



등록특허 10-2312088



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월14일
(11) 등록번호 10-2312088
(24) 등록일자 2021년10월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7009275
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월05일
심사청구일자 2019년03월29일
- (85) 번역문제출일자 2019년03월29일
- (65) 공개번호 10-2019-0056380
- (43) 공개일자 2019년05월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2017/100461
- (87) 국제공개번호 WO 2018/041263
국제공개일자 2018년03월08일
- (30) 우선권주장
201610804101.3 2016년09월05일 중국(CN)
201611238759.9 2016년12월28일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120097471 A*

KR1020180088466 A*

KR1020140014110 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

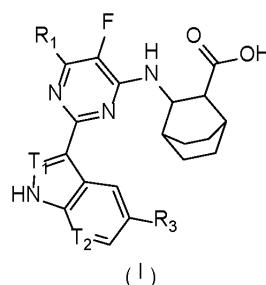
전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 항인플루엔자 바이러스 피리미딘 유도체

(57) 요 약

본 발명은 항인플루엔자 바이러스 화합물 및 인플루엔자 바이러스와 관련된 질환을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서 그의 응용에 관한 것이다. 구체적으로 식(I)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 31/16 (2018.01)

(72) 발명자

왕, 정정

중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

첸, 시아오신

광둥 523325, 실롱 타운 등판, 더 인포메이션 에어
리어 오브 시후 인더스트리얼 베이스

첸, 케빈 엑스

중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

시에, 정

중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

리, 펑

중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

첸, 슈안지아

중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

리, 지안

중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

첸, 슈후이

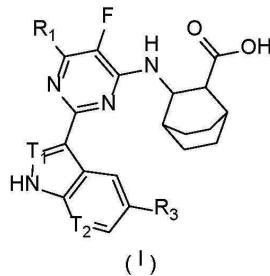
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 288 푸테
종 로드

명세서

청구범위

청구항 1

식(I)으로 표시되는 화합물에 있어서,



여기서,

R₁은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬티오, 5~6 원 헤테로아릴, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되며;

T₁은 N이며;

T₂는 N 또는 C(R₂)로부터 선택되며;

R₂는 H, F, Cl, Br, 또는 I로부터 선택되며;

R₃은 H, 할로겐, CN, NH₂, OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되며;

R는 할로겐, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬-C(=O)-, 3~6원 헤테로시클로알킬-(CH₂)₁₋₃-로부터 선택되며;

R'는 F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, COOH, Me, NHCH₃, N(CH₃)₂, , 또는 로부터 선택되며;

상기 5~6 원 헤테로아릴, C₁₋₆ 헤테로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬의 "헤테로"는 -N=, -S-, -O-, 또는 -NH-로부터 선택되며;

이상 어떠한 상황에서, 헤테로 원자 또는 헤테로 원자단의 개수는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3으로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 헤테로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬-C(=O)-, 또는 3~6원 헤테로시클로알킬-(CH₂)-로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 Me, Et, C₁₋₃ 알킬티오, C₃₋₆ 시클로알킬, 아제티디닐, 피롤리딘일, 피페라지닐, 모르폴린일, 피페라지닐-C(=O)-, 모르풀린일-C(=O)-, 피롤리딘일-C(=O)-, 피페라지닐-CH₂-, 모르풀린일-CH₂- 또는 피롤리딘일-CH₂-로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

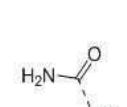
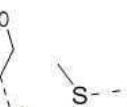
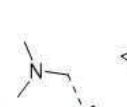
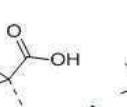
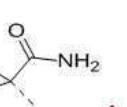
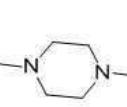
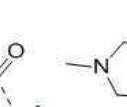
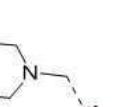
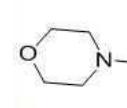
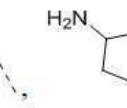
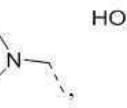
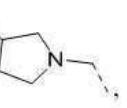
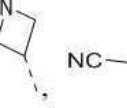
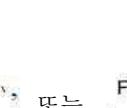
R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 Me, Et, , , , , , 또는 로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, Et, CN, COOH,

, , , , , , , , , , , , , , , , 또는 

로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

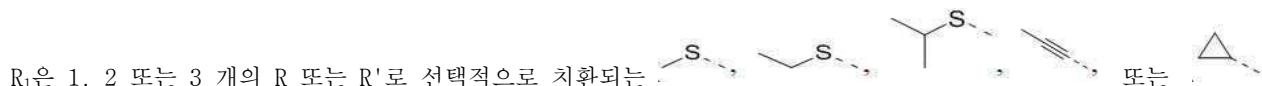
제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,

R₁은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬티오, C₂₋₄ 알키닐, 또는 C₃₋₅ 시클로알킬로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 6 항에 있어서,



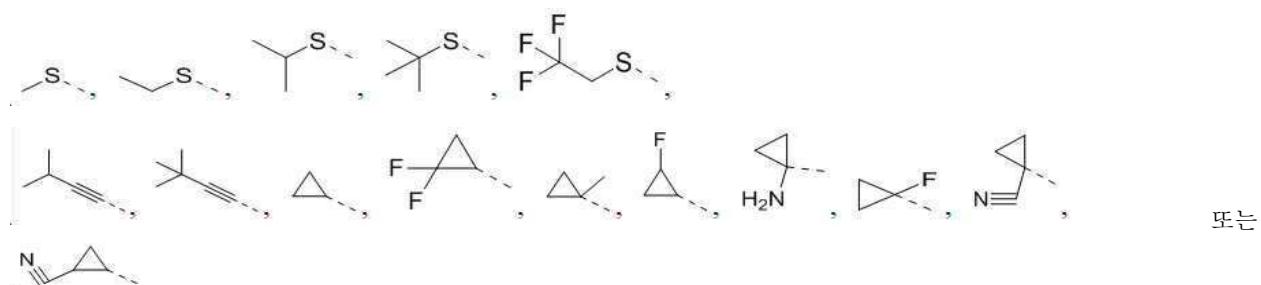
로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

R_1 은



로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,

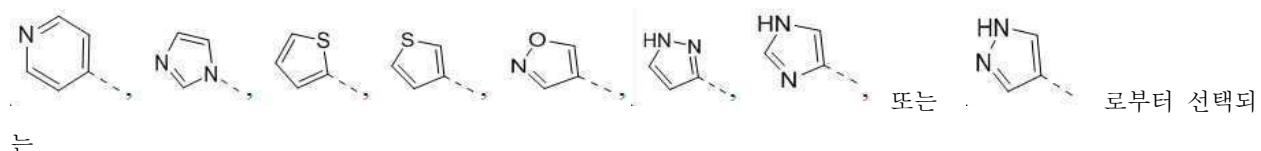
R_1 은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 피리딜, 피라졸일, 이미다졸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 또는 이소옥사졸릴로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

R_1 은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는



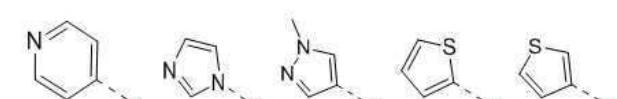
로부터 선택되는

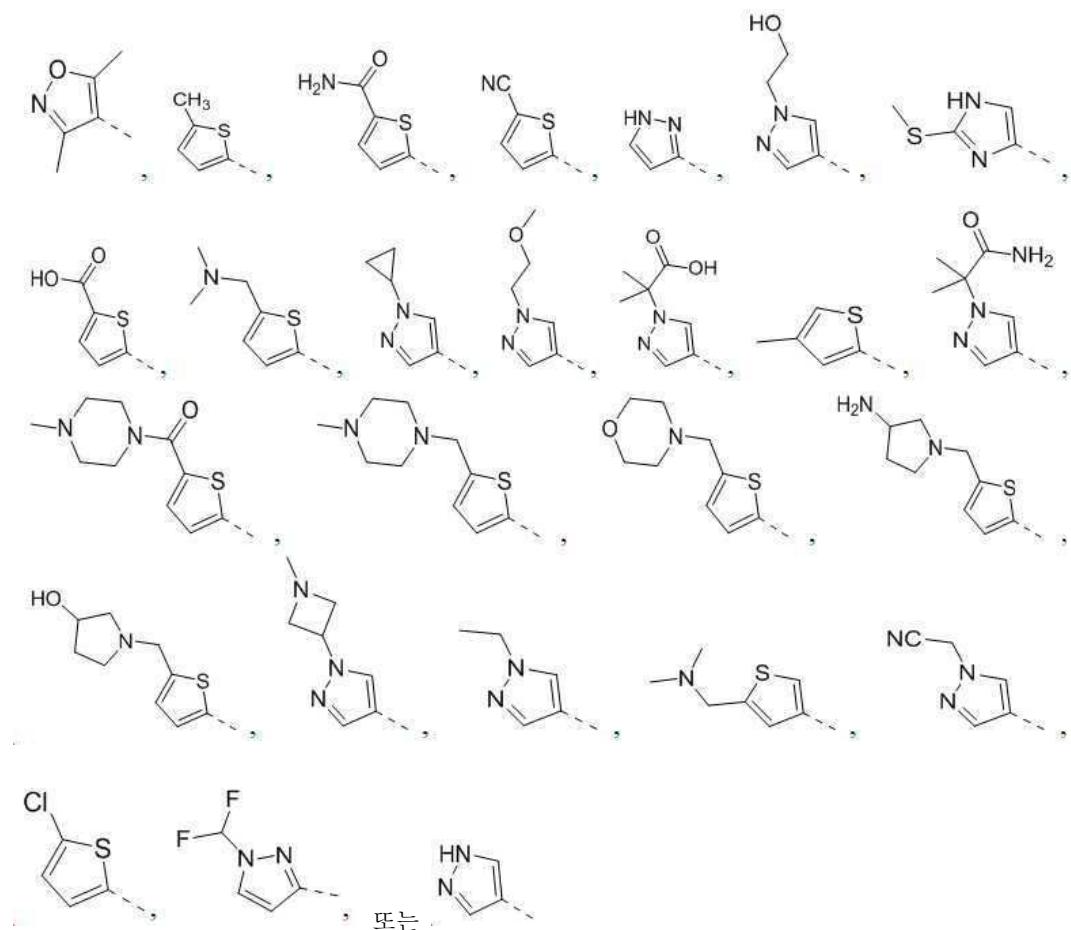
것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

R_1 은





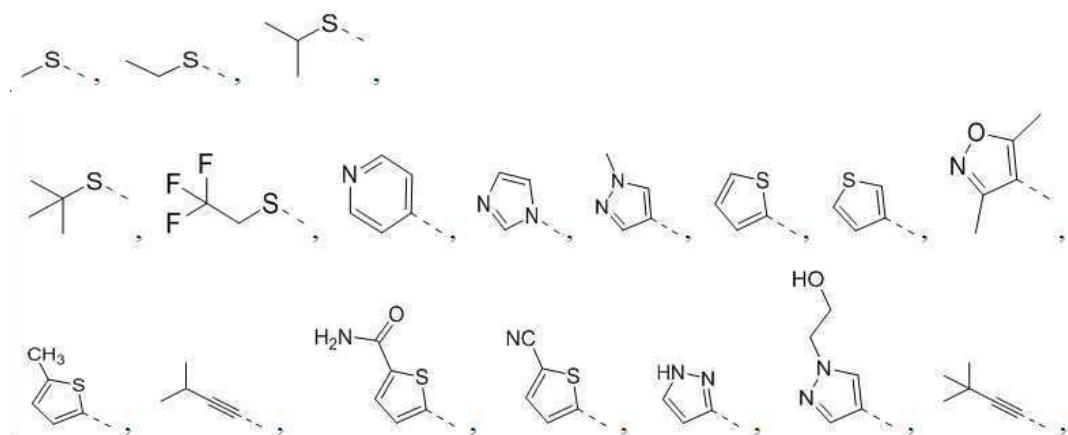
로부터 선택되는

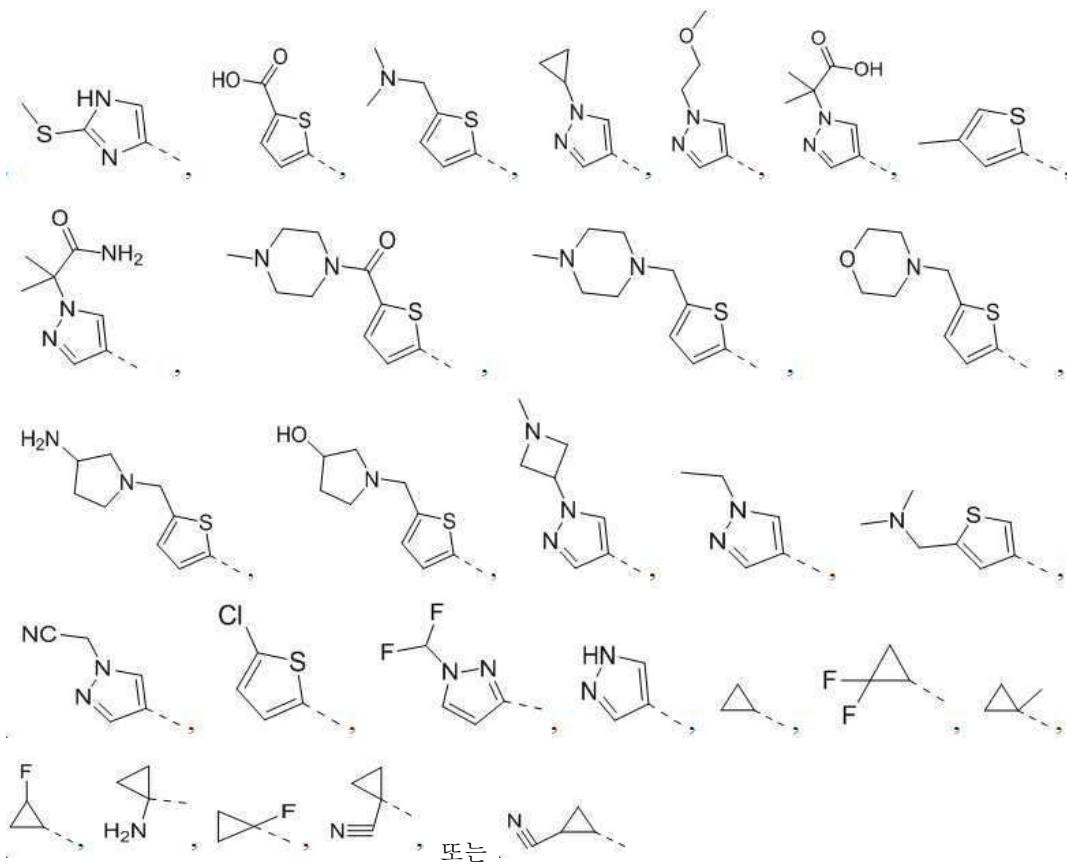
것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,

$$R_1 \leftarrow$$





로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,

T_2 는 N, CH 또는 C(F)로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,

R_3 은 H, 할로겐, CN, NH_2 , OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

R_3 은 H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 Me, Et로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

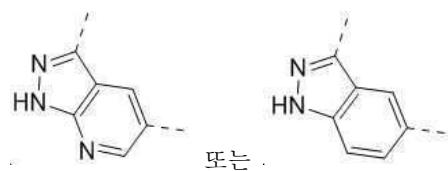
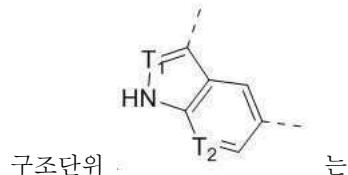
청구항 16

제 15 항에 있어서,

R_3 은 H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH, Me, Et, 또는 CF_3 로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,



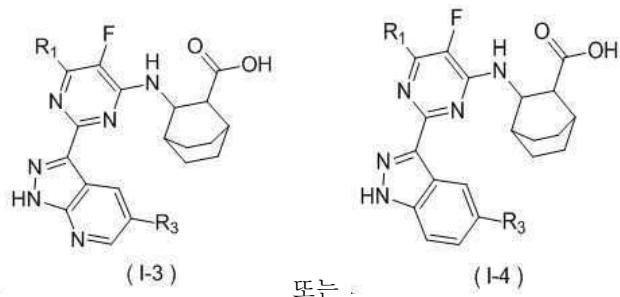
로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 있어서,

