] LC/MS(ESI): m/z=452, RT=2.35min, LC/MS 측정 조건 A

[0440] 공정 8 화합물(I-060)의 합성

[0441] 화합물 9(59mg, 0.131mmol), 탄산 칼륨(21.7mg, 0.157mmol), DMF(0.6mL)를 혼합한 용액에 2-브로모아세토나이트릴(9.6μL, 0.144mmol)을 가했다. 얻어진 용액을 상온에서 30분간 교반한 후, 반응 용액에 물(2mL)을 가하고 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 아세트산 에틸(0.6mL), 헥세인(0.6mL)을 가했다. 얻어진 침전물을 여과 채취하고, 헥세인, 아세트산 에틸의 혼합액(1:1)으로 세정했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물(I-060)(29.6mg, 0.060mmol, 수율 46%)을 얻었다.

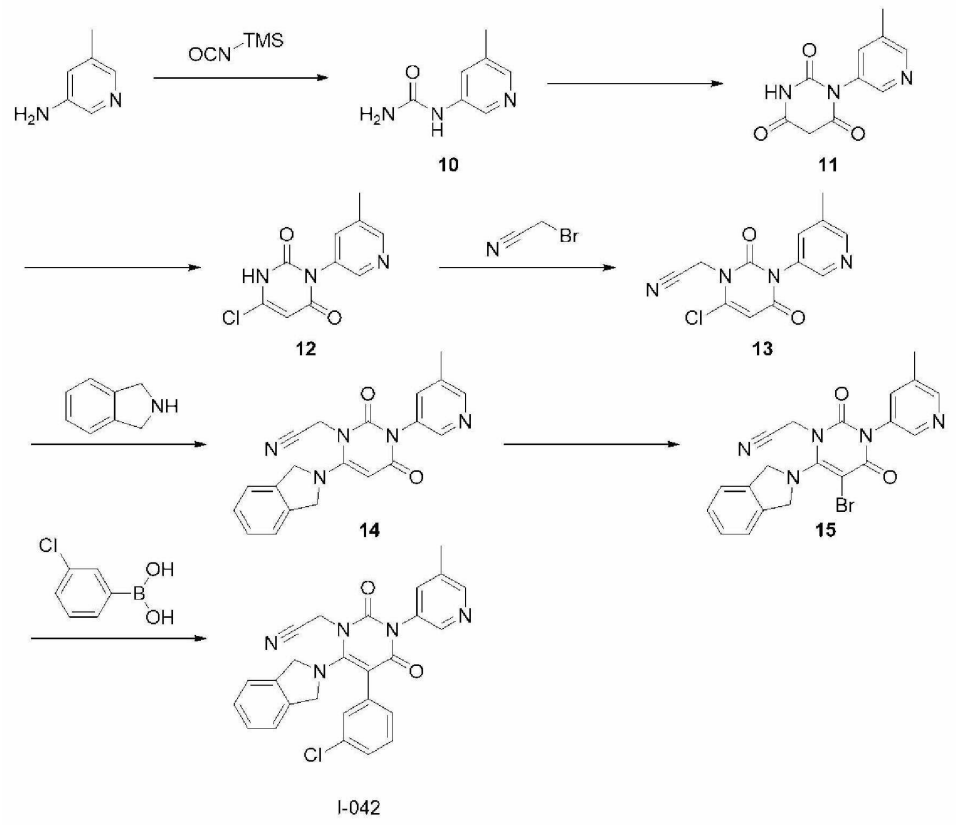
[0442] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.36(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.43(s, 3H), 3.39(d, J=14.8Hz, 1H), 3.49(d, J=14.7Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 6.56(dd, J=6.8, 8.5Hz, 2H), 7.06(d, J=1.6Hz, 1H), 7.07(dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.40(d, J=7.7Hz, 1H), 7.48(dd, J=1.1, 2.3Hz, 1H), 8.38(d, J=2.3Hz, 1H), 8.53(d, J=1.1Hz, 1H)

[0443] LC/MS(ESI): m/z=491, RT=2.58min, LC/MS 측정 조건 A

[0444] **실시예 3**

[0445] 화합물(I-042)의 합성

[0446] [화학식 34]



[0447]

[0448] 공정 1 화합물 10의 합성

[0449] 빙랭하에서 2-아미노-4-메틸피리딘(20.1g, 186mmol)을 다이클로로메테인(75mL)에 용해시키고, 트라이메틸실릴 아이소사이아네이트(12.6mL, 93mmol)를 적하했다. 반응액을 실온까지 승온하고, 17시간 교반했다. 반응액에 메탄올(18.8mL) 및 다이아이소프로필 에터(240mL)를 유입하고, 얻어진 고체를 여과 분별하고 다이클로로메테인:다이아이소프로필 에터=1:3 혼합액(60mL)으로 세정, 감압 건조하여 화합물 10(7.05g, 44.6mmol, 수율 50%)을 얻었다. 얻어진 화합물 10은 정제하지 않고 다음 공정에 이용했다.

[0450] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.66(1H, s), 8.30(1H, d, J=2.3Hz), 7.95(1H, d, J=1.1Hz), 7.75(1H, s), 5.99(2H, s), 2.24(3H, s).

[0451] 공정 2 화합물 11의 합성

[0452] 화합물 10(3g, 19.9mmol)을 에탄올(21mL)에 용해시키고, 말론산 다이에틸(3.33mL, 21.8mmol) 및 나트륨 에톡사이드 에탄올 용액(20중량%, 9.21mL, 23.8mmol)을 순차 가하고, 20시간 환류했다. 반응 용액을 공랭 후, 2mol/l 염산(11.9mL, 23.8mmol)을 가하고, 농축 건조했다. 얻어진 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼:메탄올=99:1~95:5)로 정제하여, 화합물 11(4.4g, 20.07mmol, 수율 101%)을 얻었다.

[0453] LC/MS(ESI): m/z=220[M+H]$^+$, RT=0.75min, LC/MS 측정 조건 A

[0454] 공정 3 화합물 12의 합성

[0455] 실온에서 화합물 11(1g, 4.56mmol)에 옥시염화 인(4.24mL, 45.6mmol) 및 물(205μL, 11.4mmol)을 순차 가하고 10분 교반 후, 100도에서 1시간 교반했다. 반응액을 빙랭하고, 물(2.46mL, 137mmol) 및 탄산 칼륨 수용액(9.1mol/l, 15mL, 137mmol)을 서서히 적하했다. 반응액의 pH가 5~6이 되도록 2mol/l 수산화 나트륨 수용액을 가하고, 생긴 고체를 여과 분별하고 물로 세정했다. 얻어진 고체를 물(5mL)에 현탁하고, 미세하게 파쇄한 후 여과 분별하고 물로 세정하여, 화합물 12(523mg, 2.20mmol, 수율 48%)를 얻었다. 얻어진 화합물 12는 정제하지 않고 다음 공정에 이용했다.

[0456] LC/MS(ESI): m/z=238[M+H]$^+$, RT=0.85min, LC/MS 측정 조건 A

[0457] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.43(1H, d, J=1.3Hz), 8.28(1H, d, J=2.1Hz), 7.58(1H, s), 6.05(1H, s), 2.34(3H, s).

[0458] 공정 4 화합물 13의 합성

[0459] 화합물 12(523mg, 2.20mmol)를 DMF(5.2mL)로 현탁시키고, 탄산 칼륨(912mg, 6.60mmol) 및 2-브로모아세토나이트릴(440μL, 6.60mmol)을 가하고, 실온에서 20시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸로 희석하고, 물로 세정 후 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 고체를 여과 분별하여 감압 건조하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸 100%)로 정제하여, 화합물 13(89mg, 0.321mmol, 수율 14.6%)을 얻었다.

[0460] LC/MS(ESI): m/z=277[M+H]$^+$, RT=1.05min, LC/MS 측정 조건 A

[0461] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.47(1H, s), 8.25(1H, d, J=2.3Hz), 7.34(1H, s), 6.13(1H, s), 4.96(2H, s), 2.35(3H, s).

[0462] 공정 5 화합물 14의 합성

[0463] 화합물 13(89mg, 0.322mmol)을 에탄올(1.8mL)에 용해시키고, 아이소인돌린(73μL, 0.643mmol)을 가하고, 100도에서 30분 교반했다. 반응액을 공랭 후, 아세트산 에틸로 희석하고 물로 세정했다. 생긴 고체를 여과 분별하여 아세트산 에틸로 세정 후, 유기층과 합하여 감압 건조하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸 100%)로 정제하여 화합물 14(63mg, 175mmol, 수율 54%)를 얻었다.

[0464] LC/MS(ESI): m/z=360[M+H]$^+$, RT=1.57min, LC/MS 측정 조건 A

[0465] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.44(1H, d, J=1.3Hz), 8.26(1H, d, J=2.1Hz), 7.55(1H, s), 7.42-7.34(4H, m), 5.50(1H, s), 4.95(2H, s), 4.78(4H, s), 2.36(3H, s).

[0466] 공정 6 화합물 15의 합성

[0467] 화합물 14(63mg, 0.175mmol)와 N-브로모석신이미드(34.3mg, 0.193mmol)를 클로로폼(1.3mL)에 용해시키고, 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응액을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인:아세트산 에틸=50:50～30:70)로 정제하여, 화합물 15(59mg, 0.135mmol, 수율 77%)를 얻었다.