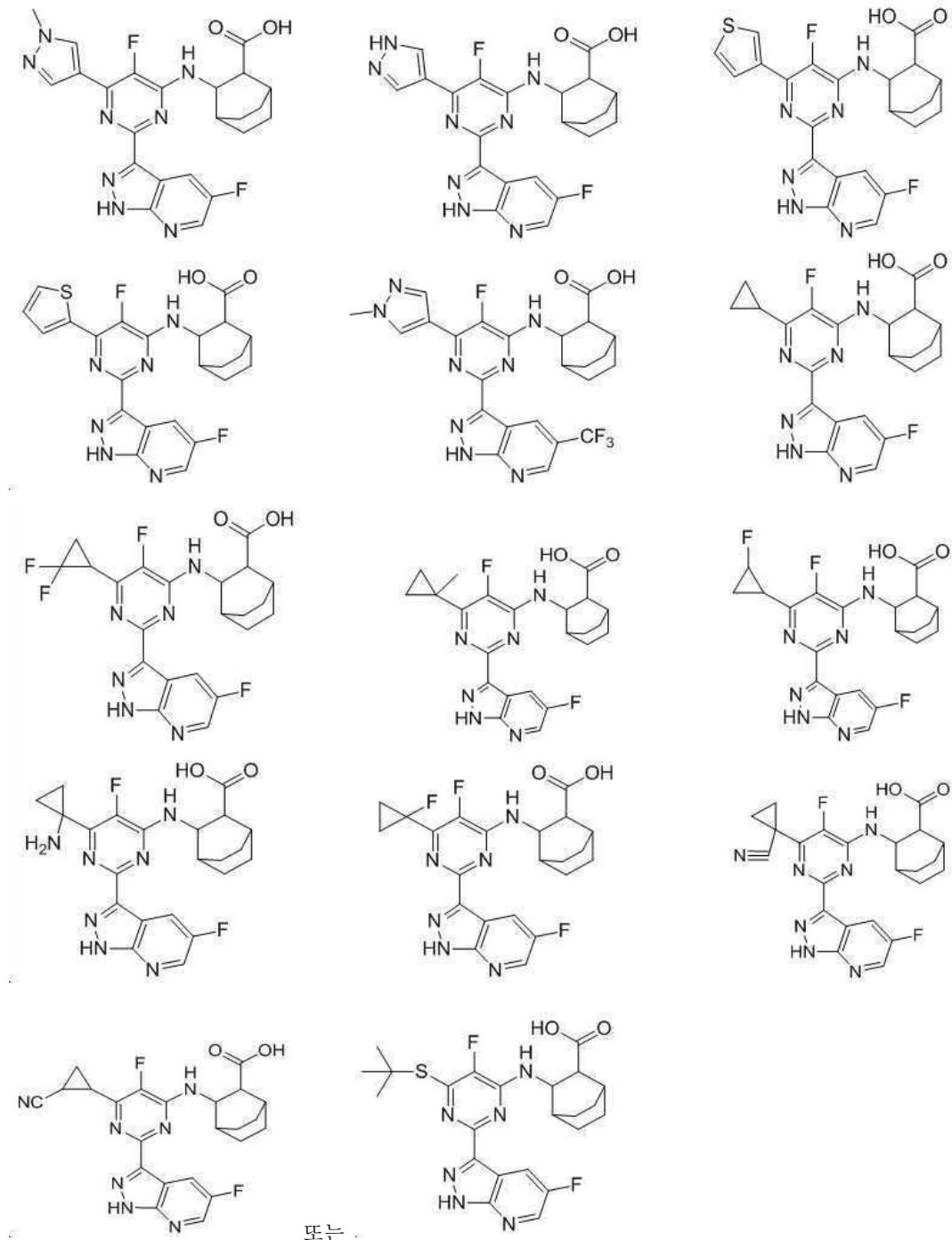
상기 화합물은



로부터 선택되고,

여기서, R_1 , R_3 은 제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

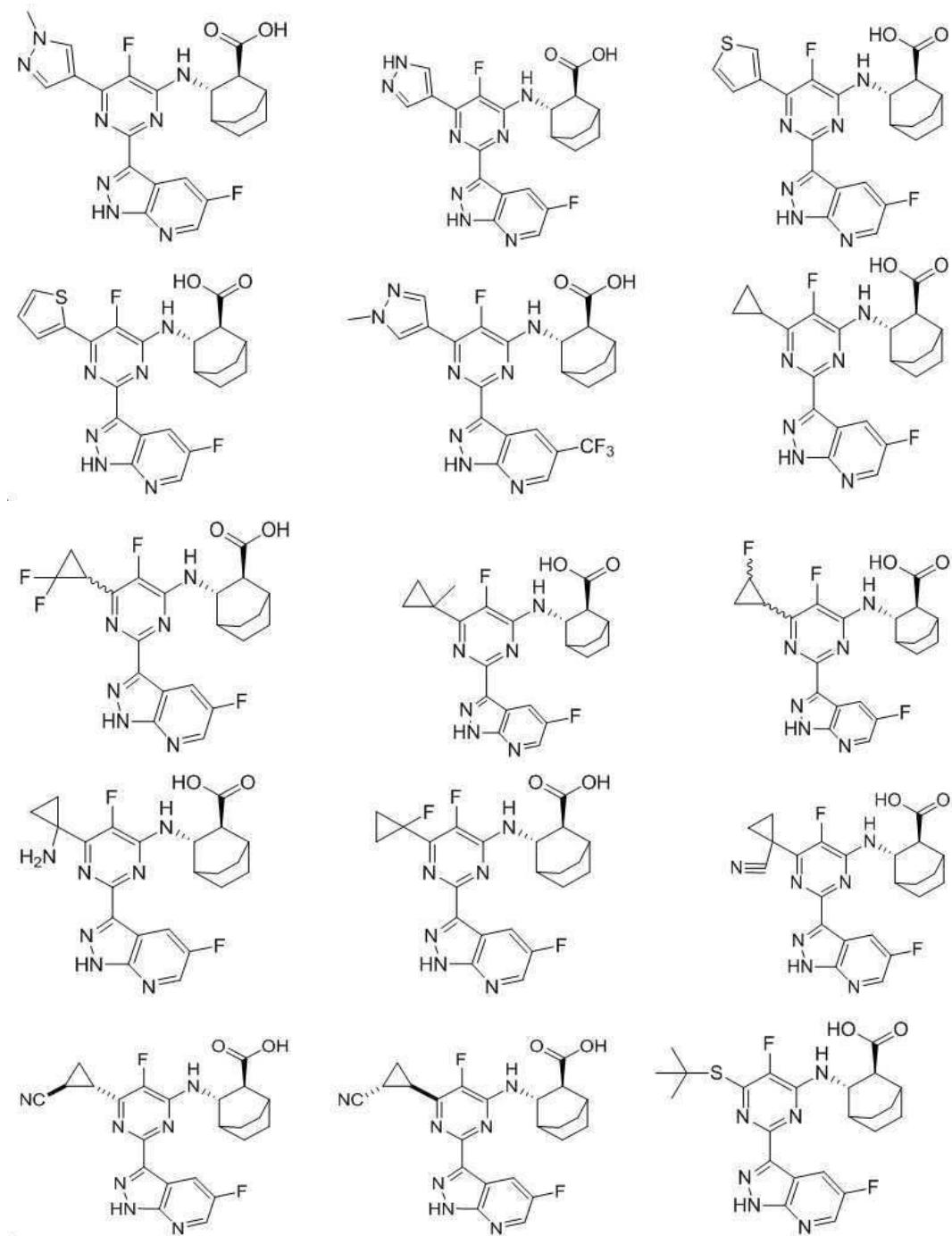


로부터 선택되는 식으로 표시되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제 19항에 있어서,

상기 화합물은



로부터 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 1 항 내지 제 5 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 인플루엔자 바이러스 감염 질환을 치료하기 위한 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 출원은 2016년 9월 5일자 중화인민공화국국가지식산권국에 제출한 중국 발명 특허 출원 제201610804101.3호

및 2016년 12월 28일자 중화인민공화국국가지식산권국에 제출한 중국 발명 특허 출원 제201611238759.9호에 기초한 이익을 주장하며, 이 출원의 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 항인플루엔자 바이러스 화합물 및 인플루엔자 바이러스와 관련된 질환을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서 그의 응용에 관한 것이다. 구체적으로 식(I)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

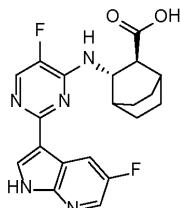
배경 기술

[0003] 인플루엔자 바이러스(influenza virus, IFV)는 인간과 동물에게 인플루엔자를 유발할 수 있는 분단된 단일 가닥 안티센스 RNA 바이러스이다. 독감의 확산으로 수천수만명이 사망하여 사회 공황감이 심해지고 사회적 불안정성이 증가한다.

[0004] 인플루엔자로 인해 생산성 및 관련 의료 자원 손실로 인한 직접 비용 및 예방 조치에 관련한 간접 비용이 발생할 수 있다. 미국에서는 인플루엔자로 인해 매년 약 100억 달러의 손실이 발생하며, 미래의 인플루엔자 전국적 유행병으로 인해 수천억 달러의 직접 비용과 간접 비용이 발생할 수 있는 것으로 추정된다. 예방 비용도 매우 높으며, 전 세계 각국 정부는 가능한 H5N1 조류 인플루엔자 전염병에 대비하기 위해 이미 수십억 달러를 투자했으며, 비용은 약물과 백신의 구입, 재난 훈련 개발 및 국경 통제 강화 전략에 관련된다.

[0005] 현재 인플루엔자 치료 옵션에는 예방 접종 및 항바이러스 약물을 사용한 화학 요법 및 화학 예방이 포함된다. 항바이러스 약물은 인플루엔자를 치료하는데 사용될 수도 있는바, 오셀타미비어(Duffy)와 같은 뉴라민가수분해 효소억제제가 인플루엔자 바이러스 A형에 뚜렷한 효과가 보이지만, 임상 관찰을 통해 이러한 유형의 뉴라민가수분해효소억제제에 내성을 보이는 바이러스 균주가 나타난 것으로 발견됐다. 항인플루엔자 바이러스 분야에서는 임상적으로 새로운 작용 메커니즘의 항인플루엔자 바이러스 약물이 시급하며, 이 항인플루엔자 바이러스 약물은 단일 약물로 인플루엔자 A형을 치료할 수 있거나 또는 이미 시장에 출시된 다른 작용 메커니즘의 항인플루엔자 바이러스 약물과 함께 사용하여 인플루엔자 A형을 예방 및 치료할 수 있다.

[0006] WO2010148197에는 이하 화합물을 보도하였다.

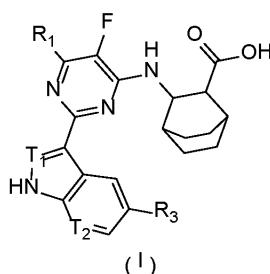


[0007]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 식(I)으로 표시되는 화합물 및 그 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 바,



[0009]

[0010] 여기서,

[0011] R₁은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬티오, 5~6 원 헤테로아릴, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₆ 시클로알킬로부터 선택되며;

[0012] T₁은 N 또는 CH로부터 선택되며;

[0013] T_2 는 N 또는 C(R_2)로부터 선택되며;

[0014] R_2 는 H, F, Cl, Br, I로부터 선택되며;

[0015] R_3 은 H, 할로겐, CN, NH_2 , OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

[0016] R는 할로겐, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬-C(=O)-, 3~6원 헤�테로시클로알킬-(CH₂)₁₋₃-로부터 선택되며;

[0017] R' 는 F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, COOH, Me, NHCH₃, N(CH₃)₂,  ,  로부터 선택되며;

[0018] 상기 5~6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 헤�테로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬의 "헤테로"는 N, -S-, -O-, -NH-로부터 선택되며;

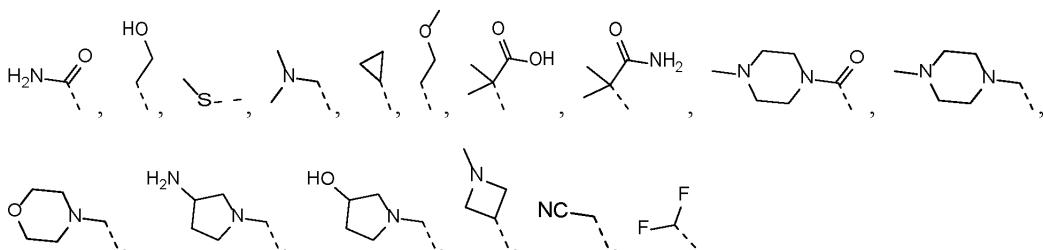
[0019] 이상 어떠한 상황에서, 헤테로 원자 또는 헤테로 원자단의 개수는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3으로부터 선택된다.

[0020] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, H₂N-C(=O)-로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 헤테로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬-C(=O)-, 3~6원 헤�테로시클로알킬-(CH₂)-로부터 선택된다.

[0021] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 Me, Et, C₁₋₃ 알킬티오, C₃₋₆ 시클로알킬, 아제티디닐, 피롤리딘일, 피페라지닐, 모르폴린일, 피페라지닐-C(=O)-, 모르폴린일-C(=O)-, 피롤리딘일-C(=O)-, 피페라지닐-CH₂-, 모르폴린일-CH₂-, 피롤리딘일-CH₂-로부터 선택된다.

[0022] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, H₂N-C(=O)-로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 Me, Et, , , , , , , , , 로부터 선택된다.

[0023] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, Et, CN, COOH,



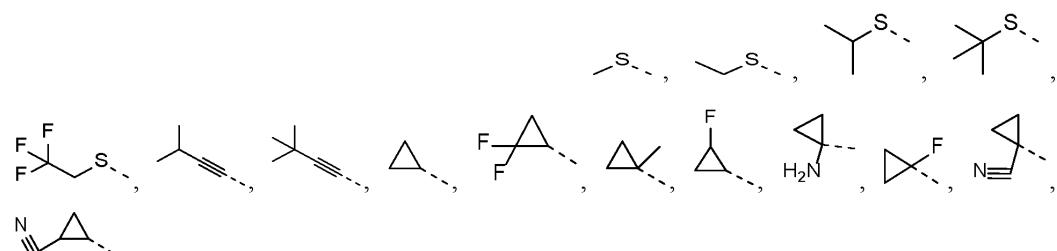
[0025] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬티오, C_{2-4} 알

키닐, C_{3-5} 시클로알킬로부터 선택된다.

[0026] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는

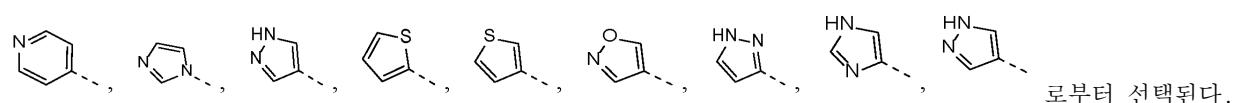


[0027] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은

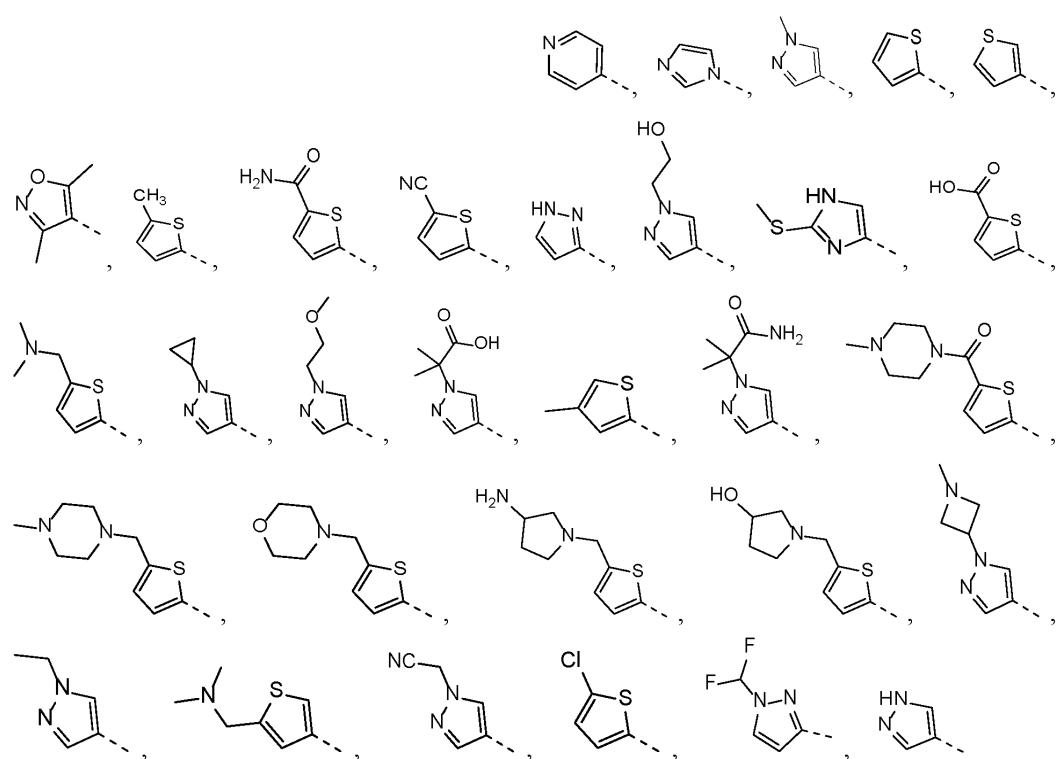


[0029] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 페리딜, 페라졸일, 이미다졸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴로부터 선택된다.

[0030] 본 발명의 일부 방안에서, 살기 R_1 을 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는



[0031] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은



[0032]로부터 선택된다.

로부터 선택된다.

[0035]

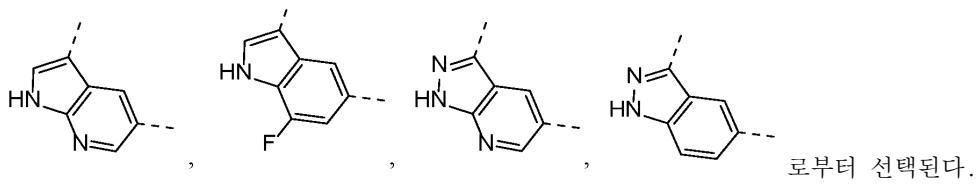
[0036] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 T_2 는 N, CH 또는 C(F)로부터 선택된다.

[0037] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_3 은 H, 할로겐, CN, NH_2 , OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다.

[0038] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_3 은 H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는 Me, Et로부터 선택된다.

[0039] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_3 은 H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH, Me, Et, CF_3 로부터 선택된다.

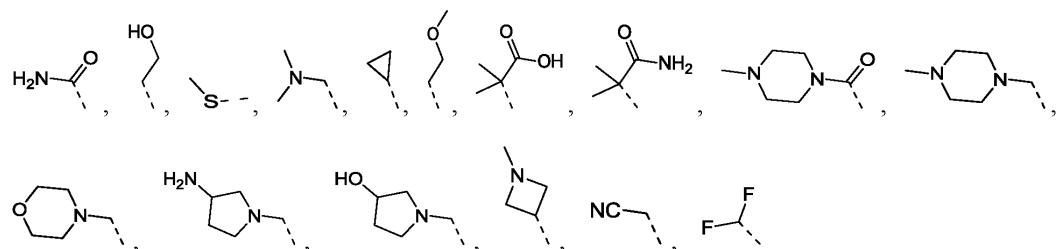
[0040] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 구조단위는



본 발명의 일부 방안에서, 상기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 헤테로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 3~6원 헤테로시클로알킬, 3~6원 헤�테로시클로알킬-C(=O)-, 3~6원 헤�테로시클로알킬-(CH₂)-로부터 선택되거나, 또는 1, 2 바와 같다.

본 발명의 일부 방안에서, 상기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, 로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R'로 선택적으로 치환되는 Me, Et, C₁₋₃ 알킬티오, C₃₋₆ 시클로알킬, 아제티디닐, 피롤리딘일, 피페라지닐, 모르폴린일, 피페라지닐-C(=O)-, 모르폴린일-C(=O)-, 피롤리딘일-C(=O)-, 피페라지닐-CH₂-, 모르폴린일-CH₂-, 피롤리딘일-CH₂-로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

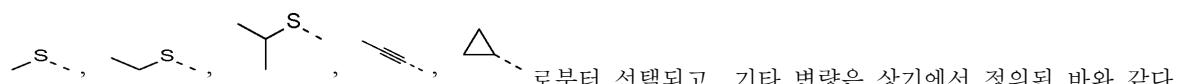
본 발명의 일부 발안에서, 살기 R는 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, Me, Et, CN, COOH.



로부터 선택되고, 기타 범량은 상기에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬티오, C_{2-4} 알키닐, C_{3-5} 시클로알킬로부터 선택되고, 기타 별량은 상기에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 일부 밖아에서 살기 R, 을 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는



[0048]

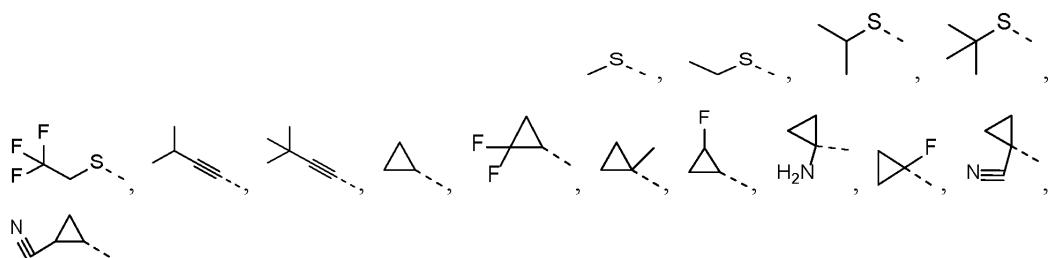
본

발명의

일부

방안에서,

상기

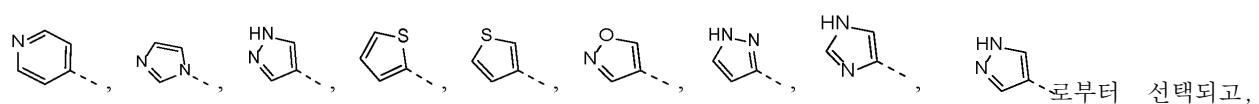
R₁은

[0049]로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0050]

본 발명의 일부 방안에서, 상기 R₁은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는 피리딜, 피라졸일, 이미다졸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0051]

본 발명의 일부 방안에서, 상기 R₁은 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R'로 선택적으로 치환되는

기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0052]

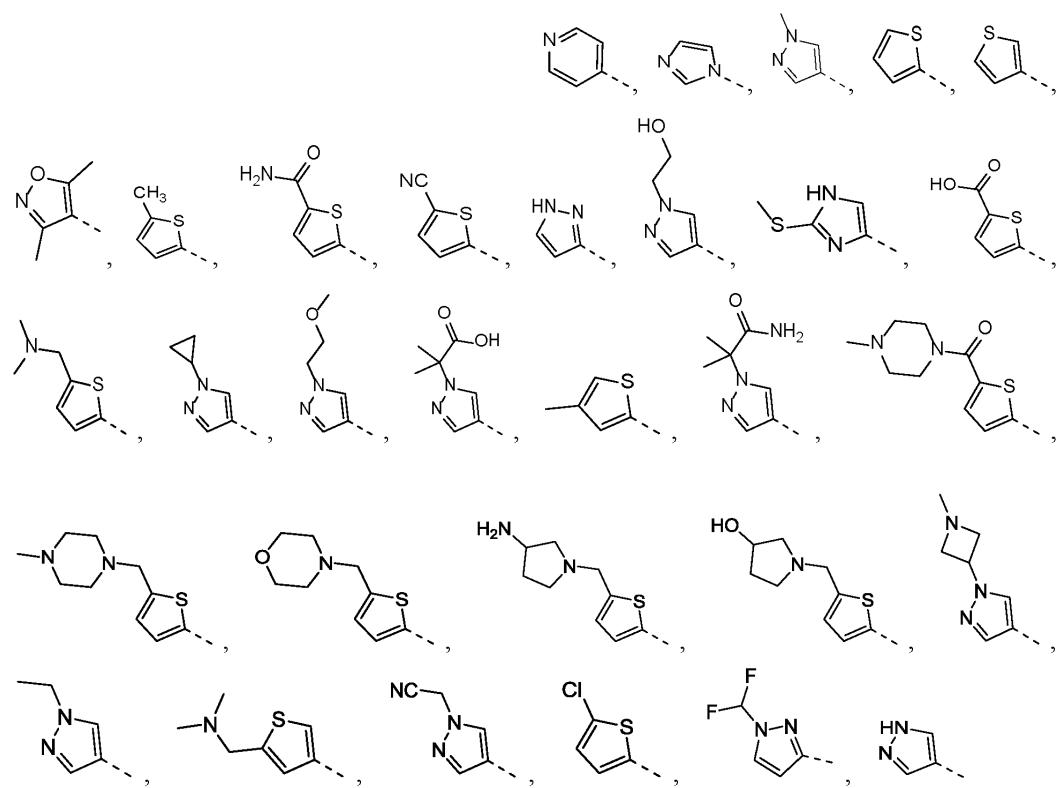
본

발명의

일부

방안에서,

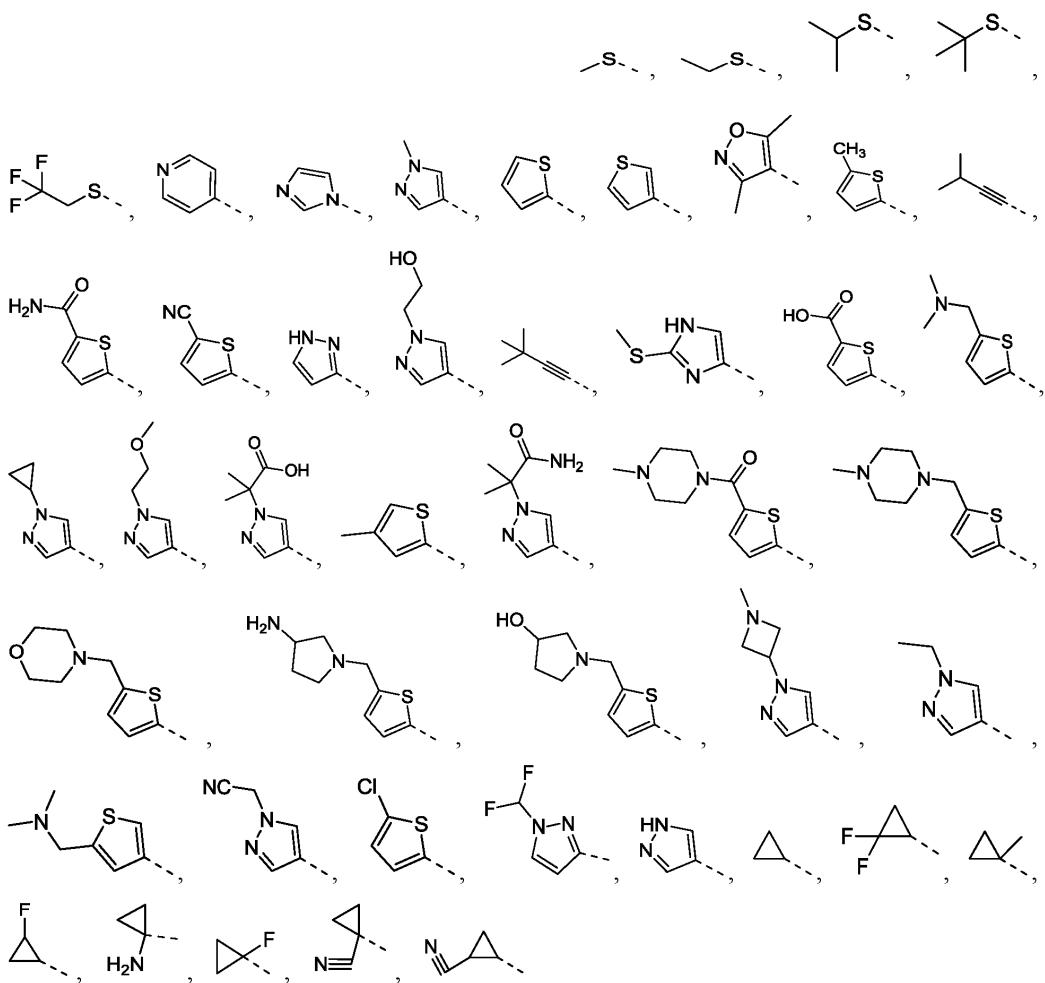
상기

R₁은

[0053]

로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0054] 본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_1 은



로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0055]

본 발명의 일부 방안에서, 상기 T_2 는 N, CH 또는 C(F)로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0057]

본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_3 은 H, 할로젠, CN, NH_2 , OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

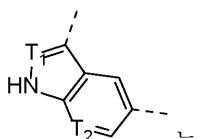
[0058]

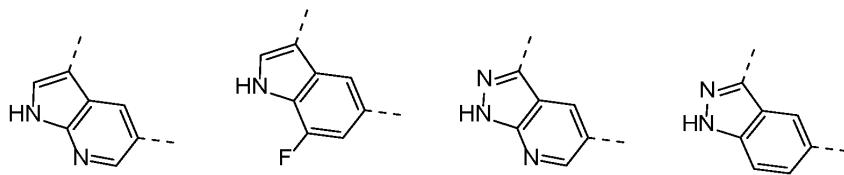
본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_3 은 H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH로부터 선택되거나, 또는 1, 2 또는 3 개의 R 또는 R' 로 선택적으로 치환되는 Me , Et 로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0059]

본 발명의 일부 방안에서, 상기 R_3 은 H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , OH, Me, Et, CF_3 로부터 선택되고, 기타 변량은 상기에서 정의된 바와 같다.

500607



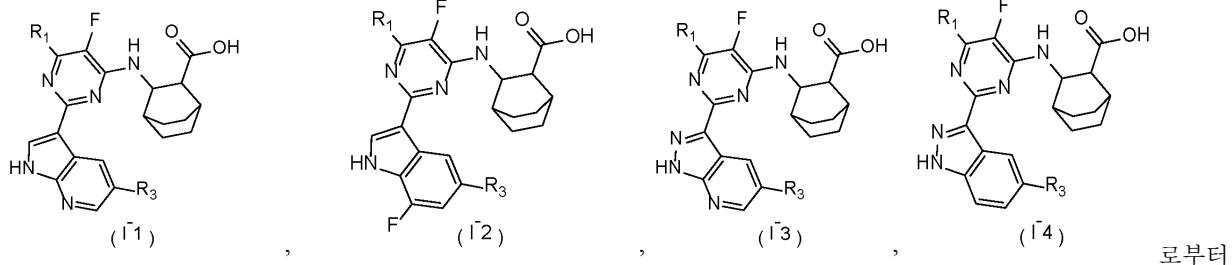


로부터 선택되고, 기타 변량은 상

기에서 정의된 바와 같다.

[0061]

본 발명의 일부 방안에서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 있어서, 상기 화합물은



로부터

선택되고,

[0062]

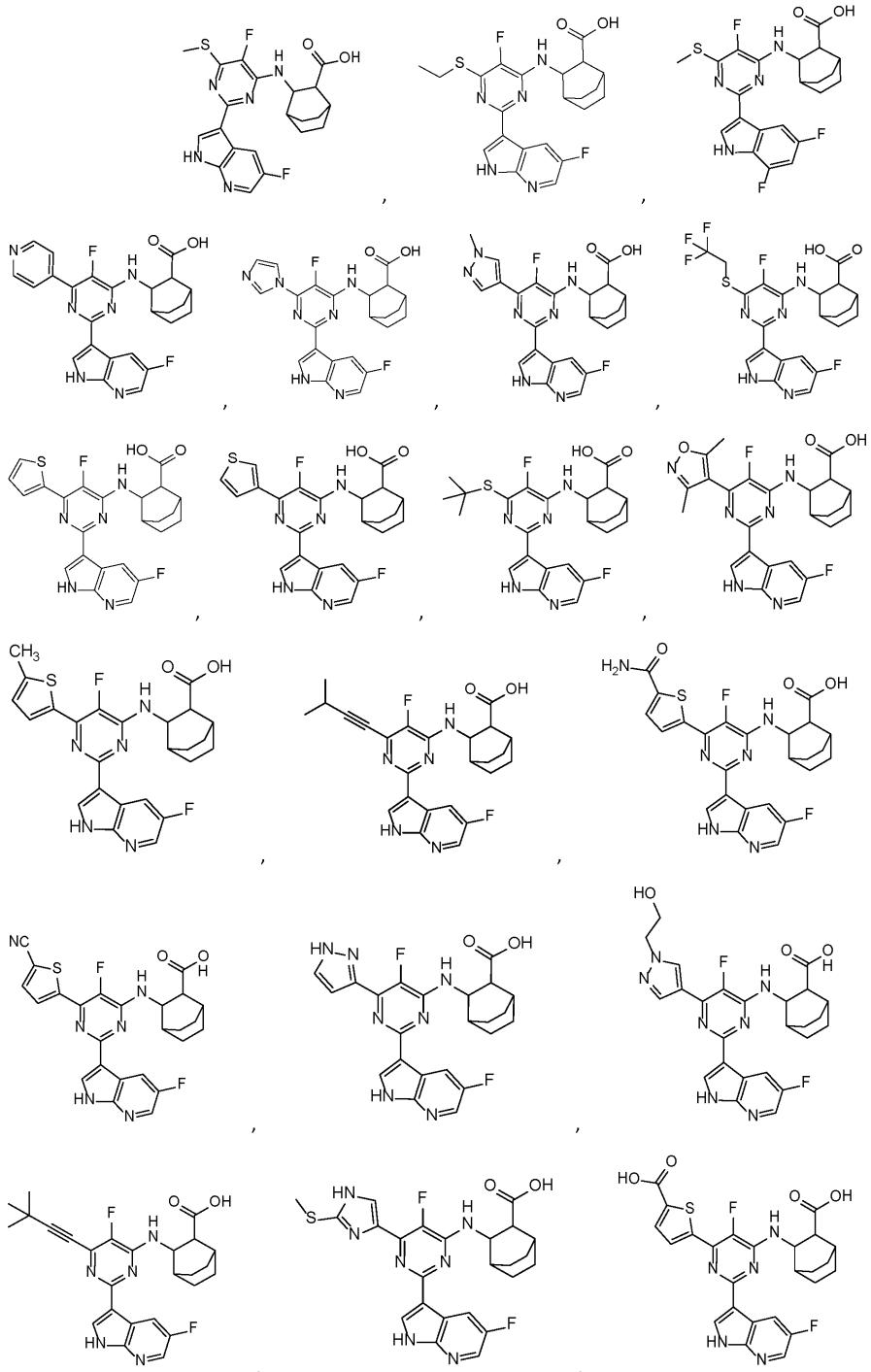
여기서, R₁, R₃은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0063]

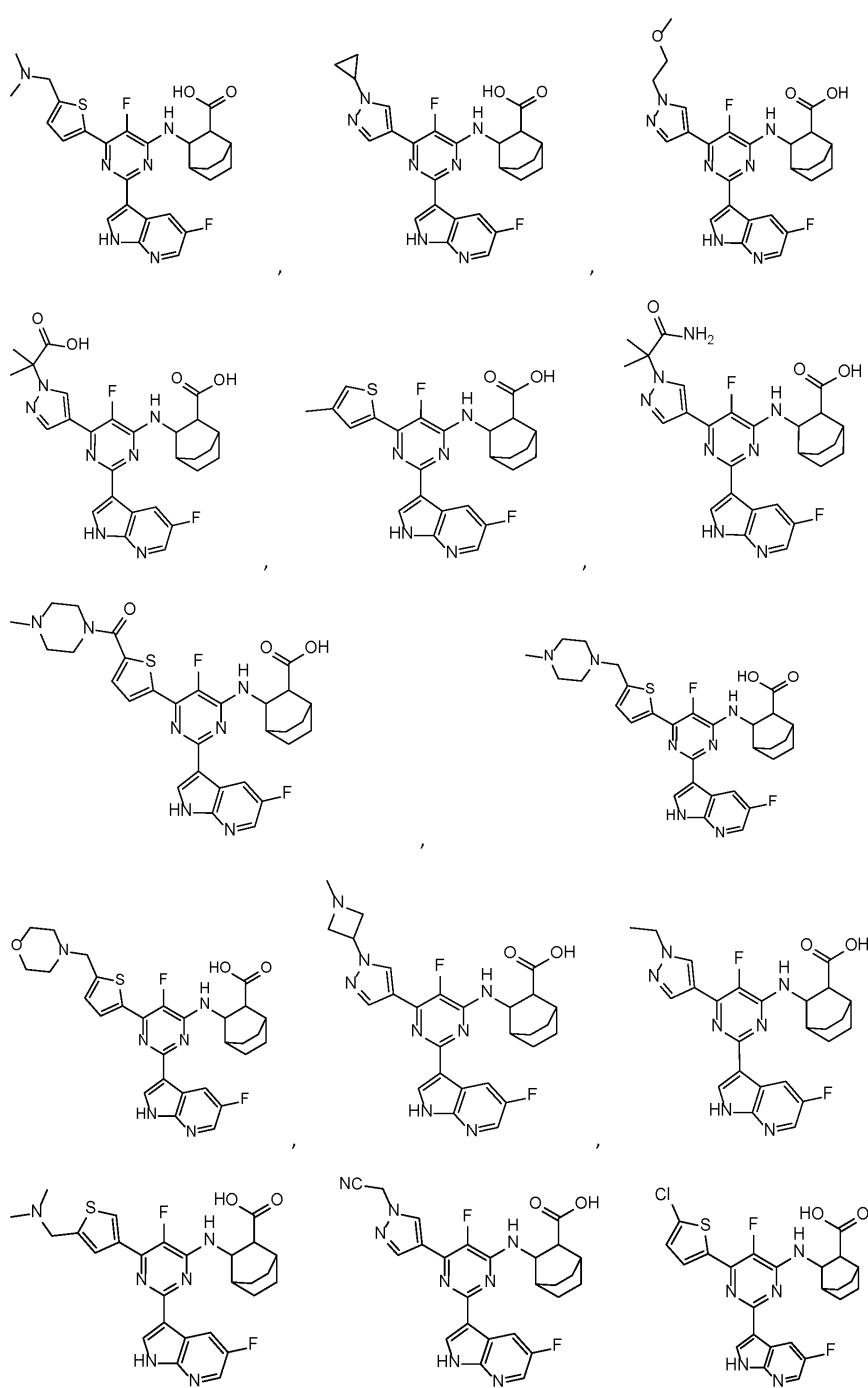
본 발명의 또 다른 방안은 상기 각 변량을 임의로 조합하는 것이다.