[0468] LC/MS(ESI): m/z=438[M+H]$^+$, RT=1.98min, LC/MS 측정 조건 A

[0469] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.39(1H, s), 8.24(1H, d, J=2.3Hz), 7.54(1H, s), 7.33(2H, dd, J=5.4, 3.4Hz), 7.25(2H, dd, J=5.4, 3.1Hz), 5.00(2H, s), 4.66(4H, s), 2.28(3H, s).

[0470] 공정 7 화합물(I-042)의 합성

[0471] 화합물 15(59mg, 0.135mmol)를 1,4-다이옥세인(1.2mL)에 용해시키고, (3-클로로페닐)보론산(31.6mg, 0.202mmol)과 탄산 칼륨 수용액(2mmol/l, 135μL, 0.269mmol) 및 $PdCl_2$(dppf)CH_2Cl_2(11mg, 0.013mmol)를 순차 가하고, 질소 치환을 행하여 100도에서 1시간 교반하고, 16시간 정치했다. 반응액을 아세트산 에틸로 희석하고 물, 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 순차 세정했다. 유기층을 감압 건조하고, HPLC(아세토나이트릴:물=30:70～80:20)로 정제하여, 화합물(I-042)(23.4mg, 0.05mmol, 수율 37%)를 얻었다.

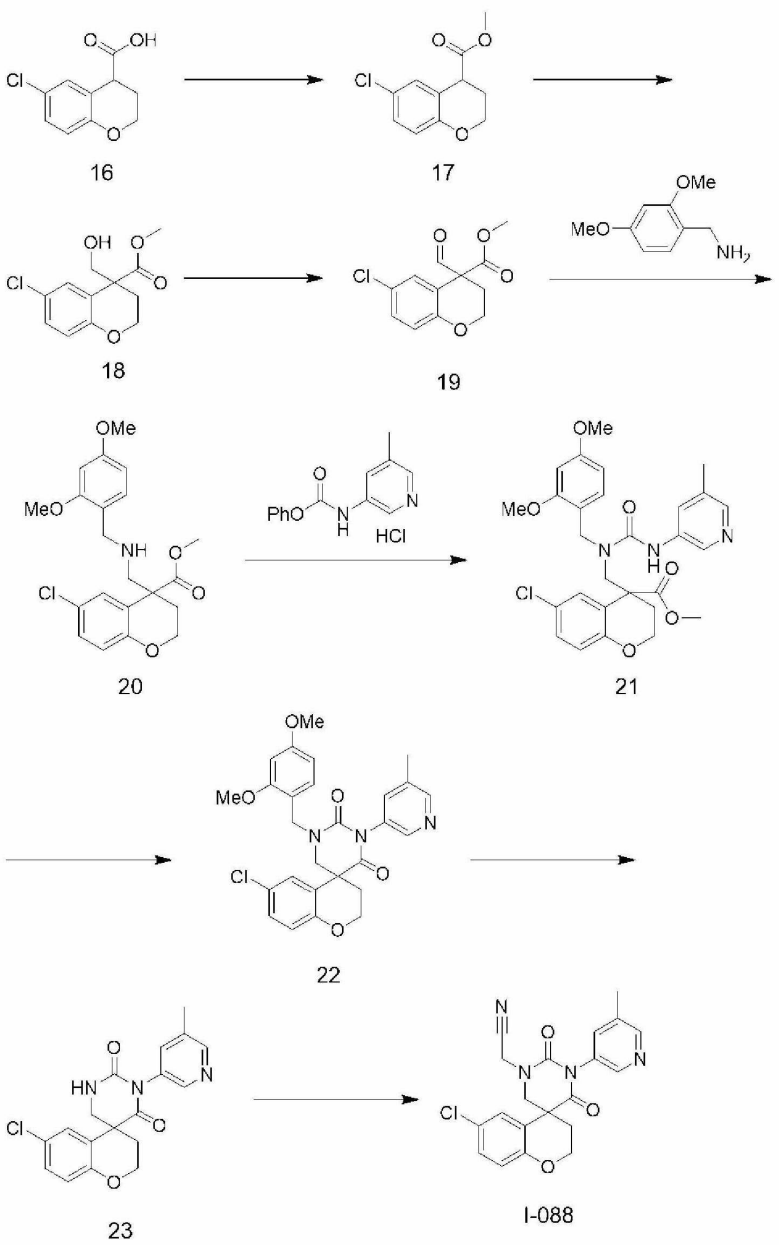
[0472] LCMS(ESI): m/z=470[M+H]$^+$, RT=2.23min, LC/MS 측정 조건 A

[0473] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 8.47(1H, s), 8.32(1H, s), 7.60(1H, s), 7.25-7.11(8H, m), 5.08(2H, s), 4.44(4H, s), 2.36(3H, s).

[0474] **실시예 4**

[0475] 화합물(I-088)의 합성

[0476] [화학식 35]



[0477]

[0478] 공정 1 화합물 17의 합성

[0479] 화합물 16(300mg, 1.41mmol) 및 탄산 칼륨(299mg, 2.12mmol)을 다이메틸폼아마이드(3mL)로 현탁시키고, 빙랭하에서 아이오딘화 메틸(0.14mL, 2.1mmol)을 가했다. 반응액을 실온까지 승온하고, 1시간 교반했다. 반응액에 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 물로 세정, 감압 건조하여 화합물 17(298mg, 1.32mmol, 수율 94%)을 얻었다. 얻어진 화합물 17을 정제하지 않고 다음 공정에 이용했다.

[0480] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.23(1H, dd, J=2.5, 0.6Hz), 7.11(1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 6.77(1H, d, J=8.8Hz), 4.29-4.21(2H, m), 3.76(3H, s), 3.75(1H, dd, J=9.6, 5.6Hz), 2.32(1H, dq, J=14.1, 3.7Hz), 2.14-2.03(1H, m).

[0481] 공정 2 화합물 18의 합성

[0482] N,N-다이아이소프로필아민(0.41mL, 2.9mmol)을 테트라하이드로퓨란(3.8mL)에 용해시키고, -78℃에서 노말 뷰틸리튬 헥세인 용액(1.6M, 1.8mL, 2.9mmol)을 적하했다. 반응액을 빙랭하까지 승온하여 20분간 교반한 후, -78℃에서 화합물 17(279mg, 1.23mmol)의 테트라하이드로퓨란 용액(4mL)을 가했다. -78℃에서 반응액을 1시간 교반하고, 파라폼알데하이드(343mg, 11.4mmol)를 가했다. 반응액을 빙랭하까지 승온하고, 1시간 교반했다. 반응액에 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 얻어진 유기층을 10% 시트르산 수용액 및 물로 세정

하고, 감압 건조했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인:아세트산 에틸=90:10～60:40)로 정제하여, 화합물 18(251mg, 0.978mmol, 수율 79%)을 얻었다.

[0483] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.15(1H, d, J=2.5Hz), 7.13(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 6.81(1H, d, J=8.8Hz), 4.28(1H, ddd, J=11.4, 7.0, 3.5Hz), 4.22-4.15(2H, m), 3.75(3H, s), 3.68(1H, dd, J=11.6, 8.6Hz), 2.48-2.39(2H, m), 2.28(1H, ddd, J=14.3, 7.0, 3.3Hz).

[0484] 공정 3 화합물 19의 합성

[0485] 화합물 18(91wt%, 1.49g, 5.25mmol)을 다이클로로메테인(22mL)에 용해시키고, 데스-마틴 퍼아이오디네인(2.67g, 6.86mmol)을 가했다. 반응액을 실온에서 1.5시간 교반하고, 빙랭하에서 탄산 나트륨 수용액과 싸이오황산 나트륨 수용액을 순차 가했다. 혼합물을 헥세인:아세트산 에틸=2:1로 추출하고, 유기층을 탄산 나트륨 수용액 및 물로 세정, 감압 건조하여 화합물 19(1.46g, 5.54mmol, 수율 106%)를 얻었다. 얻어진 화합물 19를 정제하지 않고 다음 공정에 이용했다.

[0486] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 9.67(1H, d, J=10.9Hz), 7.29(1H, d, J=2.6Hz), 7.21(1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 4.21(1H, ddd, J=11.4, 7.0, 3.5Hz), 4.09(1H, ddd, J=11.4, 7.6, 3.1Hz), 4.06(1H, d, J=3.1Hz), 3.83(3H, s), 2.51(1H, ddd, J=14.1, 7.6, 3.4Hz), 2.42(1H, ddd, J=14.1, 7.3, 3.5Hz).

[0487] 공정 4 화합물 20의 합성

[0488] 화합물 19(102mg, 0.401mmol)를 메탄올(1.5mL)에 용해시키고, 아세트산(0.12mL, 2.0mmol), 2,4-다이메톡시페닐메틸아민(0.30mL, 2.0mmol), 및 수소화 사이아노붕소 나트륨(76mg, 1.2mmol)을 순차 가했다. 반응액을 실온에서 1시간 교반하고, 탄산 나트륨 수용액을 가했다. 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 물로 세정, 감압 건조했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인:아세트산 에틸=60:40～20:80)로 정제하여, 화합물 20(94.1mg, 0.232mmol, 수율 58%)을 얻었다.