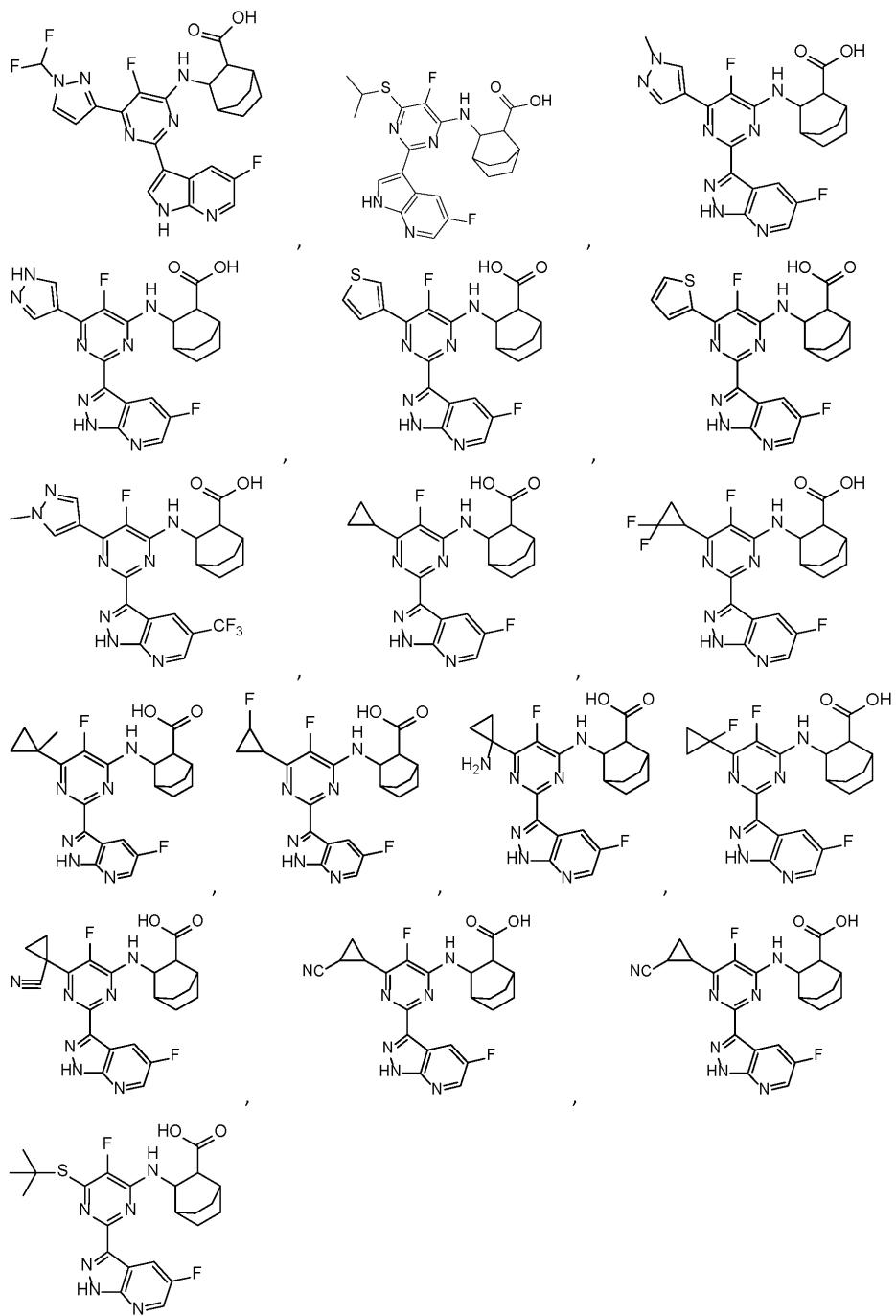
[0064]

본 발명은



[0065]



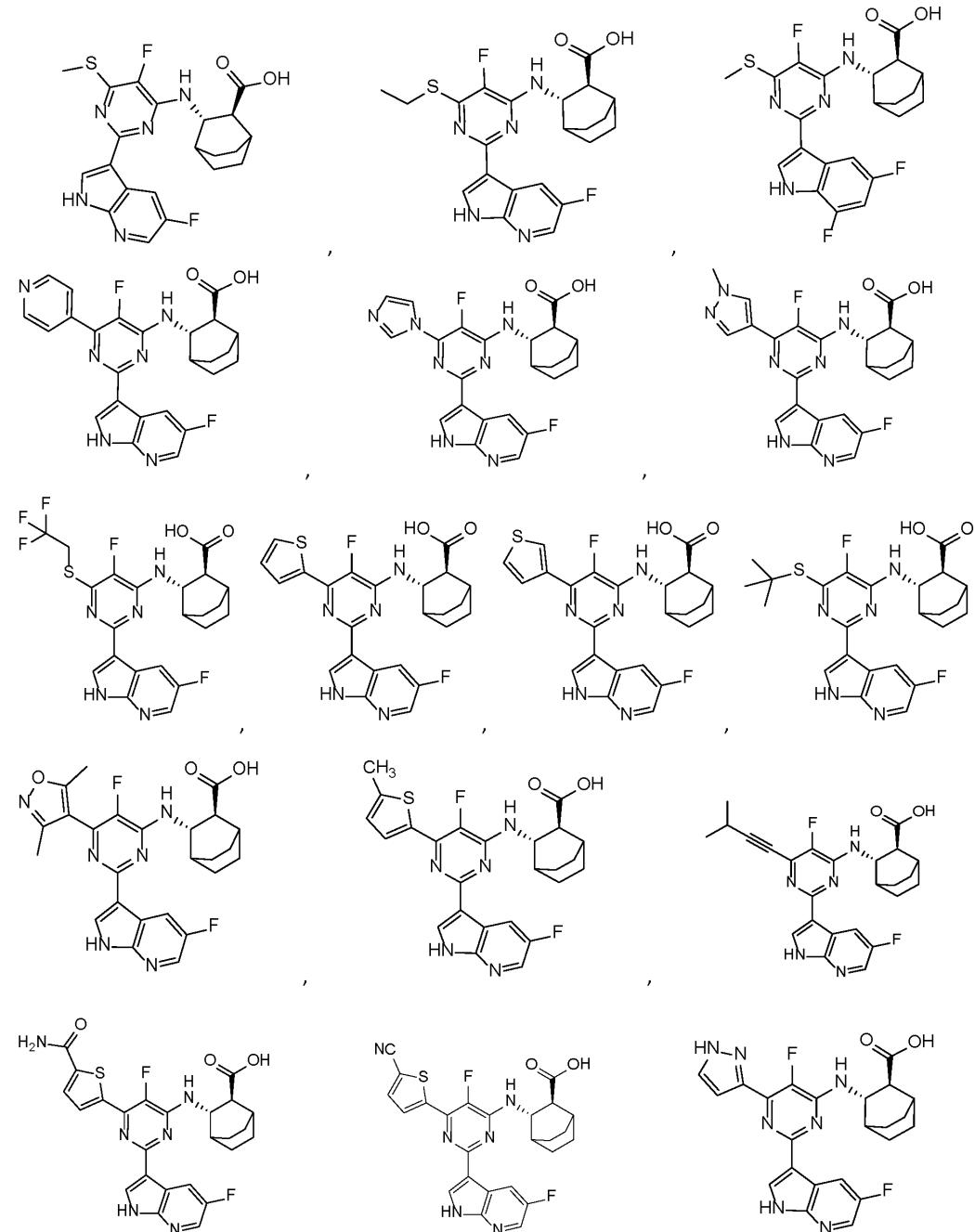


[0066]

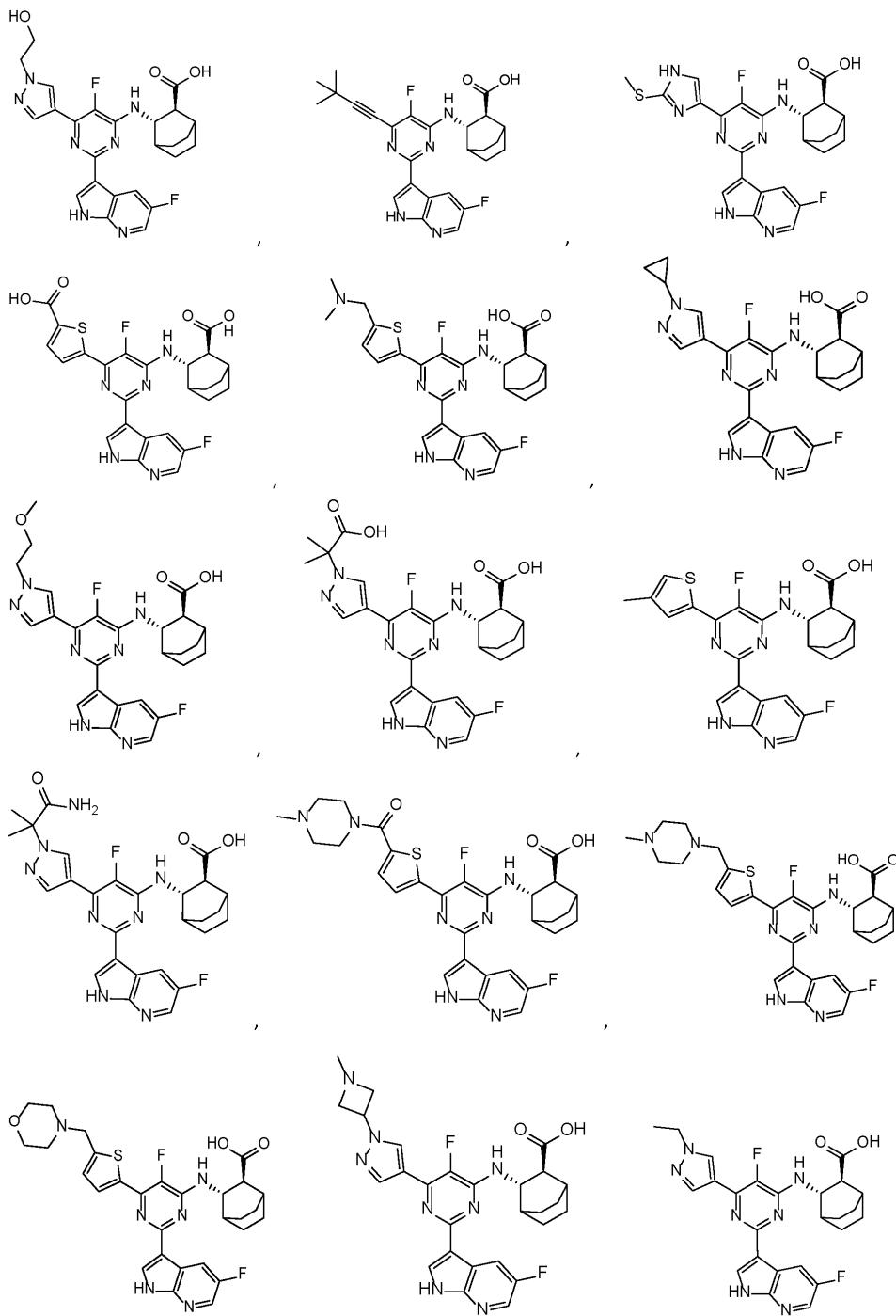
로부터 선택되는 식으로 표시되는 화합물 및 그 약학적으로 허용가능한 염을 더 제공한다.

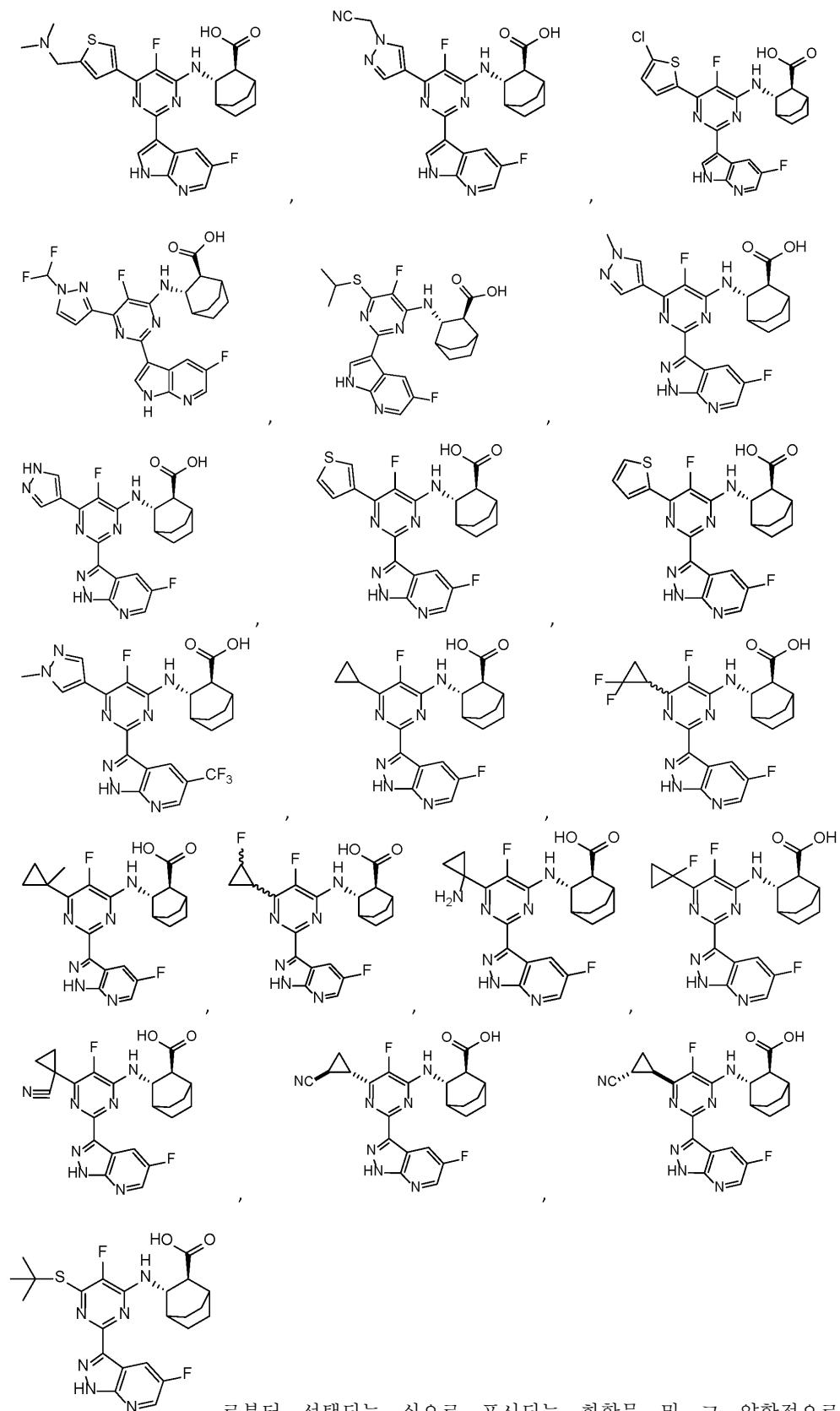
[0067]

본 발명은



[0068]





로부터 선택되는 식으로 표시되는 화합물 및 그 약학적으로 허용가능한 염을 더 제공한다.

[0069]

본 발명은 인플루엔자 바이러스와 관련된 질환을 치료하기 위한 약물을 제조하는데 있어서 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 응용을 더 제공한다.

발명의 효과

[0070]

본 발명의 화합물은 주로 인플루엔자 바이러스 A형에 의한 인플루엔자 및 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스에

의한 인플루엔자의 예방 및 치료에 사용되며, 기존의 임상 약물에 비해 안전성이 높고 경구 생체 이용률이 우수하며, 기존의 임상 약물에 내성을 보인 인플루엔자 바이러스 A 형 균주에 대해 여전히 상당한 항바이러스 활성을 가질 가능성이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071]

별다른 설명이 없는 한, 본문에 사용되는 이하 용어와 단어는 하기 뜻을 구비하는데 목적이 있다. 하나의 특정된 용어 또는 단어는 특별히 정의되지 않을 경우, 불확정되거나 불명확한 것으로 이해해서는 아니되며 통상의 뜻에 따라 이해해야 한다. 본문에 상품명칭이 나타날 경우, 이는 이와 대응되는 상품 또는 이의 활성성분을 의미한다. 여기서 사용되는 "약학적으로 허용가능한"이라는 용어는 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제제에 있어서, 이들이 신뢰성있는 의학적인 판단 범위 내에서 사람과 동물의 조직과 접촉되어 사용되고, 과량의 독성, 자극성, 과민성 반응 또는 기타 문제거나 합병증이 없어, 합리적인 이익/위험성과 알맞는다.

[0072]

용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명 화합물의 염을 의미하는 것으로, 본 발명에 의해 발견된 특정 치환기를 갖는 화합물과 상대적으로 무독한 산과 염기로 제조된다. 본 발명의 화합물에 상대적으로 산성의 관능기가 포함될 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충족한 양의 염기와 이러한 화합물이 중성으로 접촉되도록 하여 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기암모니아 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물에 상대적으로 염기성의 관능기가 포함될 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충족한 양의 산과 이러한 화합물이 중성으로 접촉되도록 하여 산 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 구현예에는 예를 들어 염산, 브롬화 수소산, 질산, 탄산, 중탄산염 라디칼, 인산, 인산일수소 라디칼, 인산이수소 라디칼, 황산, 황산수소 라디칼, 요오드화 수소산, 아인산 등을 포함하는 무기산염; 및 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 유산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, 파라톨루엔설폰산, 구연산, 주석산과 메탄설폰산 등 유사한 산을 포함하는 유기산이 포함되고; 아미노산(예를 들어 아르기닌 등)의 염 및 글루쿠론산 등과 같은 유기산의 염이 더 포함된다(Berge 등, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)을 참조함). 본 발명의 일부 특정된 화합물은 염기성과 산성의 관능기를 포함함으로써 임의의 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있다.

[0073]

바람직하게는, 통상적인 방식으로 염을 염기 또는 산과 접촉시킨 후 모화합물을 분리함으로써 화합물의 중성형식을 재생한다. 화합물의 모체형식과 이의 각종 염 형식이 구별되는 것은 예를 들어 극성용매에서의 용해도가 다른 일부 물리적 성질에 있다.

[0074]

본문에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명 화합물의 유도체에 속하는 바, 여기서, 산과 함께 염을 형성하거나 염기와 함께 염을 형성하는 방식으로 상기 모화합물을 수식한다. 약학적으로 허용가능한 염의 구현예에는 아민과 같은 염기의 무기산 또는 유기산염, 카르복시산과 같은 산기의 알칼리 금속 또는 유기염 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 무독성의 염 또는 모화합물의 사차암모늄염, 예를 들어 무독성의 무기산 또는 유기산으로 형성되는 염을 포함한다. 통상적인 무독성의 염은 무기산과 유기산으로부터 유도되는 염을 포함하나 이에 한정되지 않는 바, 상기의 무기산 또는 유기산은 2-아세톡시벤조산, 2-이세티온산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 중탄산염 라디칼, 탄산, 구연산, 에데트산, 에탄디설폰산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화 수소산, 염산, 요오드화 수소산염, 히드록시, 히드록시 나프탈렌, 이세티온산, 유산, 유당, 라우릴설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 질산, 옥살산, 디히드록시 나프텐산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아린산, 폴린산, 숙신산, 아미노설폰산, 파라아미노벤젠설폰산, 황산, 타닌, 주석산과 파라톨루엔설폰산으로부터 선택된다.

[0075]

본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 산기 또는 염기를 포함하는 모화합물에 의해 통상적인 화학방법으로 합성될 수 있다. 일반적인 경우, 이러한 염의 제조방법은, 물 또는 유기용매 또는 양자의 혼합물에서 유리산 또는 염기 형식의 이러한 화합물과 화학량적인 적당한 염기 또는 산이 반응하여 제조된다. 일반적으로, 에테르, 에틸아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴 등 비수성 매질인 것이 바람직하다.

[0076]

염의 형태 외에도, 본 발명에 의해 제공되는 화합물은 프로드러그 형태가 더 존재한다. 본문에 기술되는 화합물의 프로드러그는 생리적인 조건에서 쉽게 화학변화되어 본 발명의 화합물로 전환된다. 또한, 프로드러그는 인비보 환경에서 화학 또는 생화학 방법으로 본 발명의 화합물로 전환된다.

[0077]

본 발명의 일부 화합물은 비용매화 형식 또는 용매화 형식으로 존재할 수 있고, 수화물 형식을 포함한다. 일반

적으로, 용매화 형식은 비용매화 형식과 상당하게 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0078] 본 발명의 일부 화합물은 비대칭 탄소원자(광학중심) 또는 이중결합을 가질 수 있다. 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체과 단일한 이성질체는 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0079] 별다른 설명이 없는 한, 쇄기형 결합과 점선 결합(— ····)으로 하나의 입체중심의 절대배치를 표시하고, — ···· 으로 입체중심의 상대배치를 표시한다. 본문의 상기 화합물에 올레핀 이중결합 또는 기타 기하학적 비대칭 중심이 포함되는 바, 별다른 규정이 없는 한, 이는 E, Z 기하 이성질체가 포함된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질 형식은 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0080] 본 발명의 화합물은 특정된 기하학적 또는 입체 이성질체 형식이 존재한다. 본 발명의 모든 이러한 화합물은, 시스 이성질체와 트랜스 이성질체, (-)-와 (+)-거울상 이성질체, (R)-와 (S)-거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 및 이의 라세미 혼합물과 기타 혼합물, 예를 들어 거울상 이성질체 또는 비거울상 이성질체로 혼합된 혼합물을 포함하고, 모든 이러한 혼합물은 모두 본 발명의 범위 내에 속한다. 알킬기 등 치환기에 또 다른 비대칭 탄소원자가 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물은 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0081] 키랄합성 또는 키랄시제 또는 기타 통상적인 기술을 통하여 광학활성의 (R)-와 (S)-이성질체 및 D와 L이성질체를 제조할 수 있다. 본 발명의 어느 화합물의 거울상 이성질체를 얻으려면, 비대칭 합성 또는 키랄 보조제를 갖는 유도작용을 통하여 제조될 수 있으며, 여기서 얻어진 비거울상 이성질체 혼합물은 분리되고, 보조기가 분열되어, 수요되는 순수한 거울상 이성질체를 제공하도록 한다. 또는, 분자에 염기성 관능기(예: 아미노) 또는 산성 관능기(예: 카르복실기)가 포함될 때, 적당한 광학활성의 산 또는 염기와 부분입체 이성질체의 염을 형성한 후, 본 기술분야의 공지된 통상적인 방법으로 부분입체 이성질체를 분리한 후, 순수한 거울상 이성질체를 회수하여 얻는다. 또한, 거울상 이성질체와 부분입체 이성질체의 분리는 통상적으로 크로마토그래피에 의해 완성되는 바, 상기 크로마토그래피는 키랄 고정상을 사용하여 선택적으로 화학 유도방법과 결합된다(예를 들어 아민에 의해 카르밤산염을 생성함).

[0082] 본 발명의 화합물은 이 화합물을 구성하는 하나 또는 복수의 원자에 비자연적인 비례의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어 트리튬(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 C-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 화합물을 표기한다. 본 발명의 화합물의 동위원소로 이루어지는 모든 변환은 방사성 유무를 막론하고 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0083] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 유효량 활성물질을 전달가능하고, 활성물질의 생물학적 활성을 간섭하지 않으며 숙주 또는 환자에게 무독하고 부작용이 없는 임의의 제제 또는 담체 매질을 의미하는 바, 대표적인 담체에는 물, 오일, 약채와 광물질, 크림 베이스, 세제 베이스, 연고 베이스 등이 포함된다. 이러한 베이스에는 혼탁제, 증점제, 경피흡수 촉진제 등이 포함된다. 이들의 제제는 화장품 분야거나 국부적인 약물분야의 기술자들에게 알려져 있다. 담체에 관한 기타 정보는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)를 참조가능하며, 이 문헌의 내용은 인용방식으로 본문에 병합된다.

[0084] 용어 "부형제"는 통상적으로 효과적인 약물 조성물을 조제하는데 수요되는 담체, 희석제 및/또는 매질을 의미한다.

[0085] 약물 또는 약리학적 활성에 있어서, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 독성이 없지만 기대효과를 달성할 수 있는 약물 또는 약제의 충족한 용량을 의미한다. 본 발명의 경구투여 제형에 있어서, 조성물 중의 하나의 활성물질의 "유효량"은 이 조성물 중의 또 다른 활성물질과 함께 사용될 때, 기대효과를 달성하기 위하여 수요되는 용량을 의미한다. 유효량의 확정은 사람에 따라 틀리므로, 수용체의 연령과 일반상황에 의해 결정되고, 구체적인 활성물질에 의해서도 결정되며, 개별적인 사례에 적합한 유효량은 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자들이 통상적인 시험에 의해 확정할 수 있다.

[0086] 용어 "활성성분", "치료제", "활성물질" 또는 "활성제"는 화학개체를 의미하는 것으로, 이의 목표는 장애(disorder), 질환 또는 암을 효과적으로 치료가능한 것이다.

[0087] "선택적" 또는 "선택적으로"는 향후 기술할 사건 또는 상황이 일어날 수 있으나 반드시 일어나는 것이 아님을 나타내고, 이 기술에는 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 상기 사건 또는 상황이 발생하지 않는 경우가

포함된다.

[0088] 용어 "치환되는"은 특정된 원자의 어느 하나 또는 복수의 수소원자가 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하는 바, 중수소와 수소의 변이체를 포함할 수 있되, 특정된 원자의 원자가 상태가 정상적이고 치환된 후의 화합물이 안정된 것이면 된다. 치환기가 케톤기(즉=0)일 때, 두개의 수소원자가 치환되는 것을 의미한다. 아릴기에서 케톤 치환은 일어나지 않는다. 용어 "선택적으로 치환되는"은 치환될 수도 있고, 치환되지 않을 수도 있는 것을 의미하는 바, 별다른 규정이 없는 한, 치환기의 종류와 개수는 화학적으로 구현가능한 기초상에서 임의적일 수 있다.

[0089] 어떠한 변량(예를 들어 R)이 화합물의 조성 또는 구조에서 1회 이상 나타날 경우, 각 경우에 그 정의가 모두 독립적인 것이다. 따라서, 하나의 라디칼이 0-2 개의 R에 의해 치환되면, 상기 라디칼은 많아야 두개의 R에 의해 선택적으로 치환될 수 있고, 각 경우에 R는 모두 독립적인 옵션이 있다. 또한, 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합에 의해 안정된 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0090] 하나의 연결기의 수량이 0일 경우, 이를테면 $-(CRR)_0-$ 일 경우, 이 연결기가 단일결합임을 나타낸다.

[0091] 그중 하나의 변량이 단일결합일 경우, 이에 연결되는 두개의 라디칼이 직접적으로 연결되는 것을 나타내는 바, 이를테면 A-L-Z 중의 L가 단일결합일 때, 이 구조가 실제상으로 A-Z임을 나타낸다.

[0092] 하나의 치환기가 비어있을 경우, 이 치환기가 존재하지 않음을 나타내는 바, 이를테면 A-X 중의 X가 비어있을 때, 이 구조가 실제상으로 A임을 나타낸다. 하나의 치환기 결합이 하나의 고리 상의 두개의 원자와 교차 연결될 수 있을 경우, 이러한 치환기는 이 고리 상의 임의의 원자와 결합될 수 있다. 예를 든 치환기가 어느 원자를 통하여 화학 구조식에 포함되어 있지만 특별히 언급되지 않은 화합물에 연결되는지에 대해 명확히 지적되지 않을 경우, 이러한 치환기는 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합

에 의해 안정된 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. 예를 들어, 구조단위



은 그가 시클로헥실 또는 시클로헥사디엔 상의 어느 하나의 위치에서 치환될 수 있음을 나타낸다.

[0093] 별다른 규정이 없는 한, 용어 "헵테로"는 헵테로 원자 또는 헵테로 원자단(즉 헵테로 원자를 포함하는 원자단)을 의미하는 바, 탄소(C)와 수소(H) 이외의 원자 및 이러한 헵테로 원자를 포함하는 원자단을 포함하되, 예를 들어 산소(O), 질소(N), 황(S), 규소(Si), 게르마늄(Ge), 알루미늄(Al), 봉소(B), $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)$, $-S(=O)_2-$, 및 선택적으로 치환되는 $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ 또는 $-S(=O)N(H)-$ 를 포함한다.

[0094] 별다른 규정이 없는 한, "고리"는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 헵테로시클로알킬, 시클로알케닐, 헵테로시클로알케닐, 시클로알키닐, 헵테로시클로알키닐, 아릴 또는 헵테로아릴을 의미한다. 이른바 고리는 단일 고리, 이중고리, 스피로 고리, 축합 고리 또는 브릿지된 고리를 포함한다. 고리 상의 원자의 수량은 통상적으로 고리의 원수로 정의되는 바, 예를 들어 "5 || 7 원 고리"는 5~7 개의 원자로 에워싸여 배열된 것을 의미한다. 별다른 규정이 없는 한, 이 고리는 선택적으로 1~3 개의 헵테로 원자를 포함한다. 따라서, "5 || 7 원 고리"는 예를 들어 페닐, 피리딘과 피페리딜을 포함하고; 한편으로, 용어 "5 || 7원 헵테로시클로알킬고리"는 피리딜과 피페리딜을 포함하나, 페닐을 포함하지 않는다. 용어 "고리"는 적어도 하나의 고리를 포함하는 고리계를 더 포함하되 그중의 각 "고리"는 모두 상기 정의에 독립적으로 부합된다.

[0095] 별다른 규정이 없는 한, 용어 "헵테로 고리" 또는 "헵테로 고리기"는 헵테로 원자 또는 헵테로 원자단을 포함하는 안정된 일환, 이환 또는 삼환으로서, 이들은 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 또는 불포화된 것(방향족)일 수 있고, 이들은 탄소원자와 1, 2, 3 또는 4개의 N, O와 S로부터 독립적으로 선택되는 시클로헵테로 원자를 포함하되, 여기서 상기 임의의 헵테로 고리는 하나의 벤젠고리에 축합되어 이환을 형성할 수 있다. 질소와 황 헵테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있다(즉 N0와 S (0) p이고, p는 1 또는 2이다). 질소원자는 치환되거나 치환되지 않은 것이다(즉 N 또는 NR이고, 여기서 R는 H 또는 본문에서 이미 정의한 기타 치환기이다). 이 헵테로 고리는 임의의 헵테로 원자 또는 탄소원자의 축쇄에 부착되어 안정된 구조를 형성할 수 있다. 생성된 화합물이 안정적이면, 본문에 따른 헵테로 고리는 탄소위치 또는 질소 위치에서 치환될 수 있다. 헵테로 고리 중의 질소 원자는 선택적으로 4차화 반응을 진행한다. 바람직한 일 형태에서, 헵테로 고리 중의 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과할 경우, 이러한 헵테로 원자는 서로 인접되지 않는다. 또 다른 바람직한 형태에서, 헵테로 고리 중의 S 및 O 원자의 총수는 1 미만이다. 본문에 따르면, 용어 "방향족 헵테로 고리기" 또는 "헵테로아릴"은 안정된 5,

6, 7원 일환 또는 이환 또는 7, 8, 9 또는 10 원 이환 헤테로 고리기의 방향족 고리를 의미하는 바, 탄소원자와 1, 2, 3 또는 4 개의 N, O와 S로부터 독립적으로 선택되는 시클로헤테로 원자를 포함한다. 질소원자는 치환되거나 치환되지 않은 것이다(즉 N 또는 NR이고, 여기서 R는 H 또는 본문에서 이미 정의된 기타 치환기이다). 질소와 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있다(즉 NO와 S (O) p이고, p는 1 또는 2이다). 주의해야 할 것은, 방향족 헤테로 고리 상의 S와 O 원자의 총수는 1 미만이다. 브릿지된 고리도 헤테로 고리의 정의에 포함된다. 하나 또는 복수의 원자(즉 C, O, N 또는 S)가 두개의 인접하지 않은 탄소원자 또는 질소원자를 연결할 때, 브릿지된 고리를 형성한다. 바람직한 브릿지된 고리는 하나의 탄소원자, 두개의 탄소원자, 하나의 질소원자, 두개의 질소원자와 하나의 탄소-질소기를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 주의해야 할 것은, 하나의 브릿지는 항상 일환을 삼환으로 전환한다. 브릿지된 고리에서, 고리 상의 치환기도 브릿지에 나타날 수 있다.