[0489] LC/MS(ESI): m/z=406$[M+H]^+$, RT=1.83min, LC/MS 측정 조건 A

[0490] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.26(1H, d, J=2.4Hz), 7.08(1H, d, J=8.8Hz), 7.08(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 6.75(1H, d, J=8.8Hz), 6.45(1H, d, J=2.3Hz), 6.42(1H, dd, J=8.4, 2.3Hz), 4.21-4.12(2H, m), 3.80(3H, s), 3.77(3H, s), 3.76(2H, d, J=13.6Hz), 3.69(3H, s), 3.64(1H, d, J=13.6Hz), 3.16(1H, d, J=12.0Hz), 2.78(1H, d, J=12.0Hz), 2.45(1H, ddd, J=14.1, 5.2, 3.2Hz), 2.22(1H, ddd, J=14.1, 8.9, 4.7Hz).

[0491] 공정 5 화합물 21의 합성

[0492] 화합물 20(94.1mg, 0.232mmol)을 톨루엔(1.8mL)에 용해시키고, 페닐(5-메틸피리딘-3-일)카바트 염산염(123mg, 0.464mmol) 및 트라이에틸아민(0.16mL, 1.2mmol)을 가하고, 70℃에서 4시간 교반했다. 반응액을, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인:아세트산 에틸=60:40～0:100)로 정제하여 화합물 21(110mg, 0.204mmol, 수율 88%)을 얻었다.

[0493] LC/MS(ESI): m/z=540$[M+H]^+$, RT=2.06min, LC/MS 측정 조건 A

[0494] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.08-8.05(2H, m), 7.80-7.77(1H, m), 7.42(1H, d, J=2.5Hz), 7.37(1H, brs), 7.14(1H, d, J=8.3Hz), 7.11(1H, dd, J=8.7, 2.6Hz), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.51(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.48(1H, d, J=2.4Hz), 4.43-4.30(3H, m), 4.27-4.16(2H, m), 3.99(1H, d, J=14.7Hz), 3.87(3H, s), 3.81(4H, s), 3.80(1H, d, J=14.2Hz), 3.71(3H, s), 2.57(1H, ddd, J=14.2, 6.6, 2.7Hz), 2.30(3H, s), 2.17(1H, ddd, J=14.2, 8.5, 3.1Hz).

[0495] 공정 6 화합물 22의 합성

[0496] 화합물 21(110mg, 0.204mmol)과 다이아자바이사이클로운데센(0.092mL, 0.61mmol)을 톨루엔(1.7mL)에 용해시키고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인:아세트산 에틸=50:50～0:100)로 정제하여, 화합물 22(81.5mg, 0.160mmol, 수율 79%)를 얻었다.

[0497] LC/MS(ESI): m/z=508$[M+H]^+$, RT=2.28min, LC/MS 측정 조건 A

[0498] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.44(1H, d, J=1.3Hz), 8.27(1H, d, J=2.3Hz), 7.38-7.36(1H, m), 7.12(1H, dd, J=8.8, 2.3Hz), 6.98(1H, d, J=2.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.48(2H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 6.44(2H, d, J=2.3Hz), 4.86(1H, d, J=14.0Hz), 4.40(1H, d, J=14.0Hz), 4.13(1H, dd, J=15.2, 5.6Hz), 3.84(1H, d, J=13.5Hz), 3.82-3.74(2H, m), 3.82(3H, s), 3.78(3H, s), 3.48(1H, d, J=13.5Hz), 2.39(3H, s), 2.24(1H, ddd, J=13.9, 9.6, 3.6Hz), 1.96(1H, ddd, J=14.0, 5.7, 2.6Hz).

[0499] 공정 7 화합물 23의 합성

[0500] 화합물 22(76mg, 0.15mmol)를 아니솔(1.1mL) 및 트라이플루오로아세트산(1.6mL)에 용해시키고, 봉관하여 115℃에서 5시간 교반했다. 반응액을 감압 건조하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼:메탄올=100:0~85:15)로 정제하여, 화합물 23(50mg, 0.134mmol, 수율 89%)을 얻었다.

[0501] LC/MS(ESI): m/z=358$[M+H]^+$, RT=1.58min, LC/MS 측정 조건 A

[0502] ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ: 8.38(1H, d, J=1.3Hz), 8.30(1H, d, J=4.1Hz), 8.26(1H, d, J=2.1Hz), 7.55(1H, brs), 7.42(1H, d, J=2.3Hz), 7.23(1H, dd, J=8.8, 2.6Hz), 6.87(1H, d, J=8.6Hz), 4.25-4.15(2H, m), 3.97(1H, d, J=12.7Hz), 3.33(1H, d, J=12.7Hz), 2.34(3H, s), 2.31-2.26(2H, m).

[0503] 공정 8 화합물(I-088)의 합성

[0504] 화합물 23(42.6mg, 0.119mmol) 및 탄산 칼륨(49mg, 0.36mmol)을 DMF(0.6mL)로 현탁시키고, 2-브로모아세토나이트릴(24μl, 0.36mmol)을 가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 탄산 칼륨(49mg, 0.36mmol) 및 2-브로모아세토나이트릴(24μl, 0.36mmol)을 가하고, 실온에서 3시간, 40℃에서 1시간 교반했다. 빙랭하에서 물을 가하고, 혼합물을 아세트산 에틸로 추출하고, 유기층을 황산 나트륨으로 건조했다. 고체를 여과 분별하여 감압 건조하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼:메탄올=100:0~93:7)로 정제하여, 화합물(I-088)(22.9mg, 0.055mmol, 수율 47%)을 얻었다.

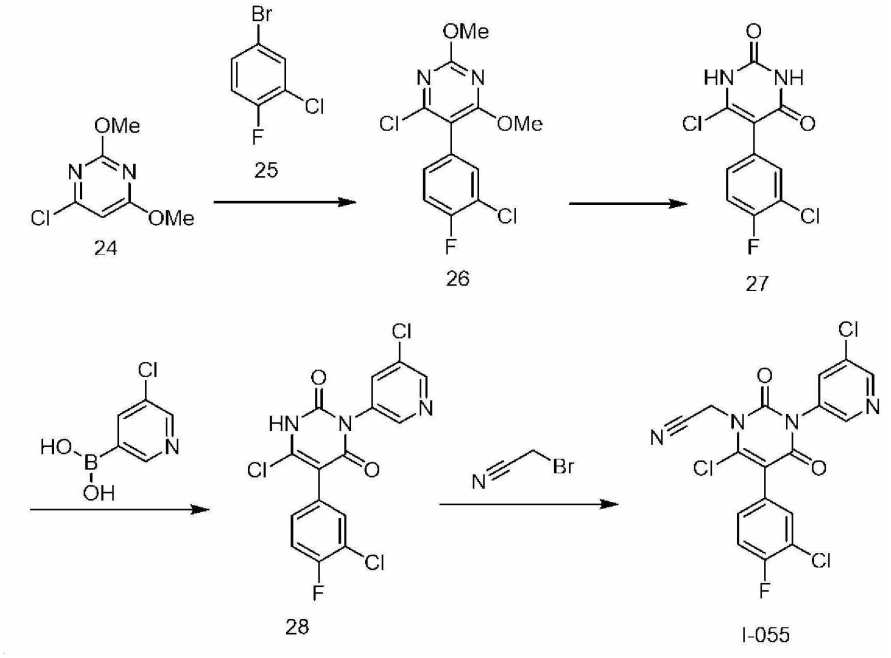
[0505] LC/MS(ESI): m/z=397$[M+H]^+$, RT=1.85min, LC/MS 측정 조건 A

[0506] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.47(1H, brs), 8.24(1H, d, J=2.1Hz), 7.34(1H, brs), 7.20(1H, dd, J=8.8, 2.3Hz), 7.05(1H, d, J=2.3Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 4.77(1H, d, J=17.6Hz), 4.36(1H, ddd, J=11.8, 6.5, 3.4Hz), 4.29-4.23(1H, m), 4.24(1H, d, J=17.6Hz), 4.04(1H, d, J=12.7Hz), 3.62(1H, d, J=12.7Hz), 2.47(1H, ddd, J=14.1, 8.6, 3.6Hz), 2.39(3H, s), 2.30(1H, ddd, J=14.3, 6.7, 3.2Hz).

[0507] **실시예 5**

[0508] 화합물(I-055)의 합성

[0509] [화학식 36]



[0510]

[0511] 공정 1 화합물 26의 합성

[0512] 2.64mol/L n-뷰틸리튬의 헥세인 용액(31mL, 82.4mmol)과 테트라하이드로퓨란(20mL)의 혼합 용액에, 화합물 24(12g, 68.7mmol)의 테트라하이드로퓨란(70mL) 용액을 -78℃에서 15분에 걸쳐서 적하했다. -78℃에서 1시간 교반했다. 1.9mol/L 염화 아연의 2-메틸테트라하이드로퓨란 용액(43mL, 82.4mmol)을 5분에 걸쳐서 적하했다. 실온에서 2시간 교반했다. 화합물 25(9.1mL, 75.6mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(4.0g, 3.44mmol)을 가하고, 80℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 상온으로 냉각하고, 물(80mL)과 2mol/L 염산(40mL)을 가하고 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 아이소프로판올(40mL)을 가했다. 침전물을 여과 채취하고 아이소프로판올로 세정했다. 풍건하여 화합물 26(14.8g, 49mmol)을 얻었다.