[0096]

헤테로 고리 화합물의 구현예는 아크리딘일, 아조시닐(azocinyl), 벤조이미다졸, 벤조푸라닐, 벤조메갑토푸라닐, 벤조메갑토페닐, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사졸린일, 벤조티아졸일, 벤조트리아졸일, 벤조테트라졸일, 벤조이소옥사졸릴, 벤조이소티아졸일, 벤조이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 벤조디히드로페라닐, 크로멘, 신놀리닐데카히드로퀴놀릴, 2H, 6H-1, 5, 2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸일, 인돌알케닐, 디히드로인돌일, 인돌리지닐, 인돌일, 3H-인돌일, 이소벤조푸라닐, 이소인돌일, 이소디히드로인돌일, 이소퀴놀릴, 이소티아졸일, 이소옥사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴린일, 나프틸리딘, 옥타히드로이소퀴놀릴, 옥사디아졸, 1, 2, 3-옥사디아졸, 1, 2, 4-옥사디아졸, 1, 2, 5-옥사디아졸, 1, 3, 4-옥사디아졸, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 히드록시인돌일, 페리미딜, 폐난트리딘일, 폐난트롤린, 폐나진, 폐노티아진, 벤조크산틴, 폐녹사진, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피페리디논, 4-피페리디논, 폐페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 페라닐, 페라지닐, 페라졸리디닐, 페라졸린일, 페라졸일, 페리다진일, 페리도옥사졸, 페리도이미다졸, 페리도티아졸, 페리딜, 페롤리딘일, 페롤린일, 2H-페롤일, 페롤일, 퀴나졸린일, 퀴놀릴, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살린일, 퀴누클리딘일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라졸일, 6H-1, 2, 5-티아디아진, 1, 2, 3-티아디아졸, 1, 2, 4-티아디아졸, 1, 2, 5-티아디아졸, 1, 3, 4-티아디아졸, 티안트레닐, 티아졸일, 이소티아졸일티에닐, 티에노옥사졸릴, 티에노티아졸일, 티에노이미다졸릴, 티에닐, 트리아진일, 1, 2, 3-트리아졸일, 1, 2, 4-트리아졸일, 1, 2, 5-트리아졸일, 1, 3, 4-트리아졸일과 크산텐일을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 축합고리와 스페로 고리 화합물을 더 포함한다.

[0097]

별다른 규정이 없는 한, 용어 "탄화수소기" 또는 이의 하위개념(이를테면 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 등등)은 자체 또는 또 다른 치환기의 일부분으로서 직쇄, 측쇄 또는 환상의 탄화수소 원자단 또는 이들의 조합을 나타내는 바, 완전포화된 것(예: 알킬), 단원 또는 다원 불포화된 것(예: 알케닐, 알키닐, 아릴)일 수 있고, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가(예: 메틸), 이가(예: 메틸렌) 또는 다가(예: 메틸리텐)일 수 있고, 이가 또는 다가 원자단을 포함할 수 있고, 지정된 수량의 탄소원자(예: C₁-C₁₂는 1 내지 12 개의 탄소를 표시하고, C₁₋₁₂는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁와 C₁₂로부터 선택되고; C₃₋₁₂는 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁와 C₁₂로부터 선택된다.)를 구비한다. "탄화수소기"는 지방족 탄화수소기와 방향족 탄화수소기를 포함하나 이에 한정되지 않고, 상기 지방족 탄화수소기는 쇄상과 환상을 포함하고, 구체적으로 알킬, 알케닐, 알키닐을 포함하나 이에 한정되지 않고, 상기 방향족 탄화수소기는 예를 들어 벤젠, 나프탈렌 등과 같은 6-12원 방향족 탄화수소기를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 용어 "탄화수소기"는 직쇄거나 측쇄의 원자단 또는 이들의 조합을 표시하고, 완전포화되거나, 단원 또는 다원 불포화된 것일 수 있고, 이가와 다가 원자단을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 원자단의 구현예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 터트부틸, 이소부틸, sec-부틸, 이소부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 및 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등 원자단의 동족체 또는 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 불포화 탄화수소기는 하나 또는 복수의 이중결합 또는 삼중결합을 구비하고, 이의 구현예는 비닐, 2-프로페닐, 부테닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2, 4-펜타디에닐, 3-(1, 4-펜타디에닐), 에티닐, 1-과 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 더욱 높은 등급의 동족체와 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0098]

별다른 규정이 없는 한, 용어 "헤테로 탄화수소기" 또는 이의 하위개념(이를테면 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로키닐, 헤테로아릴 등등)은 자체 또는 또 다른 용어와 함께 안정된 직쇄의, 측쇄의 또는 환상의 탄화수소 원자단 또는 이들의 조합을 나타내고, 일정한 개수의 탄소원자와 적어도 하나의 헤테로 원자로 조성된다. 일부 실시예에서, 용어 "헤테로알킬"은 자체 또는 또 다른 용어와 함께 안정된 직쇄의, 측쇄의 탄화수소 원자단 또는 이들의 조성물을 나타내고, 일정한 개수의 탄소원자와 적어도 하나의 헤테로 원자로 조성된다. 전형적인 일 실시예에서, 헤테로 원자는 B, O, N과 S로부터 선택되는 바, 여기서 질소와 황원자는 선택적으로 산화되고, 질소

원자는 선택적으로 4차화 반응을 진행한다. 헤테로 원자 또는 헤테로 원자단은 헤테로 탄화수소기의 임의의 내부위치에 위치될 수 있고, 이 탄화수소기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 포함하지만, 용어 "알콕시", "알킬아미노"와 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 관용적인 표현에 속하고, 각각 하나의 산소원자, 아미노 또는 황원자를 통하여 분자의 나머지 부분의 알킬기에 연결된다. 구현예는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 와 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적어도 두개의 헤테로 원자는 연속적인 것일 수 있되, 예를 들어 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 이다.

[0099] 별다른 규정이 없는 한, 용어 "고리탄화수소기", "헤테로 고리 탄화수소기" 또는 이들의 하위개념(이를테면 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알케닐, 시클로알키닐, 헤테로시클로알키닐 등등)은 자체 또는 기타 용어와 함께 각각 고리화된 "탄화수소기", "헤테로 탄화수소기"를 나타낸다. 또한, 헤테로 탄화수소기 또는 헤테로 고리 탄화수소기(이를테면 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬)에 있어서, 헤테로 원자는 이 헤테로 고리가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 고리탄화수소기의 구현예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 헤테로 고리기의 비제한적인 구현예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-페페리딜, 2-페페리딜, 3-페페리딜, 4-모르폴린일, 3-모르폴린일, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란인돌-3-일, 테트라하이드로티오펜-2-일, 테트라하이드로티오펜-3-일, 1-페페라지닐과 2-페페라지닐을 포함한다.

[0100] 별다른 규정이 없는 한, 용어 "알킬"은 직쇄거나 측쇄의 포화탄화수소기를 나타내기 위한 것인 바, 단치환된 것(예: $-\text{CH}_2\text{F}$) 또는 다치환된 것(예: $-\text{CF}_3$)일 수 있고, 일가(예: 메틸), 이가(예: 메틸렌) 또는 다가(예: 메틸리덴)일 수 있다. 알킬의 예는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예, n-프로필과 이소프로필), 부틸(예, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸), 웬틸(예, n- 웬틸, 이소웬틸, 네오웬틸)등을 포함한다.

[0101] 별다른 규정이 없는 한, "알케닐"은 사슬의 임의의 위치에서 하나 또는 복수의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 알킬을 의미하는 바, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가, 이가 또는 다가일 수 있다. 알케닐의 예는 비닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐 등을 포함한다.

[0102] 별다른 규정이 없는 한, "알키닐"은 사슬의 임의의 위치에 하나 또는 복수의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 알킬을 의미하는 바, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가, 이가 또는 다가일 수 있다. 알키닐의 예는 에티닐, 프로핀일, 부티닐, 웬티닐 등을 포함한다.

[0103] 별다른 규정이 없는 한, 시클로알킬은 임의의 안정된 환상 또는 다환 탄화수소기를 포함하고, 임의의 탄소원자는 모두 포화된 것이고, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가, 이가 또는 다가일 수 있다. 이러한 시클로알킬의 구현예는 시클로프로필, 노르캄판, [2.2.2]디시클로옥탄, [4.4.0]디시클로데칸 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0104] 별다른 규정이 없는 한, 시클로알케닐은 임의의 안정된 환상 또는 다환 탄화수소기를 포함하고, 이 탄화수소기는 고리의 임의의 위치에 하나 또는 복수의 불포화된 탄소-탄소 이중결합을 가지며, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가, 이가 또는 다가일 수 있다. 이러한 시클로알케닐의 구현예는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0105] 별다른 규정이 없는 한, 시클로알킬은 임의의 안정된 환상 또는 다환 탄화수소기를 포함하고, 이 탄화수소기는 고리의 임의의 위치에 하나 또는 복수의 탄소-탄소 삼중결합을 가지며, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가, 이가 또는 다가일 수 있다.

[0106] 별다른 규정이 없는 한, 용어 "할로젠" 또는 "할로겐"은 자체 또는 또 다른 치환기의 일부분으로서 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다. 또한, 용어 "할로알킬"은 단할로알킬과 다할로알킬을 포함한다. 예를 들어, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 트리플루오로메틸, 2, 2, 2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸과 3-브로모프로필 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 별다른 규정이 없는 한, 할로알킬의 구현예는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 웬타플루오로에틸과 웬타클로로에틸을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0107] "알콕시"는 옥소 브릿지를 통해 연결되는, 특정된 수량의 탄소원자를 갖는 상기 알킬을 나타내는 바, 별다른 규정이 없는 한, C₁₋₆알콕시는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 와 C₆의 알콕시를 포함한다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소프로록시, n-부톡시, Sec-부톡시, 터트부톡시, n-펜틸옥시와 Sec-펜틸옥시를 포함하나 이에 한정되

지 않는다.

[0108] 별다른 규정이 없는 한, 용어 "아릴"은 고도불포화의 방향족 탄화수소 치환기를 나타내는 바, 단치환되거나 다치환된 것일 수 있고, 일가, 이가 또는 다가일 수 있으며, 단환 또는 다환(예를 들면 1 내지 3 개의 고리; 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다)일 수 있고, 이들은 일체로 축합되거나 공유결합된다. 용어 "헤테로아릴"은 1개 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는 아릴(또는 고리)을 의미한다. 시범적인 일 구현예에서, 헤테로 원자는 B, N, O와 S로부터 선택되며, 여기서 질소와 황원자는 선택적으로 산화되고, 질소원자는 선택적으로 4차화반응을 진행한다. 헤테로아릴은 헤테로 원자를 통하여 문자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 아릴 또는 헤테로 아릴의 비제한적인 실시에는 페닐, 나프틸, 비페닐, 피롤일, 피라졸일, 이미다졸릴, 피라진일, 옥사졸릴, 페닐-옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸일, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조티아졸일, 퓨린, 벤조이미다졸, 인돌일, 이소퀴놀릴, 퀴녹살린일, 퀴놀릴, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤일, 2-피롤일, 3-피롤일, 3-피라졸일, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라진일, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-티아졸일, 4-티아졸일, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸일, 퓨린, 2-벤조이미다졸, 5-인돌일, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살린일, 5-퀴녹살린일, 3-퀴놀릴과 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 임의의 하나의 아릴과 헤테로아릴 고리계의 치환기는 하기의 허용가능한 치환기로부터 선택된다.

[0109] 별다른 규정이 없는 한, 아릴은 기타 용어와 함께 사용될 때(예를 들어 아릴옥시, 아릴티오, 아릴알킬) 상기에서 정의한 아릴과 헤테로아릴고리를 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 아릴이 알킬에 부착되는 원자단(예를 들어 벤질, 페닐에틸, 피리딜메틸 등)을 포함하고, 그중의 탄소원자(예: 메틸렌)는 예를 들어 산소원자에 의해 대체되는 알킬기를 포함하되 예를 들어 페녹시메틸, 2-피리딘옥시메틸3-(1-나프틸옥시)프로필 등을 포함한다.

[0110] 용어 "이탈기"는 또 다른 관능기 또는 원자에 의해 치환반응(예를 들어 친화적 치환반응)을 거쳐 치환되는 관능기 또는 원자를 의미한다. 예를 들어, 대표적인 이탈기는 트리플루오로메탄설포네이트; 클로로, 브로모, 요오도; 설포네이트기, 예하면 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 파라브로모벤젠설포네이트, 파라톨루엔설포네이트 등; 아실옥시, 예하면 아세톡시, 트리플루오로아세톡시 등을 포함한다.

[0111] 용어 "보호기"는 "아미노 보호기", "히드록시보호기" 또는 "메캅토 보호기"를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "아미노 보호기"는 아미노 질소위치에서 부반응이 일어나는 것을 차단하기 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀; 아실, 예를 들어 알카노일(예하면 아세틸, 트리클로로아세틸 또는 트리플루오로아세틸); 알콕시카르보닐, 예하면 터트부톡시카르보닐(Boc); 아릴메톡시카르보닐, 예하면 벤질옥시 카르보닐(Cbz)과 9-플로오렌메톡시카르보닐(Fmoc); 아릴메틸, 예하면 벤질(Bn), 트리페닐메틸(Tr), 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸; 실릴, 예하면 트리메틸실릴(TMS)과 터트부틸디메틸실릴(TBS) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "히드록시 보호기"는 히드록시가 부반응이 일어나는 것을 차단하기 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 히드록시 보호기는 알킬, 예하면 메틸, 에틸과 터트부틸; 아실, 예를 들어 알카노일(예: 아세틸); 아릴메틸, 예하면 벤질(Bn), p-메톡시 벤질(PMB), 9-플루오렌메틸(Fm)과 디페닐메틸(디페닐메틸, DPM); 실릴, 예를 들어 트리메틸실릴(TMS)과 터트부틸디메틸실릴(TBS) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0112] 본 발명의 화합물은 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자들이 숙지하고 있는 다양한 합성방법으로 제조될 수 있고, 이하 예를 든 구체적인 실시형태, 이와 기타 화학합성방법으로 결합된 실시형태 및 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자들이 숙지하고 있는 등가적 대체방안, 바람직한 실시형태는 본 발명의 실시예를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

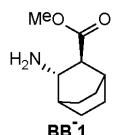
[0113] 본 발명에 사용되는 용매는 시중에서 판매되는 것을 통해 얻을 수 있다. 본 발명에 사용되는 하기 약칭에 있어서, aq는 물을 나타내고; HATU는 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N, N, N', N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트을 나타내고; EDC는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드염산염을 나타내고; m-CPBA는 3-클로로파산화벤조산을 나타내고; eq는 당량, 등량을 나타내고; CDI는 카르보닐디이미다졸을 나타내고; DCM는 디클로로메탄을 나타내고; PE는 석유에테르를 나타내고; DIAD는 디이소프로필 아조디카르복실산염을 나타내고; DMF는 N, N-디메틸포름아미드를 나타내고; DMSO는 디메틸су 폴리에스터를 나타내고; EtOAc는 에틸 아세테이트를 나타내고; EtOH는 에탄올을 나타내고; MeOH는 메탄올을 나타내고; CBz는 벤질옥시카르보닐을 나타내는 바, 일종의 아민 보호기이고; BOC는 터트부틸카르보닐을 나타내는 바, 일종의 아민 보호기이고; HOAc는 아세트산을 나타내고; NaCNBH₃는 시아노수소화붕소나트륨을 나타내고; r.t.는 실온을 나타내고; 0/ N는 하룻밤 지나는 것을 나타내고; THF는 테트라하이드로푸란을 나타내고; Boc₂O는 디-터트부틸디카보네이트를 나타내고; TFA는 트리플루오로아세트산

을 나타내고; DIPEA는 디이소프로필에틸아민을 나타내고; SOCl_2 는 염화티오닐을 나타내고; CS_2 는 이황화탄소를 나타내고; TsOH 는 파라톨루엔설폰산을 나타내고; NFSI는 N-플루오로-N-(벤젠су포닐)벤젠су폰아미드를 나타내고; NCS는 1-클로로페롤리딘-2,5-디온을 나타내고; $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 는 테트라부틸 암모늄 불화물을 나타내고; iPrOH는 2-프로판올을 나타내고; mp는 용점을 나타내고; LDA는 리튬 디이소프로필아미드를 나타낸다.

[0114] 화합물은 수동이거나 ChemDraw® 소프트웨어에 의해 명명되고, 시중에 판매되는 화합물은 공급업자 목록명칭을 사용한다.

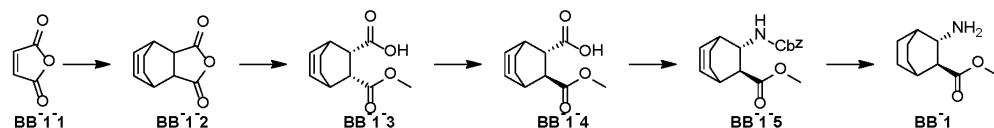
[0115] 하기 실시예를 통해 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본원에서 본발명을 상세하게 설명하는바 그 구체적인 실시방식도 개시하며, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않은 한 본 발명의 구체적인 실시방식에 대한 다양한 변형 및 개선을 진행할 수 있다는 것은 해당 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 것이다.

[0116] 참고예 1 : 단편 BB-1



[0117]

[0118] 합성 경로:



[0119]

[0120] 단계 1 : 화합물 BB-1-2의 합성:

[0121] 화합물 BB-1-1(100 g, 1 mol)을 0°C에서 클로로포름(1 L)에 용해시키고, 1,4-시클로헥사디엔(4.32 g, 134.7 mmol)을 적가하고, 이 반응액을 실온에서 밤새 교반한다. 그 다음에 반응액을 감압농축시키고, 생성된 고체를 메탄올(300 mL)로 교반하고 여과하고, 여과 케이크를 메탄올(100 mL)로 세척하고 진공 건조하여 화합물BB-1-2(148 g, 0.83 mol, 수율83%)를 얻는다.