[0513] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.95(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.35(d, J=6.8Hz, 1H)

[0514] LC/MS(ESI): m/z=303, RT=2.70min, LC/MS 측정 조건 A

[0515] 공정 2 화합물 27의 합성

[0516] 화합물 26(14.8g, 48.8mmol)에 아세트산(40mL)과 진한 염산(41mL)을 가하고, 110℃에서 5시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후에 물(80ml)을 가했다. 침전물을 여과 채취하고 물로 세정했다. 풍건하여 화합물 27(11.6g, 42.2mmol)을 얻었다.

[0517] ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ: 7.31(ddd, J=8.8, 4.9, 2.1Hz, 1H), 7.45(t, J=8.8Hz, 1H), 7.53(dd, J=7.3, 2.1Hz, 1H), 11.57(s, 1H), 12.24(brs, 1H)

[0518] LC/MS(ESI): m/z=275, RT=1.81min, LC/MS 측정 조건 A

[0519] 공정 3 화합물 28의 합성

[0520] 화합물 27(1.00g, 3.64mmol), 5-클로로피리딘-3-보론산(1.14g, 7.27mmol), 아세트산 구리(II)(0.99g, 5.45mmol), 아세토나이트릴(10mL), 트라이에틸아민(5.04mL, 36.4mmol) 및 피리딘(7.34mL, 91.0mmol)을 혼합하고, 용액을 상온에서 종야 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액(5mL)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼:메탄올=100:0~90:10)로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 28(1.15g, 2.97mmol, 수율 82%)을 얻었다.

[0521] ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ: 7.35-7.37(1H, m), 7.49(1H, t, J=9.0Hz), 7.54-7.56(1H, m), 8.07(1H, t, J=2.1Hz),

8.54(1H, d, J=2.0Hz), 8.70(1H, d, J=2.3Hz).

[0522] LC/MS(ESI): m/z=386, RT=1.98min, LC/MS 측정 조건 A

[0523] 공정 4 화합물(I-055)의 합성

[0524] 화합물 28(520mg, 1.345mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.705mL, 4.04mmol), DMF(5.2mL)를 혼합한 용액에, 2-브로모아세토나이트릴(269μL, 4.04mmol)을 가하고, 상온에서 종야 교반했다. 빙랭하에서 반응액에 2mol/L 염산(2mL)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로폼:메탄올=100:0～99:1)로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물(I-055)(291mg, 0.684mmol, 수율 51%)를 얻었다.

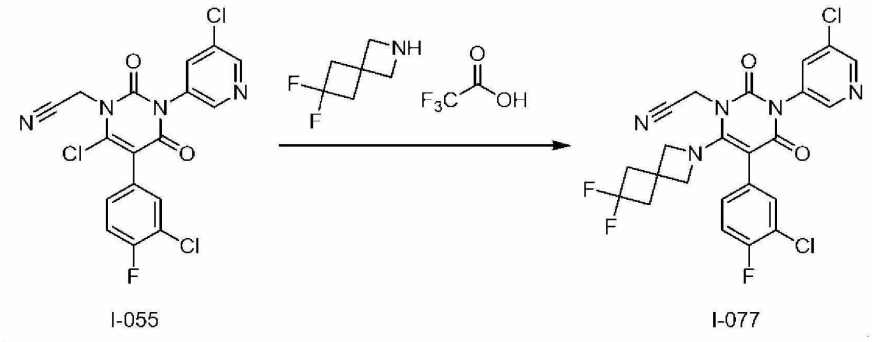
[0525] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 5.13(2H, s), 7.23-7.24(2H, m), 7.42(1H, d, J=7.3Hz), 7.67(1H, t, J=2.1Hz), 8.45(1H, d, J=2.3Hz), 8.67(1H, d, J=2.3Hz).

[0526] LC/MS(ESI): m/z=425, RT=2.17min, LC/MS 측정 조건 A

[0527] **실시예 6**

[0528] 화합물(I-077)의 합성

[0529] [화학식 37]

[0530] 

I-055 I-077

[0531] 공정 1 화합물(I-077)의 합성

[0532] 화합물(I-055)(25.0mg, 0.059mmol), 6,6-다이플루오로-2-아자스파이로[3.3]헵테인 트라이플루오로아세트산염(17.4mg, 0.070mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(20.5μL, 0.117mmol), DMF(0.5mL)를 혼합하고, 용액을 60℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 물(2mL)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 아세트산 에틸(0.05mL), 헥세인(0.125mL) 및 다이아이소프로필 에터(0.125mL)를 가했다. 얻어진 침전물을 여과 채취하고, 다이아이소프로필 에터로 세정했다. 얻어진 고체를 감압 건조하여, 화합물(I-077)(22.0mg, 0.042mmol, 수율 72%)을 얻었다.

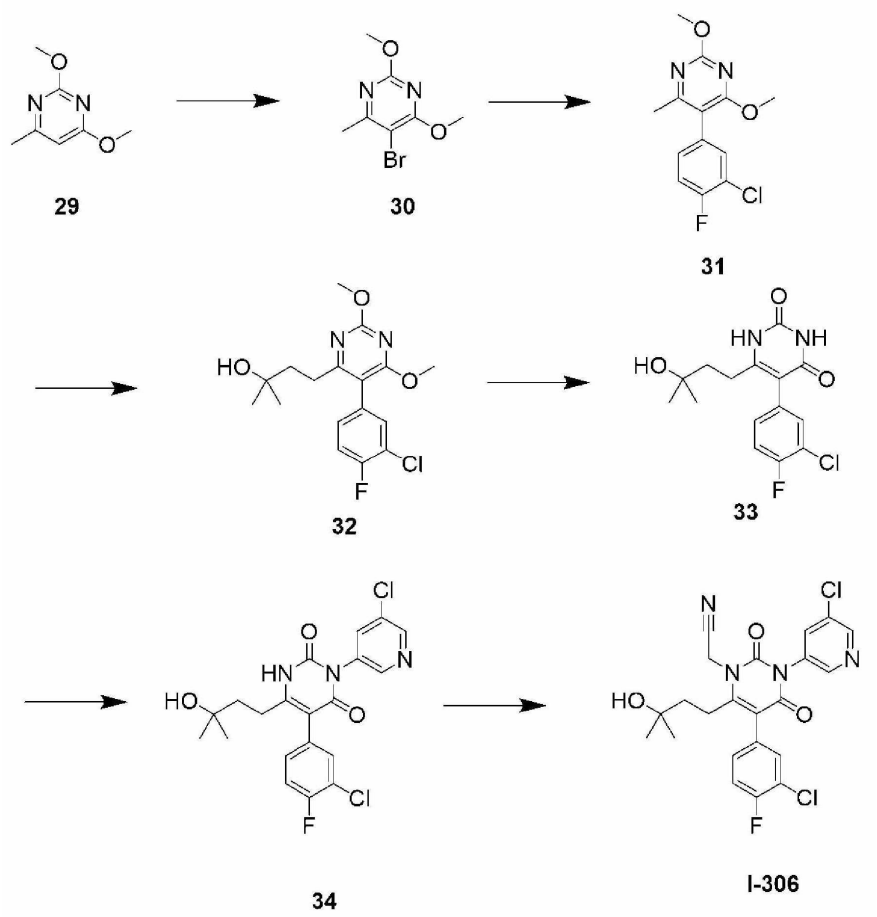
[0533] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.75(4H, t, J=12.0Hz), 4.02(4H, s), 4.74(2H, s), 7.16-7.18(2H, m), 7.32-7.35(1H, m), 7.65(1H, t, J=2.1Hz), 8.43(1H, d, J=2.3Hz), 8.61(1H, d, J=2.3Hz).

[0534] LC/MS(ESI): m/z=522, RT=2.27min, LC/MS 측정 조건 A

[0535] **실시예 7**

[0536] 화합물(I-306)의 합성

[0537] [화학식 38]



[0538]

[0539] 공정 1 화합물 30의 합성

[0540] 화합물 29(5g, 32.4mmol) 및 아세트산(50mL)의 혼합 용액에, N-브로모석신이미드(6.93g, 38.9mmol)를 실온에서 가하고, 그 후 120℃에서 3시간 교반했다. 반응 종료 후, 농축하고, 반응 용액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 싸이오황산 나트륨 수용액을 가하고, 클로로폼으로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 30(3.11g, 13.4mmol, 수율 41%)을 얻었다.

[0541] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.52(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.03(s, 3H).

[0542] LC/MS(ESI): m/z=234$[M+H]^+$, RT=2.16min, LC/MS 측정 조건 A

[0543] 공정 2 화합물 31의 합성

[0544] 화합물 30(3g, 12.9mmol)의 다이옥세인(30mL) 용액에, (3-클로로-4-플루오로페닐)보론산(3.37g, 19.3mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로 팔라듐(II)(0.942g, 1.29mmol), 및 2mol/l 탄산 칼륨 수용액(12.87mL, 25.7mmol)을 가하고 110℃에서 4시간 교반했다. 반응 종료 후, 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 31(3.23g, 11.4mmol, 수율 89%)을 얻었다.

[0545] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.23(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.02(s, 3H), 7.06-7.10(m, 1H), 7.19(t, J=6.6Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 1H).