[0122]

단계 2: 화합물 BB-1-3의 합성:

[0123] 화합물 BB-1-2(20 g, 112.3 mmol) 및 퀴닌(43.7 g, 134.7 mmol)을 -20°C에서 톨루엔(300 mL)에 용해시키고, 무수 메탄올(4.32 g, 134.7 mmol)의 톨루엔(10 mL) 용액을 적가하고, 이 혼합물을 -15°C에서 2시간동안 교반한 후 반응액을 실온에서 밤새 반응시켜 다양한 백색 고체가 침전된다. 반응액에 물(100 mL)을 넣고, 에틸 아세테이트(150 mL×3)로 추출하고, 병합된 유기상을 물(100 mL×2)과 포화식염수(100 mL)로 각각 1회식 세척하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축시켜 조생성물BB-1-3(24 g)을 얻는다.

[0124]

단계 3: 화합물 BB-1-4의 합성:

[0125] 칼륨 터트-펜톡사이드(20.2 g, 34 mmol)를 톨루엔(320 mL)에 -15°C에서 용해시키고, 화합물BB-1-3(24 g, 159.8 mmol)의 톨루엔(20 mL) 용액을 적가하고, 반응액을 -20°C에서 3시간동안 교반한다. 반응액에 황산 수용액(3 M, 80 mL)을 넣고, 에틸 아세테이트(300mL×3)로 추출하고, 유기상을 병합하고 물(100 mL×3)과 포화식염수(100 mL)로 각각 세척하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시키고, 결과물을 실리카겔 컬럼(디클로로 메탄:메탄올: 아세트산= 200 : 10 : 1)으로 정제하여 BB-1-4(16g, 76.11mmol, 수율 66.7 %)를 얻는다.

[0126]

단계 4 : 화합물 BB-1-5의 합성:

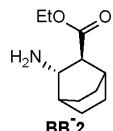
[0127] 실온에서 화합물 BB-1-4(16 g, 76.11 mmol)의 톨루엔(250.00 mL)용액에 트리에틸아민(11.55 g, 114.17 mmol, 15.82 mL), 디페닐포스포릴아자이드(25.13 g, 91.3 mmol, 19.8 mL)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 후 90°C에서 1시간동안 반응시키고, 벤질알코올(16.46 g, 152.22 mmol, 15.83 mL)을 반응액에 첨가하고, 90°C에서 2시간동안 교반한다. 반응액을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석하고 포화 탄산나트륨 수용액(100mL×3), 포화식염수(100 mL)로 각각 세척하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시키고, 결과물을 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트: 10:1 내지 5:1)으로 정제하고, 결과물을 분리하여 라세미

화합물(15 g)을 얻고, (n-헥산 : 디클로로 메탄= 15 : 1)로 2 회 재결정하여 화합물 **BB-1-5**(4g)를 얻는다. MS (ESI) m/z =316.1 [M+1].

[0128] 단계 5: **화합물 BB-1**의 합성:

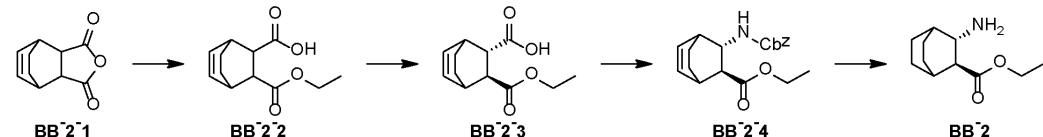
[0129] 실온에서 화합물 **BB-1-5**(2 g, 6.34 mmol)의 메탄올(20.00 mL) 및 테트라하이드로푸란(20mL)용액에 팔라듐 탄소(10%, 0.2 g)를 첨가한다. 혼합물을 수소(50 psi)하에서 40°C에서 12시간동안 교반하고, 반응액을 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 조합물 **BB-1**(1.1 g)을 얻는다. 1 H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.71 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.75-2.77 (m, 1H), 1.38-1.92 (m, 10H).

[0130] 참고예 2 : 단편 **BB-2**



[0131]

[0132] 합성 경로:



[0133] 단계 1 : **화합물 BB-2-2**의 합성:

[0135] $-16^{\circ}\text{C} \sim 12^{\circ}\text{C}$ 에서 질소 보호 하에, 화합물 **BB-2-1**(92.10 g, 516.89 mmol) 및 퀴닌(184.46 g, 568.58 mmol)의 톨루엔(3.4 L) 용액에 무수 에탄올(53 mL)을 적가하고, 이 혼합물을 $-16^{\circ}\text{C} \sim 12^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간동안 교반하여 다양한의 백색 고체가 침전되며; 반응액을 여과하고, 여과 케이크를 건조하여 화합물 **BB-2-2** (160.00 g, 291.61 mmol, 수율 56.42%)를 얻는다.

[0136] 단계 2: **화합물 BB-2-3**의 합성:

[0137] 실온에서 화합물 **BB-2-2**(160.00 g, 291.61 mmol)의 톨루엔(900.00 mL) 용액에 염산(97.2mL, 6M)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분동안 교반하고, 반응액을 방지하여 분리하고, 수상을 톤루엔(550.00 mL)으로 1회 추출하고, 유기상을 병합한다. -20°C 에서 칼륨 터트-펜톡사이드(42.3 g)를 톤루엔(400mL)에 용해시키고 상기 유기상에 30분동안 적가하며, 제 2 배치의 칼륨 터트-펜톡사이드(9.8 g)를 톤루엔(100mL)에 용해시키고 상기 유기상에 적가하고 이 혼합액을 질소 보호하에 -20°C 에서 3 시간동안 교반한다. 온도를 -20°C 로 유지하여 반응을 염산(100 mL, 6M)으로 켄칭시키고 아세트산(8 g)을 첨가한다. 반응 온도를 -5°C 로 승온하고 염산 (60 mL, 2M)을 첨가한다. -5°C 정도에서 45분동안 교반한 후 20°C 정도로 승온하고 15분동안 교반한다. 혼합물을 방지하고, 수상을 제거하고, 유기상에 물(35 mL)을 첨가하고 15분동안 교반한 후 15분동안 방지하고 수상을 제거한다. 유기상에 완충용액(135 mL) (인산이수소나트륨 22.05g, 인산수소이나트륨 3.6g을 물405 mL에 용해시킴)를 첨가하고 15분동안 교반하고 15분동안 방지하고 수상을 제거하고 3회 세척한다. 유기상을 회전 건조시키고, n-헵탄(50 mL)을 첨가하고 40°C에서 30분동안 방지하고 0-5°C로 냉각시키고 1.5시간동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 건조시키고 3회 결정화시켜 화합물 **BB-2-3**(28.00g, 124.86mmol, 수율 43.08 %)을 얻는다.

[0138] 단계 3 : **화합물 BB-2-4**의 합성:

[0139] 실온에서 화합물 **BB-2-3**(25.00 g, 111.48 mmol)의 톤루엔(300.00 mL)용액에 트리에틸아민(27.07 g, 267.55 mmol, 37.08 mL)을 첨가한다, 반응액을 95°C로 가열하고 디페닐포스포릴아자이드(30.37 g, 110.37 mmol, 23.91 mL)을 첨가한다. 혼합물을 95°C에서 1시간동안 교반하고, 벤질알코올(12.06 g, 111.48 mmol, 11.60 mL)을 반응액에 첨가하고, 질소 보호하에 95°C에서 12시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시키고 감압농축시켜 조생성물을 얻고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸 아세테이트=6:1)로 정제하고, 화합물 **BB-2-4**(32.00 g, 72.08 mmol, 수율 64.66%)를 얻는다. MS (ESI) m/z =330.0 [M+1]. 1 H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.28-7.42 (m, 5H), 6.47 (t, $J=7.40$ Hz, 1H), 6.19 (t, $J=7.15$ Hz, 1H), 5.01-5.17 (m, 2H), 4.07-4.39 (m, 4H), 2.69-2.94 (m, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.46-1.78 (m, 2H), 0.99-1.35 (m, 7H).

[0140]

단계 4: 화합물 BB-2의 합성:

[0141]

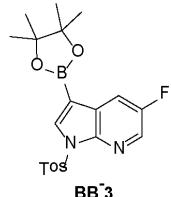
실온에서 질소 보호하에 화합물 BB-2-4(31.00 g, 94.11 mmol)의 메탄올(300.00 mL) 및 테트라하이드로푸란(200mL)용액에 팔라듐 탄소(10%, 5g)를 첨가한다. 수소로 3회 교체한 후 혼합물을 수소(50 psi)하에 12시간동안 교반하고, 반응액을 여과하고, 여과액을 회전 건조시켜 조흔합물BB-2(18.30g)를 얻는다.

[0142]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28–7.34 (m, 1H), 3.97–4.17 (m, 2H), 3.40–3.52 (m, 1H), 3.44 (q, J=6.86 Hz, 1H), 2.09 (br d, J=6.27 Hz, 1H), 1.75–1.87 (m, 2H), 1.24–1.61 (m, 8H), 1.18 (t, J=7.15 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.03 Hz, 1H).

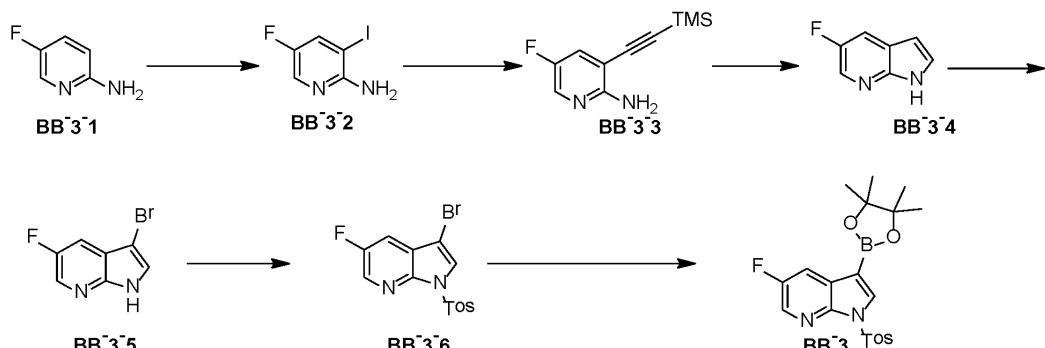
[0143]

참고예 3 : 단편 BB-3



[0144]

합성 경로:



[0146]

단계 1 : 화합물 BB-3-2의 합성:

[0148]

화합물 BB-3-1(18.00 g, 160.57 mmol, 1.00 eq)의 황산 용액(100.00 mL, 2 mol)에 요오드화 칼륨(17.18 g, 80.29 mmol, 17.18 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 교반하면서 100°C로 가열하고, 요오드화 칼륨(14.66 g, 88.31 mmol)을 물(40.00 mL)에 용해시키고 이 혼합물에 적가하고 100°C에서 1 시간동안 교반을 계속한다. 반응액을 실온으로 냉각시키고 포화 탄산나트륨 용액으로 중성으로 조정하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 3회 추출하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 농축시켜 조생성물을 얻고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르/에틸 아세테이트=20:1~10:1)를 이용하여 정제하여, 화합물BB-3-2(18.00 g, 75.18 mmol, 수율46.82%)를 얻는다. MS (ESI) m/z: 239.0 [M+1].

[0149]

단계 2 : 화합물 BB-3-3의 합성:

[0150]

실온에서 화합물 BB-3-2 (18.00 g, 75.63 mmol) 및 트리메틸 실릴아세틸렌(14.86 g, 151.26 mmol, 20.93 mL)의 테트라하이드로푸란(250.00 mL) 용액에 요오드화제1동(696.18 mg, 3.66 mmol), 디클로로 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) (1.59 g, 2.27 mmol), 트리에틸아민(22.96 g, 226.89 mmol, 31.45 mL)을 첨가한다. 반응액을 실온에서 3시간동안 교반한다. 반응액을 여과하고 여과액을 회전 건조시켜 조흔합물을 얻고 크로마토그래피(석유에테르/에틸 아세테이트=20:1~10:1)를 이용하여 정제하여 조화합물BB-3-3(17.00 g, 81.20 mmol)을 얻는다. MS (ESI) m/z: 209.00 [M+1].

[0151]

단계 3 : 화합물 BB-3-4의 합성:

[0152]

실온에서 화합물 BB-3-3(17.00 g, 81.61 mmol)의 1-메틸-2-피롤리돈(200.00 mL)의 용액에 수소화나트륨(3.92 g, 97.93 mmol, 60 %)을 천천히 첨가한다. 혼합물을 80°C에서 1 시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)을 반응 액에 천천히 첨가하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 3회 추출하고, 병합된 유기상을 포화 식염수(100 mL)로 3회 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시켜 생성된 조생성물을

실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르/에틸 아세테이트=10:1~5:1)를 이용하여 정제하여, 화합물 **BB-3-4**(9.30 g, 58.48 mmol, 수율 71.66%)를 얻는다. MS (ESI) m/z =136.8 [M+1].

[0153] 단계 4 : 화합물 **BB-3-5**의 합성:

-10°C에서 화합물 **BB-3-4**(7.40 g, 54.36 mmol)의 DMF용액(100.00 mL)에 N-브로모숙신이미드(9.67 g, 54.36 mmol)를 첨가한다. 혼합물을 -10°C에서 1시간동안 교반한다. 반응액에 물(100 mL)을 적가하고, 혼합물을 여과하고, 고체를 회전 건조시켜 화합물 **BB-3-5**(11.50 g, 44.34 mmol, 수율 81.56 %)를 얻는다. MS (ESI) m/z =217.0 [M+1].

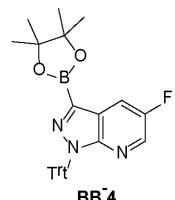
[0155] 단계 5 : 화합물 **BB-3-6**의 합성:

0°C에서 화합물 **BB-3-5**(9.80 g, 45.58 mmol)의 테트라하이드로포란(150.00mL)용액에 수소화나트륨(2.19 g, 54.69 mmol, 60%)을 첨가한다. 혼합물을 15°C에서 30분동안 교반한다. 이 반응액에 p-톨루엔염화벤젠설포닐(10.43 g, 54.69 mmol)을 첨가하고, 반응액을 15°C에서 12시간동안 교반한다. 물(100 mL)을 반응액에 첨가하고, 에틸 아세테이트(150 mL)로 3회 추출하고, 병합된 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시켜, 생성된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르/에틸 아세테이트=50:1~20:1)를 이용하여 정제하여, 화합물 **BB-3-6**(15.00 g, 40.63 mmol, 수율 89.13%)를 얻는다. MS (ESI) m/z =370.7 [M+1].

[0157] 단계 6 : 화합물 **BB-3**의 합성:

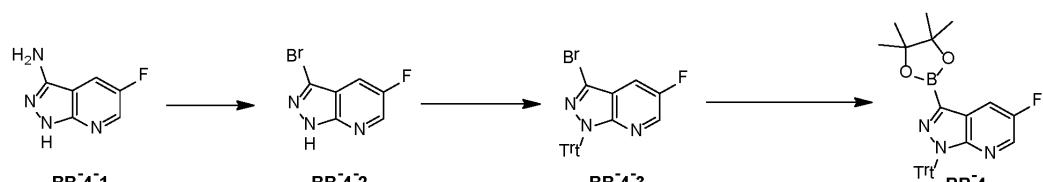
실온에서 화합물 **BB-3-6** (15.00 g, 40.63 mmol) 및 비스(페니콜라토)디보론(12.38 g, 48.75 mmol)의 1,4-디옥산(80.00 mL)용액에 화합물 칼륨 아세테이트(5.98g, 60.94mmol) 및 1'-비스(디-터트-부틸포스핀)페로센 팔라듐디클로라이드(1.32g, 2.03mmol)를 첨가하고 혼합물을 질소 보호하여 40°C에서 12시간동안 교반한다. 조생성물을 여과하고, 여과액을 에틸아세테이트로(150 mL)로 회석하고, 유기상을 식염수(50 mL)로 2세척하고, 병합된 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시켜 생성된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르/에틸 아세테이트=1:0~20:1)를 이용하여 정제하여, 화합물 **BB-3**(4.80 g, 6.71 mmol, 수율 16.52%)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.97 – 8.07 (m, 2 H), 7.84 – 7.87 (m, 1 H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 2.35 (s, 1 H), 1.32 (s, 1 H). MS (ESI) m/z : 417.0.

[0159] 참고예 4: 단편 **BB-4**



[0160]

합성 경로:



[0162]

[0163] 단계 1 : 화합물 **BB-4-2**의 합성:

화합물 **BB-4-1**(300 mg, 1.97 mmol)의 트리브로모메탄(5 mL)용액에 터트부틸니트라이트(406 mg, 3.94 mmol)를 첨가한다. 혼합물을 60°C에서 1시간동안 교반한 후 90°C에서 1시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 농축시켜 조생성물을 얻고 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5~20%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여 화합물 **BB-4-2**(300.00 mg, 수율 70.50%)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ : 11.25 (br s, 1H), 8.54 (dd, $J=1.88$, 2.64 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=2.51$, 7.28 Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 215.9 ($M+\text{H}^+$).