[0546] LC/MS(ESI): m/z=283$[M+H]^+$, RT=2.52min, LC/MS 측정 조건 A

[0547] 공정 3 화합물 32의 합성

[0548] 화합물 31(400mg, 1.42mmol)의 테트라하이드로퓨란(5mL) 용액을 -78℃로 하고, 2mol/L의 리튬 다이아이소프로필아마이드(1.42mL, 2.83mmol)를 가하고 30분 교반했다. 그 후, 2,2-다이메틸옥시레인(0.26mL, 2.83mmol)을 가하고, 0℃로 승온하고, 1시간 교반했다. 반응 종료 후, 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 32(258mg, 0.73mmol, 수율 52%)를 얻었다.

[0549] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.18(s, 6H), 1.81(t, J=5.4Hz, 2H), 2.60(t, J=5.4Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 4.02(s, 3H), 7.05-7.09(m, 1H), 7.20(t, J=6.6Hz, 1H), 7.25-7.27(m, 1H).

[0550] LC/MS(ESI): m/z=355$[M+H]^+$, RT=2.41min, LC/MS 측정 조건 A

[0551] 공정 4 화합물 33의 합성

[0552] 화합물 32(180mg, 0.509mmol)에 아세트산(0.497mL) 및 진한 염산(0.424mL)을 가하고, 110℃에서 1시간 교반했다. 그 후, 2mol/L 수산화 나트륨 수용액을 가하여 1시간 교반하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 33(71.5mg, 0.219mmol, 수율 43%)을 얻었다.

[0553] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.21(s, 6H), 1.75(t, J=5.1Hz, 2H), 2.49(t, J=5.1Hz, 2H), 7.08-7.11(m, 1H), 7.18(t, J=6.6Hz, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 9.18(s, 1H), 10.53(s, 1H).

[0554] LC/MS(ESI): m/z=327$[M+H]^+$, RT=1.74min, LC/MS 측정 조건 A

[0555] 공정 5 화합물 34의 합성

[0556] 화합물 33(88.9mg, 0.272mmol)의 아세토나이트릴(1mL) 용액에, 5-클로로피리딘-3-보론산(107mg, 0.680mmol), 아세트산 구리(II)(74.1mg, 0.408mmol), 피리딘(0.55mL, 6.8mmol) 및 트라이에틸아민(0.377mL, 2.72mmol)을 혼합한 용액을 상온에서 종야 교반했다. 반응 용액에 포화 염화 암모니아 수용액(5mL)을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 34(76.3mg, 0.174mmol, 수율 64%)를 얻었다.

[0557] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.26(s, 6H), 1.81(t, J=4.8Hz, 2H), 2.57(t, J=4.8Hz, 2H), 7.10-7.14(m, 1H), 7.18(t, J=6.6Hz, 1H), 7.31(dd, J=1, 5, 6.6Hz, 1H), 7.68(t, J=1.5Hz, 1H), 8.46(d, J=1.5Hz, 1H), 8.60(d, J=1.5Hz, 1H).

[0558] LC/MS(ESI): m/z=438$[M+H]^+$, RT=2.13min, LC/MS 측정 조건 A

[0559] 공정 6 화합물 I-306의 합성

[0560] 화합물 34(81.3mg, 0.185mmol)의 DMF(1mL) 용액에, 탄산 칼륨(33.3mg, 0.241mmol) 및 2-브로모아세토나이트릴(14.8μL, 0.223mmol)을 가하고, 상온에서 종야 교반했다. 반응 종료 후, 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 용매를 감압 증류 제거했다. 얻어진 잔사를 감압 건조하여, 화합물 I-306(54.4mg, 0.114mmol, 수율 61%)을 얻었다.

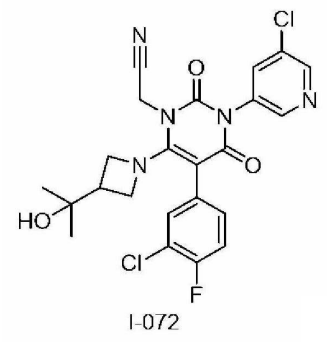
[0561] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.20(s, 6H), 1.69(t, J=6.0Hz, 2H), 2.69(t, J=6.0Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.32-7.33(m, 1H), 7.68(t, J=1.5Hz, 1H), 8.45(d, J=1.5Hz, 1H), 8.63(d, J=1.5Hz, 1H).

[0562] LC/MS(ESI): m/z=477$[M+H]^+$, RT=2.23min, LC/MS 측정 조건 A

[0563] **실시예 8**

[0564] 화합물(I-072)의 합성

[0565] [화학식 39]



I-072

[0566]

[0567] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(20mg, 0.047mmol)로부터 화합물(I-072)(15mg, 0.030mmol, 수율 63%)를 얻었다.

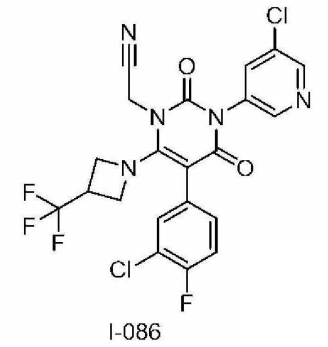
[0568] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.12(6H, s), 2.48-2.55(1H, m), 3.89-3.97(4H, m), 4.77(2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.37(1H, dd, J=7.0, 2.0Hz), 7.67(1H, t, J=2.1Hz), 8.44(1H, d, J=2.3Hz), 8.60(1H, d, J=2.3Hz).

[0569] LC/MS(ESI): m/z=504$[M+H]^+$, RT=1.94min, LC/MS 측정 조건 A

[0570] **실시예 9**

[0571] 화합물(I-086)의 합성

[0572] [화학식 40]



I-086

[0573]

[0574] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(20mg, 0.047mmol)로부터 화합물(I-086)(14mg, 0.027mmol, 수율 58%)을 얻었다.

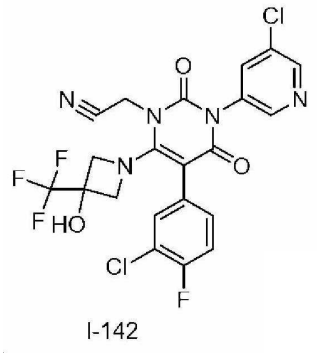
[0575] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.20-3.22(1H, m), 3.91-4.19(4H, m), 4.76(2H, s), 7.16-7.21(2H, m), 7.37(1H, dd, J=6.9, 2.0Hz), 7.66(1H, t, J=2.1Hz), 8.44(1H, d, J=2.1Hz), 8.62(1H, d, J=2.1Hz).

[0576] LC/MS(ESI): m/z=514$[M+H]^+$, RT=2.25min, LC/MS 측정 조건 A

[0577] **실시예 10**

[0578] 화합물(I-142)의 합성

[0579] [화학식 41]



I-142

[0580]

[0581] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(20mg, 0.047mmol)로부터 화합물(I-142)(15mg, 0.028mmol, 수율 60%)를 얻었다.

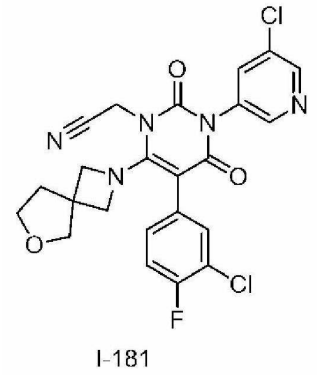
[0582] NMR($CDCl_3$) δ: 3.57(1H, brs), 3.88-3.98(2H, m), 4.12-4.21(2H, m), 4.76(2H, s), 7.14-7.24(2H, m), 7.37(1H, dd, J=6.8, 2.0Hz), 7.68(1H, t, J=2.0Hz), 8.43(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, d, J=2.0Hz).

[0583] LC/MS(ESI): m/z=530$[M+H]^+$, RT=1.89min, LC/MS 측정 조건 D

[0584] **실시예 11**

[0585] 화합물(I-181)의 합성

[0586] [화학식 42]



I-181

[0587]

[0588] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(100mg, 0.235mmol)로부터 화합물(I-181)(91mg, 0.181mmol, 수율 77%)을 얻었다.

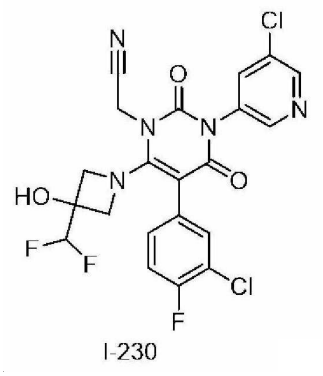
[0589] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.11(2H, t, J=7.2Hz), 3.78-3.84(4H, m), 3.92(4H, s), 4.75(2H, brs), 7.17(2H, d, J=7.8Hz), 7.35(1H, d, J=7.0Hz), 7.66(1H, t, J=2.0Hz), 8.44(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, d, J=2.0Hz).

[0590] LC/MS(ESI): m/z=502$[M+H]^+$, RT=2.04min, LC/MS 측정 조건 A

[0591] **실시예 12**

[0592] 화합물(I-230)의 합성

[0593] [화학식 43]



I-230

[0594]

[0595] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(45mg, 0.106mmol)로부터 화합물(I-230)(40mg, 0.078mmol, 수율 74%)을 얻었다.

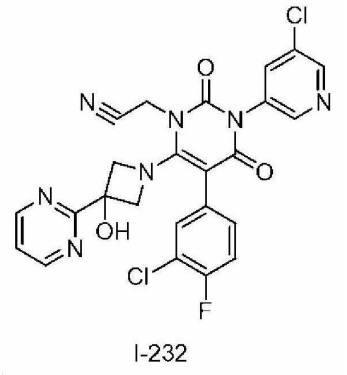
[0596] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 3.73-3.84(2H, m), 3.97-4.11(2H, m), 4.85(2H, s), 6.08(1H, t, J=55.3Hz), 6.68(1H, s), 7.21-7.26(1H, m), 7.40-7.47(1H, m), 8.01(1H, t, J=2.1Hz), 8.48(1H, d, J=1.9Hz), 8.69(1H, d, J=2.3Hz).

[0597] LC/MS(ESI): m/z=512[M+H]$^+$, RT=1.75min, LC/MS 측정 조건 D

[0598] **실시예 13**

[0599] 화합물(I-232)의 합성

[0600] [화학식 44]



I-232

[0601]

[0602] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(25mg, 0.059mmol)로부터 화합물(I-232)(17mg, 0.031mmol, 수율 54%)를 얻었다.

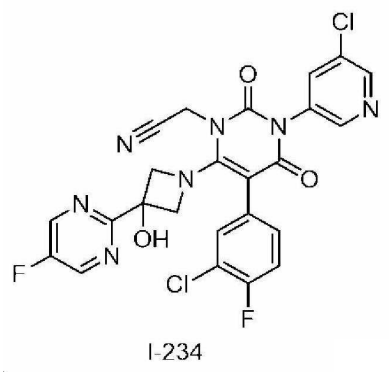
[0603] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.15-4.29(2H, m), 4.34-4.48(2H, m), 4.88(2H, s), 5.39(1H, s), 7.13(1H, t, J=8.6Hz), 7.20-7.28(1H, m), 7.38(1H, t, J=4.9Hz), 7.44(1H, dd, J=7.0, 2.1Hz), 7.70(1H, t, J=2.1Hz), 8.48(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, d, J=2.1Hz), 8.83(2H, d, J=4.9Hz).

[0604] LC/MS(ESI): m/z=540[M+H]$^+$, RT=1.67min, LC/MS 측정 조건 D

[0605] **실시예 14**

[0606] 화합물(I-234)의 합성

[0607] [화학식 45]



I-234

[0608]

[0609] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(94mg, 0.221mmol)로부터 화합물(I-234)(48mg, 0.086mmol, 수율 39%)를 얻었다.

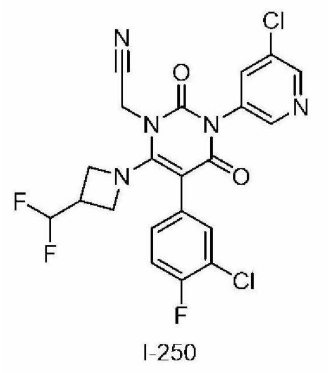
[0610] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 4.13-4.30(2H, m), 4.30-4.50(2H, m), 4.86(2H, s), 5.07(1H, s), 7.14(1H, t, J=8.6Hz), 7.19-7.28(1H, m), 7.43(1H, dd, J=6.8, 1.9Hz), 7.67-7.72(1H, m), 8.48(1H, d, J=1.9Hz), 8.69(1H, d, J=2.0Hz), 8.69(2H, s).

[0611] LC/MS(ESI): m/z=558[M+H]$^+$, RT=1.93min, LC/MS 측정 조건 A

[0612] **실시예 15**

[0613] 화합물(I-250)의 합성

[0614] [화학식 46]



I-250

[0615]

[0616] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(50mg, 0.117mmol)로부터 화합물(I-250)(23mg, 0.047mmol, 수율 40%)을 얻었다.

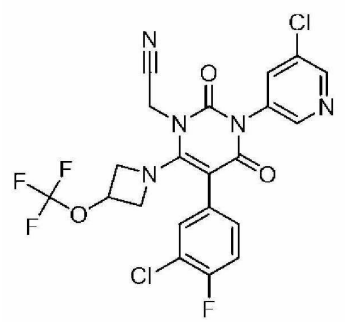
[0617] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 2.91-3.07(1H, m), 3.91-4.09(4H, m), 4.76(2H, s), 5.93(1H, td, J=55.7, 3.0Hz), 7.18(2H, dd, J=6.1,1.4Hz), 7.35-7.38(1H, m) 7.67(1H, t, J=2.1Hz), 8.44(1H, d, J=2.1Hz), 8.61(1H, d, J=2.1Hz).

[0618] LC/MS(ESI): m/z=496[M+H]$^+$, RT=2.20min, LC/MS 측정 조건 A

[0619] **실시예 16**

[0620] 화합물(I-257)의 합성

[0621] [화학식 47]



I-257

[0622]

[0623] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(30mg, 0.070mmol)로부터 화합물(I-257)(25mg, 0.047mmol, 수율 67%)을 얻었다.

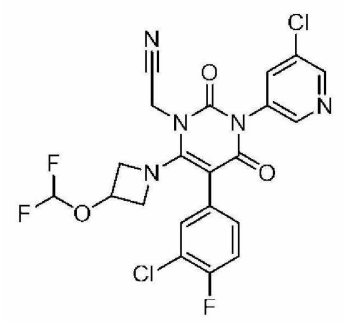
[0624] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.97-4.10(2H, m), 4.19-4.32(2H, m), 4.77(2H, s), 4.81-4.90(1H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.37(1H, d, J=6.9, 1.8Hz), 7.66(1H, t, J=2.1Hz), 8.44(1H, d, J=2.0Hz), 8.62(1H, d, J=2.0Hz).

[0625] LC/MS(ESI): m/z=530$[M+H]^+$, RT=2.33min, LC/MS 측정 조건 A

[0626] **실시예 17**

[0627] 화합물(I-298)의 합성

[0628] [화학식 48]



I-298

[0629]

[0630] 화합물(I-077)의 합성법에 따라, 화합물(I-055)(40mg, 0.094mmol)로부터 화합물(I-298)(20mg, 0.039mmol, 수율 42%)을 얻었다.

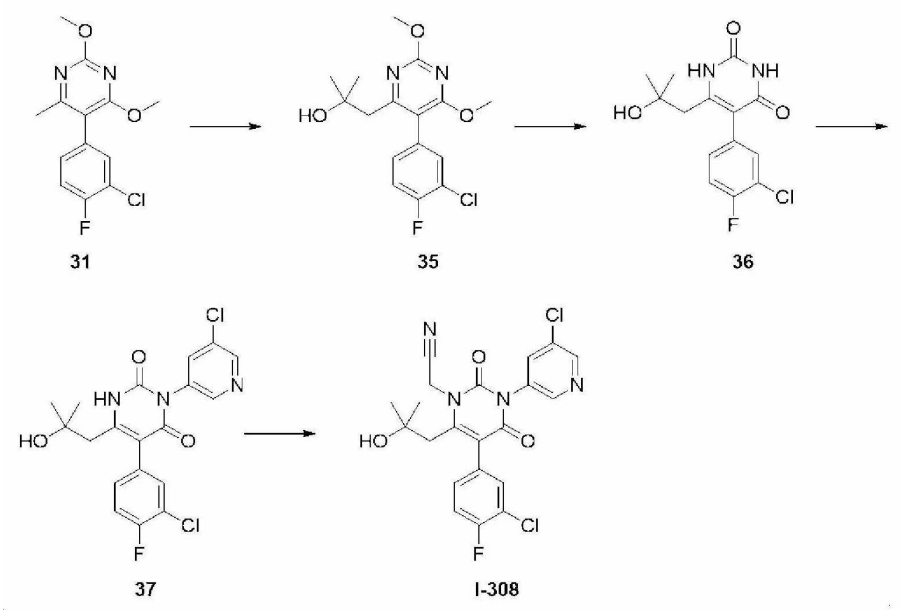
[0631] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 3.94-4.01(2H, m), 4.19-4.27(2H, m), 4.76(2H, s), 4.85-4.93(1H, m), 6.23(1H, t, J=71.8Hz), 7.16-7.21(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.66(1H, t, J=2.3Hz), 8.44(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, d, J=2.0Hz).

[0632] LC/MS(ESI): m/z=512$[M+H]^+$, RT=2.17min, LC/MS 측정 조건 A

[0633] **실시예 18**

[0634] 화합물(I-308)의 합성

[0635] [화학식 49]



[0636]

[0637] 공정 1 화합물 35의 합성

[0638] 화합물 31(300mg, 1.06mmol)의 THF(2mL) 용액에, -78℃에서 LDA(2mol/L, 0.796mL, 1.59mmol)를 가하고, 동 온도에서 35분 교반했다. 반응 용액에 아세톤(0.094mL, 1.27mmol)을 가하고, -78℃에서 1시간 교반했다. 반응 종료 후, 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 35(362mg, 1.06mmol, 수율 100%)를 얻었다.

[0639] LC/MS(ESI): m/z=341$[M+H]^+$, RT=2.56min, LC/MS 측정 조건 A

[0640] 공정 2 화합물 36의 합성

[0641] 화합물 35(362mg, 1.06mmol)의 아세트산(1.0mL) 용액에, 진한 염산(0.885μL, 10.6mmol)을 가하고, 110℃에서 교반했다. 반응 종료 후, 방랭하고, 물을 가하여 상온에서 1시간 교반했다. 반응 용액을 여과하여, 화합물 36(265mg, 0.847mmol, 수율 80%)을 얻었다.

[0642] LC/MS(ESI): m/z=313$[M+H]^+$, RT=1.87min, LC/MS 측정 조건 A

[0643] 공정 3 화합물 37의 합성

[0644] 화합물 36(265mg, 0.847mmol)의 아세토나이트릴(2.5mL) 용액에, (5-클로로피리딘-3-일)보론산(333mg, 2.12mmol), 아세트산 구리(II)(231mg, 1.27mmol), 피리딘(1.71mL, 21.2mmol), 트라이에틸아민(1.17mL, 8.47mmol)을 가하고, 상온에서 종야 교반했다. 반응 종료 후, 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 37(276mg, 0.649mmol, 수율 77%)을 얻었다.

[0645] LC/MS(ESI): m/z=424$[M+H]^+$, RT=2.21min, LC/MS 측정 조건 A

[0646] 공정 4 화합물(I-308)의 합성

[0647] 화합물 37(100mg, 0.236mmol)의 DMF(1mL) 용액에, 탄산 칼륨(42.3mg, 0.306mmol) 및 2-브로모아세토나이트릴(19μL, 0.283mmol)을 가하고, 상온에서 1.5시간 교반했다. 반응 용액에 2-브로모아세토나이트릴(19μL, 0.283mmol)을 추가하고, 상온에서 종야 교반했다. 추가로 2-브로모아세토나이트릴(38μL, 0.566mmol)을 가하고, 상온에서 2시간 교반했다. 반응 종료 후, 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(I-308)(81mg, 0.175mmol, 수율 74%)을 얻었다.

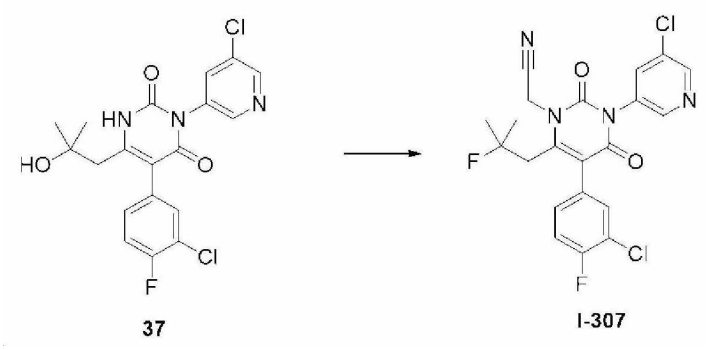
[0648] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.04-1.38(6H, m), 3.04(2H, brs), 5.41(2H, brs), 7.10-7.40(3H, m), 7.70(1H, t, J=2.1Hz), 8.47(1H, d, J=2.0Hz), 8.63(1H, d, J=2.0Hz).

[0649] LC/MS(ESI): m/z=463$[M+H]^+$, RT=2.26min, LC/MS 측정 조건 A

[0650] **실시예 19**

[0651] 화합물(I-307)의 합성

[0652] [화학식 50]

[0653] 

[0654] 공정 1 화합물(I-307)의 합성

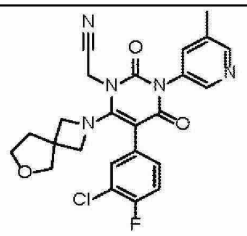
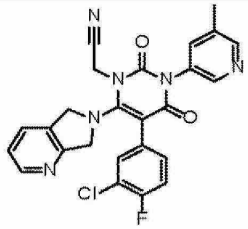
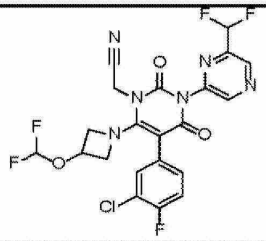
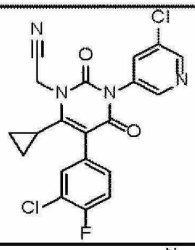
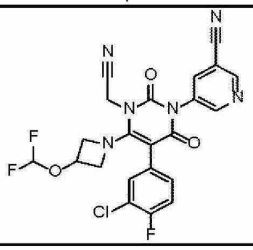
[0655] 화합물 37(10mg, 0.024mmol)의 CH_2Cl_2(0.5mL) 용액에, DAST(3.1μL, 0.024mmol)를 가하고, 상온에서 15분 교반했다. 반응 종료 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가했다. 별도 용기에 준비한 화합물 37(20mg, 0.047mmol)의 CH_2Cl_2(0.5mL) 용액에, DAST(6.2μL, 0.047mmol)를 가하고, 상온에서 15분 교반했다. 반응 종료 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가했다. 반응 용액을 합치고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하여, 조(粗)생성물을 얻었다. 얻어진 조생성물의 DMF(0.5mL) 용액에, 탄산 칼륨(12.7mg, 0.091mmol) 및 2-브로모아세토나이트릴(5.6μL, 0.084mmol)을 가하고, 상온에서 종야 교반했다. 반응 종료 후, 10% 시트르산 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조하고, 여과했다. 여과액을 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 화합물(I-307)(8.5mg, 0.018mmol, 수율 26%)을 얻었다.

[0656] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.23-1.44(6H, m), 3.15(2H, brs), 5.12(2H, brs), 7.08-7.39(3H, m), 7.70(1H, t, J=1.9Hz), 8.47(1H, d, J=1.9Hz), 8.65(1H, d, J=1.9Hz).

[0657] LC/MS(ESI): m/z=465$[M+H]^+$, RT=2.42min, LC/MS 측정 조건 A

[0658] 상기 일반적 합성법 및 실시예에 기재된 방법에 준하여, 이하의 화합물을 합성했다. 구조 및 물성(LC/MS 데이터, NMR 스펙트럼)을 이하의 표에 나타낸다.

표 1

구조식	화합물 번호	LC/MS 측정 조건	유지 시간 (분)	m/z
	I-045	A	1.51	482
	I-075	A	1.69	489
	I-358	D	1.97	529
	I-388	A	2.49	431
	I-437	A	2.19	503

[0659]

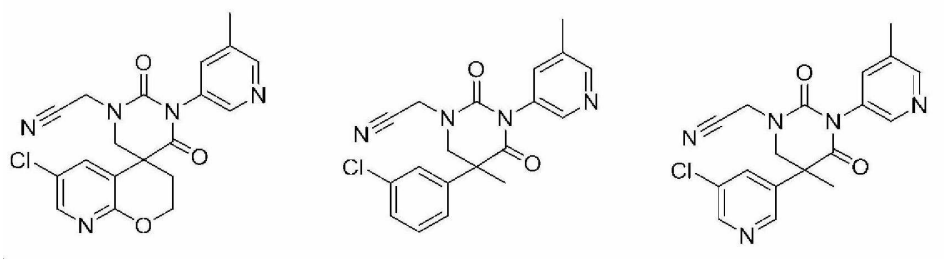
표 2

	NMR
I-045	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.38 (3H, s), 3.76-3.85 (4H, m), 3.91 (4H, s), 4.76 (2H, brs), 7.14-7.18 (2H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.47 (1H, s).
I-075	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.41 (3H, s), 4.52 (4H, brs), 5.02 (2H, s), 6.93-7.04 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.7, 4.9 Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 2.0 Hz), 8.47-8.53 (2H, m).
I-358	1H-NMR (CDCl3) δ: 3.91-4.04 (2H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.76 (2H, s), 4.82-4.94 (1H, m), 6.23 (1H, t, J = 71.8 Hz), 6.72 (1H, t, J = 54.5 Hz), 7.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, s).
I-388	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.58-0.62 (2H, m), 1.05-1.09 (2H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 5.18 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 6.5 Hz), 7.39 (1H, d, J= 7.4 Hz), 7.67 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).
I-437	1H-NMR (CDCl3) δ: 3.96-4.03 (2H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.76 (2H, s), 4.86-4.93 (1H, m), 6.23 (1H, t, J = 71.8 Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.93 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0660]

[0661] 이하의 화합물도, 상기와 마찬가지로 합성할 수 있다.

[0662] [화학식 51]

[0663] 

[0664] 이하에, 본 발명 화합물의 생물 시험예를 기재한다.

[0665] 본 발명에 따른 식(I)로 표시되는 화합물은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제 저해 작용을 가져, 코로나바이러스 3CL 프로테아제를 저해하는 것이면 된다.

[0666] 구체적으로는, 이하에 기재하는 평가 방법에 있어서, IC_{50}은 50μM 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 1μM 이하, 보다 더 바람직하게는 100nM 이하이다. EC_{50}은 10μM 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 1μM 이하, 보다 더 바람직하게는 100nM 이하이다.

[0667] 시험예 1: human TMPRSS2, ACE2 발현 HEK293T 세포(HEK293T/ACE2-TMPRSS2 세포)를 이용한 Cytopathic effect(CPE) 억제 효과 확인 시험

[0668] <조작 수순>

[0669] · 피험 시료의 희석, 분주

[0670] 미리 피험 시료를 DMSO로 적당한 농도로 희석하여, 2~5배 단계 희석 계열을 제작 후, 384웰 플레이트에 분주한다.

[0671] · 세포 및 SARS-CoV-2의 희석, 분주

[0672] HEK293T/ACE2-TMPRSS2 세포(GCP-SL222, 5×10^3cells/well)와 SARS-CoV-2(200-600$TCID_{50}$/well)를 배지(MEM, 2% FBS, 페니실린-스트렙토마이신)에서 혼합하고, 피험 시료가 들어간 웰에 분주한 후, CO_2 인큐베이터에서 3일간 배양한다.

[0673] · CellTiter-Glo(등록상표) 2.0의 분주 및 발광 시그널의 측정

[0674] 3일간 배양한 플레이트를 실온으로 되돌린 후, CellTiter-Glo(등록상표) 2.0을 각 웰에 분주하고, 플레이트 믹서로 혼화한다. 일정 시간 둔 후, 플레이트 리더로 발광 시그널(Lum)을 측정한다.

[0675] <각 측정 항목값의 산출>

[0676] · 50% SARS-CoV-2 감염 세포사 저해 농도(EC_{50}) 산출

[0677] x를 화합물 농도의 대수값, y를 %Efficacy로 했을 때, 이하의 Logistic 회귀식으로 저해 곡선을 근사하여, y=50(%)을 대입했을 때의 x의 값을 EC_{50}으로서 산출한다.

[0678] y = min + (max - min)/{1 + (X50/x) ^Hill}

[0679] %Efficacy = {(Sample - virus control) / (cell control - virus control)} * 100%

[0680] cell control: the average of Lum of cell control wells

[0681] virus control: the average of Lum of virus control wells

[0682] min: y축 하한값, max: y축 상한값, X50: 변곡점의 x 좌표, Hill: min과 max의 중간점에서의 커브의 기울기

[0683] 본 발명 화합물을 본질적으로 상기와 같이 시험했다. 결과를 이하에 나타낸다.

[0684] 한편, EC_{50}값은, 100nM 미만을 「A」, 100nM 이상 1000nM 미만을 「B」, 1000nM 이상 5000nM 미만을 「C」로 한다.

[0685] (결과)

표 3

[0686]

화합물 번호	EC50 [nM]	화합물 번호	EC50 [nM]
I-060	19	I-230	5.36
I-072	5.21	I-232	6.46
I-077	1.66	I-234	6.6
I-086	3.31	I-250	3.31
I-142	3.35	I-257	2.98
I-205	5		

표 4

[0687]

화합물 번호	EC50
I-042	A
I-045	A
I-055	B
I-075	A
I-181	A
I-298	A
I-306	A
I-307	A
I-308	A
I-358	A
I-388	A
I-437	A

[0688] 시험예 2: SARS-CoV-2 3CL 프로테아제에 대한 저해 활성 시험

[0689] <재료>

[0690] · 시판되는 Recombinant SARS-CoV-2 3CL Protease

[0691] · 시판되는 기질 펩타이드

[0692] Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly-Phe-Arg-Lys-Met-Glu(Edans)-NH2(서열 번호: 1)

[0693] · Internal Standard 펩타이드

[0694] Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6, 15N)-Gln(서열 번호: 2)

[0695] Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6, 15N)-Gln은, 문헌(Atherton, E.; Sheppard, R. C., "In Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach", IRL Press at Oxford University Pres, 1989. 및 Bioorg. Med. Chem., 5권, 9호, 1997년, 1883-1891페이지 등)을 참고로 합성할 수 있다. 이하에 일례를 나타낸다.

[0696] Rink 아마이드 수지를 이용하여, Fmoc 고상 합성에 의해, H-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6, 15N)-Glu(resin)-OαOtBu(Lys 측쇄는 Boc 보호, Thr 측쇄는 tert-뷰틸기로 보호, Ser 측쇄는 tert-뷰틸기로 보호, Glu의 C 말단 OH는 tert-뷰틸기로 보호되어 있고, Glu 측쇄의 카복실산을 수지에 축합)를 합성한다. N 말단 Dabcyl기의 수식은 4-다이메틸아미노아조벤젠-4'-카복실산(Dabcyl-OH)을 EDC/HOBT를 이용하여 수지 상에서 축합한다. 최종 탈보

호, 및 수지로부터의 절출은 TFA/EDT=95:5로 처리함으로써 행한다. 그 후, 역상 HPLC에 의해 정제한다.

[0697] · RapidFire Cartridge C4 type A

[0698] <조작 수순>

[0699] · 어세이 버퍼의 조제

[0700] 본 시험에서는, 20mM Tris-HCl, 1mM EDTA, 10mM DTT, 0.01% BSA로 이루어지는 어세이 버퍼를 사용한다.

[0701] · 피험 시료의 희석, 분주

[0702] 미리 피험 시료를 DMSO로 적당한 농도로 희석하여, 2~5배 단계 희석 계열을 제작 후, 384웰 플레이트에 분주한다.

[0703] · 효소와 기질의 첨가, 효소 반응

[0704] 준비한 화합물 플레이트에, 8μM의 기질, 및 6 또는 0.6nM의 효소 용액을 첨가하고, 실온에서 3~5시간 인큐베이션을 행한다. 그 후, 반응 정지액(0.067μM Internal Standard, 0.1% 폼산, 10 또는 25% 아세토나이트릴)을 가하여 효소 반응을 정지시킨다.

[0705] · 반응 산물의 측정

[0706] 반응 완료한 플레이트는 RapidFire System 360 및 질량 분석기(Agilent, 6550 iFunnel Q-TOF), 또는 RapidFire System 365 및 질량 분석기(Agilent, 6495C Triple Quadrupole)를 이용하여 측정한다. 측정 시의 이동상으로서 A 용액(75% 아이소프로판올, 15% 아세토나이트릴, 5mM 폼산 암모늄)과 B 용액(0.01% 트라이플루오로아세트산, 0.09% 폼산)을 이용한다.

[0707] 질량 분석기에 의해 검출된 반응 산물은, RapidFire Integrator 또는 동등한 해석이 가능한 프로그램을 이용하여 산출하여 Product area값으로 한다. 또한, 동시에 검출된 Internal Standard도 산출하여 Internal Standard area값으로 한다.

[0708] <각 측정 항목값의 산출>

[0709] · P/IS의 산출

[0710] 전 항목에서 얻어진 area값을 하기의 식에 의해 계산하여, P/IS를 산출한다.

[0711] P/IS = Product area값/Internal Standard area값

[0712] · 50% SARS-CoV-2 3CL 프로테아제 저해 농도(IC_{50}) 산출

[0713] x를 화합물 농도의 대수값, y를 %Inhibition으로 했을 때, 이하의 Logistic 회귀식으로 저해 곡선을 근사하여, y=50(%)을 대입했을 때의 x의 값을 IC_{50}으로서 산출한다.

[0714] y = min + (max - min)/{1 + (X50/x) ^Hill}

[0715] %Inhibition = {1-(Sample - Control(-)) / Control(+) - Control(-))} * 100

[0716] Control(-): the average of P/IS of enzyme inhibited condition wells

[0717] Control(+): the average of P/IS of DMSO control wells

[0718] min: y축 하한값, max: y축 상한값, X50: 변곡점의 x 좌표, Hill: min과 max의 중간점에서의 커브의 기울기

[0719] 본 발명 화합물을 본질적으로 상기와 같이 시험했다. 결과를 이하에 나타낸다.

[0720] 한편, IC_{50}값은, 0.01μM 미만을 「A」, 0.01μM 이상 0.1μM 미만을 「B」, 0.1μM 이상을 「C」로 한다.

[0721] (결과)

표 5

[0722]

화합물 번호	IC50 [μM]	화합물 번호	IC50 [μM]
I-060	0.0047	I-230	0.00042
I-072	0.00066	I-232	0.00086
I-077	0.00036	I-234	0.0012
I-086	0.00070	I-250	0.00054
I-142	0.00046	I-257	0.00035
I-205	0.00076		

표 6

[0723]

화합물 번호	IC50
I-042	A
I-045	A
I-055	B
I-075	A
I-181	A
I-298	A
I-306	A
I-307	A
I-308	A
I-358	A
I-388	A
I-437	A

[0724] 이하에 나타내는 제제예는 예시에 지나지 않는 것이며, 발명의 범위를 전혀 한정하는 것을 의도하는 것은 아니다.

[0725] 본 발명의 화합물은, 임의의 종래의 경로에 의해, 특히, 경장, 예를 들면, 경구로, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들면 주사액제 또는 현탁제의 형태로, 국소로, 예를 들면, 로션제, 겔제, 연고제 또는 크림제의 형태로, 또는 경비 형태 또는 좌제 형태로 의약 조성물로서 투여할 수 있다. 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 하나로 하여, 유리 형태 또는 약학적으로 허용되는 염의 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 조성물은, 종래의 방법으로, 혼합, 조립(造粒) 또는 코팅법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 경구용 조성물로서는, 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제 등 및 유효 성분 등을 함유하는 정제, 과립제, 캡슐제로 할 수 있다. 또한, 주사용 조성물로서는, 용액제 또는 현탁제로 할 수 있고, 멸균되어 있어도 되고, 또한 보존제, 안정화제, 완충화제 등을 함유해도 된다.

산업상 이용가능성

[0726] 본 발명에 따른 화합물은, 코로나바이러스 3CL 프로테아제에 대한 저해 작용을 가져, 코로나바이러스 3CL 프로테아제가 관여하는 질환 또는 상태의 치료제 및/또는 예방제로서 유용하다고 생각된다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.