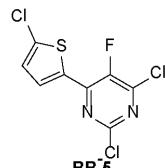
[0165] 단계 2 : 화합물 BB-4-3의 합성:

화합물 BB-4-2(300 mg, 1.39 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)용액에 트리페닐메틸클로라이드(426 mg, 1.53 mmol) 및 탄산칼륨(576 mg, 4.17 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 12시간동안 교반한다. 반응액을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 포화식염수(15 mL X 3)로 세척하고 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고 농축시켜 조생성물을 얻는다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-10%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여 화합물 BB-4-3(350 mg, 수율54.94%)을 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ : 8.16 (dd, J =1.25, 2.76 Hz, 1H), 7.53 (dd, J =3.01, 7.53 Hz, 1H), 7.25 (s, 15H). MS (ESI) m/z: 458.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0167] 단계 3: 화합물 BB-4의 합성:

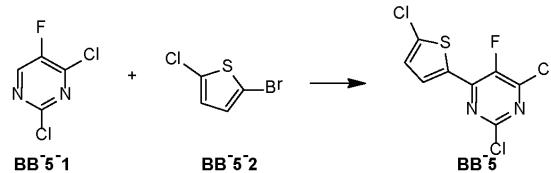
화합물 BB-4-3 (350 mg, 763.66 μmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(291 mg, 1.15 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(7 mL) 용액에 칼륨 아세테이트(225 mg, 2.29 mmol) 및 1'-비스(디-터트-부틸포스핀)페로센 팔라듐 디클로라이드(28 mg, 38.18 μmol)를 첨가한다. 혼합물을 질소 보호하에 100°C에서 2 시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고, 여과액을 에틸아세테이트로(50 mL)로 희석하고 포화식염수(20 mL X 3)로 세척한다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축시켜 조생성물을 얻고 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(0-10%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여, 화합물BB-4(300 mg, 수율77.73%)를 얻는다. MS (ESI) m/z: 733.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0169] 참고예 5: 단편 BB-5



[0170]

[0171] 합성 경로:

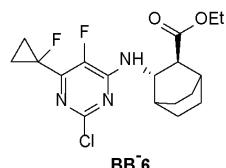


[0172]

[0173] 단계 1 : 화합물 BB-5의 합성:

-70°C에서 화합물 BB-5-2(201.06 mg, 1.02 mmol)를 테트라하이드로푸란용액(3.00 mL)에 용해시키고, 질소 보호하에 n-부틸 리튬(2.5 M, 409.65 μL)을 첨가하고, 반응액을 질소 보호하에 15 분동안 교반한다. 그 다음에 2,4-디클로로-5-플루오로 피리미딘(100.00 mg, 598.91 μmol)의 에틸렌글리콜디메틸에테르(1.00 mL) 용액을 적가하고 3시간동안 교반한다. 반응액을 염화암모늄수용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(20mL X 2)로 추출하고, 유기상을 감압농축시킨다. 조생성물을 테트라하이드로푸란(2 mL)에 용해시키고, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(149.55 mg, 658.80 μmol)의 테트라하이드로푸란(1 mL)용액을 첨가하고 20°C에서 5 시간동안 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고 조생성물을 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트=10:1)을 이용하여 정제하여, 화합물BB-5(80.00 mg, 수율47.11%)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.72 (dd, J =1.38, 4.14 Hz, 1H), 6.98 (d, J =4.27 Hz, 1H).

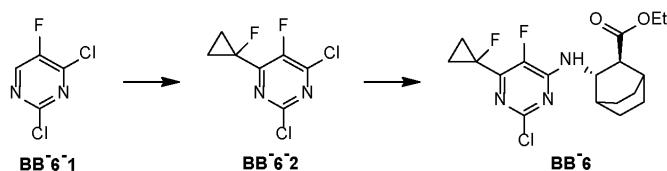
[0175] 참고예 6: 단편 BB-6



[0176]

[0177]

합성 경로:



[0178]

단계 1 : 화합물 BB-6-2의 합성:

[0180]

실온에서 화합물 2,4-디클로로-5-플루오로 피리미딘(350.00 mg, 2.10 mmol)을 아세토니트릴(5.00 mL) 및 물(5.00 mL)에 용해시키고, 질산은(713.45 mg, 4.20 mmol), 1- 플루오로-사이클로프로필포름산(649.15 mg, 6.24 mmol)을 각각 첨가한다. 반응액을 80°C로 승온한 후, 과황산암모늄(958.44 mg, 4.20 mmol)의 물(1 mL)용액을 적가하고, 반응액을 80°C에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL) 및 식염수(100 mL)를 첨가하고, 솜 모양의 침전물을 여과시키고, 유기층을 물(30mL X 3) 및 식염수(30 mL)로 각각 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시킨다. 조생성물을 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트1:0~10:1)을 이용하여 정제하여, 화합물BB-6-2(260 mg, 수율55%)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.48-1.60 (m, 4H).

[0181]

단계 2: 화합물 BB-6의 합성:

[0182]

실온에서, 화합물BB-6-2(100.00 mg, 444.40 umol)에 테트라하이드로포란(5 mL)에 용해시키고, BB-2(92.05 mg, 466.63 umol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(172.30 mg, 1.33 mmol)을 각각 첨가하고, 반응액을 50°C로 승온하고 밤샌다. 반응액을 감압농축시킨다. 조생성물을 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트10:1~3:1)을 이용하여 정제하여, 화합물BB-6(149.00mg, 수율79.08%)을 얻는다. MS (ESI) m/z : 386.0 ($\text{M}+1^+$).

[0183]

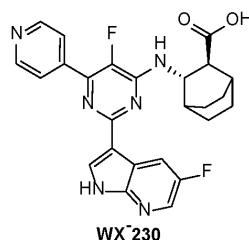
참고예6의 단계1~2의 합성 방법을 참조하여 하기 표의 각 참고예를 합성한다.

참고예 번호	구조	MS+1
BB-7		382.1
BB-8		386.1
BB-9		383.1
BB-10		393.1

[0184]

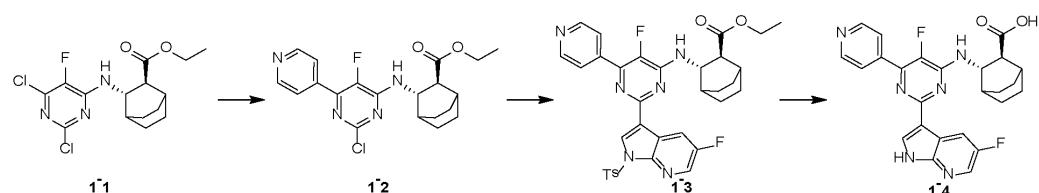
[0185]

실시예1



[0186]

합성 경로:



[0188]

단계 1: 화합물 1-2의 합성:

[0189]

화합물 1-1(100 mg, 276 μmol) 및 4-보론산파리딘(41 mg, 331 μmol)의 테트라히드로푸란(2 mL) 및 물(0.5 mL)의 용액에 인산칼륨(117.20 mg, 552.14 μmol), Pd(dtbpf)Cl₂(9mg, 14 μmol)를 첨가한다. 혼합물을 25°C에서 12시간동안 교반한 후 50°C에서 2시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 여과한다. 여과액에 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 3회 추출한다. 유기상을 병합하고, 무수황산나트륨으로 건조하며 감압농축시켜 조생성물을 얻고 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10-30%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여, 화합물 1-2 (30.00 mg, 수율 26.84%)를 얻는다. MS (ESI) m/z : 405.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0190]

단계 2: 화합물 1-3의 합성:

[0191]

화합물 1-2(30 mg, 74 μmol) 및 화합물 BB-3(37 mg, 89 μmol)의 2-메틸 테트라히드로푸란(2.00 mL) 및 물(0.2 mL)의 용액에 인산칼륨(31.46 mg, 148 μmol), 트리스(디벤잘아세톤)디팔라듐(3 mg, 4 μmol) 및 2-디시클로헥실포스핀-2',4', 6'-트리아이소프로필비페닐(7 mg, 15 μmol)을 첨가한다. 혼합물을 80°C에서 질소보호하에 12시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 여과한다. 여과액에 물(20 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(8 mL \times 3)로 추출하고, 유기상을 병합하고, 무수황산나트륨으로 건조하며 농축시켜 조생성물을 얻는다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(10-30%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여, 황색 고체 화합물 1-3(20 mg, 수율 40.97%)를 얻는다. MS (ESI) m/z : 659.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0192]

단계 3: 화합물 WX-230의 합성:

[0193]

화합물 1-3(20.00 mg, 30.36 μmol)의 테트라히드로푸란(1.00 mL) 및 물(0.25 mL)의 용액에 NaOH(6.07 mg, 151.80 μmol)를 첨가한다. 혼합물을 50°C에서 12시간동안 교반한다. 농축을 통해 테트라히드로푸란을 제거하고 1M HCl (0.5 mL)을 첨가하고, 조생성물을 정제하여 화합물 WX-230(10 mg, 수율 64.21 %)을 얻는다. ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 9.04 (br d, $J=6.52$ Hz, 2H), 8.77 (br d, $J=6.53$ Hz, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 2.84 (br d, $J=6.53$ Hz, 1H), 2.14 (br s, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.81-2.00 (m, 3H), 1.64-1.80 (m, 3H), 1.56 (br d, $J=12.05$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 477.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0195]

실시예1의 단계1~3의 합성 방법을 참조하여 하기 표의 각 실시예를 합성한다.

화합물 번호	화합물 구조	MS+1	1HNMR (해석)
WX-231		480.2	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (br d, J=9.29 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.15 (br d, J=7.03 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.94 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.52-2.00 (m, 8H)
WX-236		482.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.30 (br d, J=2.26 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=2.76, 10.04 Hz, 1H), 8.14-8.35 (m, 2H), 7.80-7.94 (m, 2H), 7.67 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=3.89, 4.89 Hz, 1H), 4.56-4.78 (m, 1H), 2.85 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 1.98 (br d, J=14.56 Hz, 2H), 1.37-1.84 (m, 8H).
WX-240		482.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.33 (br s, 1H), 8.55 (dd, J=2.76, 9.79 Hz, 1H), 8.15-8.35 (m, 3H), 7.66-7.86 (m, 2H), 7.34 (br d, J=5.77 Hz, 1H), 4.64-4.85 (m, 1H), 1.99 (br s, 2H), 1.51-1.83 (m, 7H), 1.23-1.48 (m, 4H).
WX-245		495.2	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.62 (dd, J=2.89, 9.41 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 4.94 (br d, J=7.03 Hz, 1H), 2.80 (br d, J=6.78 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (br s, 1H), 2.07 (br s, 1H), 1.80-2.02 (m, 3H), 1.62-1.79 (m, 3H), 1.55 (br d, J=11.29 Hz, 2H)

[0196]

[0197]

[0198]

WX-281		506.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.36 (br d, J=2.51 Hz, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.56 (dd, J=2.89, 9.66 Hz, 1H), 8.15-8.38 (m, 2H), 7.69-7.94 (m, 2H), 7.46 (d, J=3.76 Hz, 1H), 4.53-4.81 (m, 3H), 2.75-2.95 (m, 7H), 1.99 (br d, J=18.32 Hz, 2H), 1.34-1.84 (m, 8H).
WX-283		524.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.40 - 8.41 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.94 - 4.96 (m, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.86 - 2.88 (m, 1H), 1.57-2.18 (m, 10H).
WX-284		552.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.65 (dd, J=2.76, 9.54 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 2.80 (br d, J=7.03 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.80-2.01 (m, 9H), 1.63-1.79 (m, 3H), 1.56 (br s, 2H).
WX-285		496.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.85 (dd, J=2.64, 9.66 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.73 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 2.74 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.63-1.95 (m, 7H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.28-1.41 (m, 1H).

[0199]

[0200]

WX-293		535.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.66 (dd, J=2.76, 9.54 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.21 (br s, 1H), 5.48-5.59 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.03-3.25 (m, 3H), 2.79 (br d, J=6.27 Hz, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.80-1.99 (m, 4H), 1.63-1.79 (m, 3H), 1.55 (br d, J=10.04 Hz, 2H)
WX-294		494.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.51 Hz, 1H), 8.52-8.59 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.03 Hz, 1H), 5.16 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.28 Hz, 2H), 2.97 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.60-1.99 (m, 8H), 1.56 (t, J=7.28 Hz, 3H), 1.22 (s, 1H).
WX-295		539.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 8.41-8.65 (m, 2H), 8.31 (d, J=2.26 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 4.58-4.78 (m, 3H), 2.76-2.98 (m, 7H), 2.01 (br d, J=15.06 Hz, 2H), 1.27-1.74 (m, 6H)
WX-296		505.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.47 (s, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.38 (br s, 1H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.19 (br t, J=8.03 Hz, 2H), 1.97-2.13 (m, 8H), 1.94 (s, 4H)

[0201]

WX-298		516.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (br s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.08-8.24 (m, 3H), 7.77 (d, J=2.76 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.76 Hz, 1H), 4.45 (br t, J=6.53 Hz, 1H), 2.84 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.68-1.81 (m, 3H), 1.28-1.62 (m, 6H).
WX-352		516.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.93 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 2.94 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.84-2.01 (m, 3H), 1.67-1.82 (m, 3H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.27-1.40 (m, 2H)

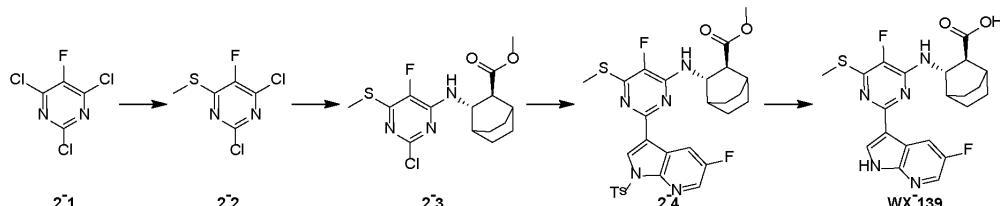
[0202]

WX-139	
--------	--

[0204]

[0205]

합성 경로:



[0206]

2-1 2-2 2-3 2-4 WX-139

[0207]

단계 1: 화합물 2-2의 합성:

[0208]

실온에서 화합물 2-1(500.00 mg, 2.48 mmol)을 테트라하이드로푸란(8.00 mL)에 용해시키고, -40°C에서 나트륨 메틸 메르캅티드(173.82 mg, 2.48 mmol, 158.02 uL)의 메탄올(2 mL) 용액을 적가한다. 반응액을 -40°C에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 승온하고 밤새 교반한다. 반응액을 에틸 아세테이트(60 mL)로 희석하고, 물(15 mL) 및 포화식염수(15 mL)로 각각 세척하고, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시켜 조화합물 2-2(490.00 mg, 2.30 mmol)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CHLOFORM-d) δ 2.65 (s, 3 H).

[0209]

단계 2: 화합물 2-3의 합성:

[0210]

아이스 배스에서 화합물 BB-1(400.00 mg, 2.18 mmol) 및 화합물 2-2(464.47 mg, 2.18 mmol, 1.00 eq)를 테트라하이드로푸란(6.00 mL)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(1.41g, 10.90 mmol, 1.91 mL, 5.00 eq)을 첨가하고, 반응액을 55°C에서 72시간동안 교반한다. 반응액을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고, 물(10mL) 및 포화식염수(10 mL)로 각각 세척한다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압농축시켜 결과물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸 아세테이트=100:1 내지 5:1)를 이용하여 정제하여 화합물 2-3(500.00 mg, 1.35 mmol, 수율61.93%)을 얻는다. MS (ESI) m/z : 359.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0211]

단계 3: 화합물 2-4의 합성:

[0212]

화합물 2-3(40.00 mg, 111.16 umol, 1.00 eq) 및 BB-3(46.27 mg, 111.16 umol, 1.00 eq)을 2-메틸 테트라하이드로푸란(3.00 mL) 및 물(800.00 uL)에 용해시키고, 트리스(디벤잘아세톤)디팔라듐(10.18 mg, 11.12 umol, 0.10 eq), 2-디시클로헥실포스핀-2',4', 6'-트리이소프로필비페닐(10.60 mg, 22.23 umol, 0.20 eq) 및 인산칼륨(47.19 mg, 222.32 umol, 2.00 eq)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 질소보호하에 10시간동안 교반한다. 반응액을 에틸 아세테이트(40mL)로 희석하고, 물(15mL) 및 포화식염수(15 mL)로 각각 세척한다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축시키고, 결과물을 박층크로마토그래피판(석유에테르:에틸 아세테이트=1:1)을 이용하여 정제하여 화합물 2-4(40.00 mg, 39.76 umol, 수율35.77%)를 얻는다.

[0213]

단계 4: 화합물 WX-139의 합성:

[0214]

화합물 2-4(0.00 mg, 65.18 umol)의 메탄올(1 mL), 테트라하이드로푸란(1.00 mL) 및 물(0.5 mL)의 용액에 수산화리튬 일수화물(13.67 mg, 325.90 umol)을 첨가한다. 혼합물을 50°C에서 12시간동안 교반한다. 농축을 통해 테트라하이드로푸란을 제거하고 HCl(1M)를 첨가하여 pH=5로 조정하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고, 유기상을 감압농축시키고, 결과물을 정제하여 화합물 WX-139(16.00 mg, 28.17 umol, 수율43.22%)를 얻는다. ^1H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.59 – 8.68 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 – 8.20 (m, 1H), 4.78 – 4.83 (m, 1H), 2.71 – 2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.06 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 2.04 (m, 1H), 1.79 – 1.97 (m, 3H), 1.59 – 1.78 (m, 3H), 1.45 – 1.59 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 446.1 [M+1].

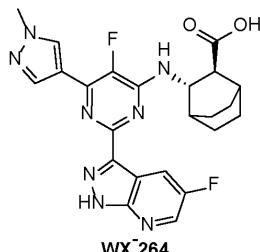
[0215]

실시예2의 단계1~4의 합성 방법을 참조하여 하기 표의 각 실시예를 합성한다.

[0216]

[0217]

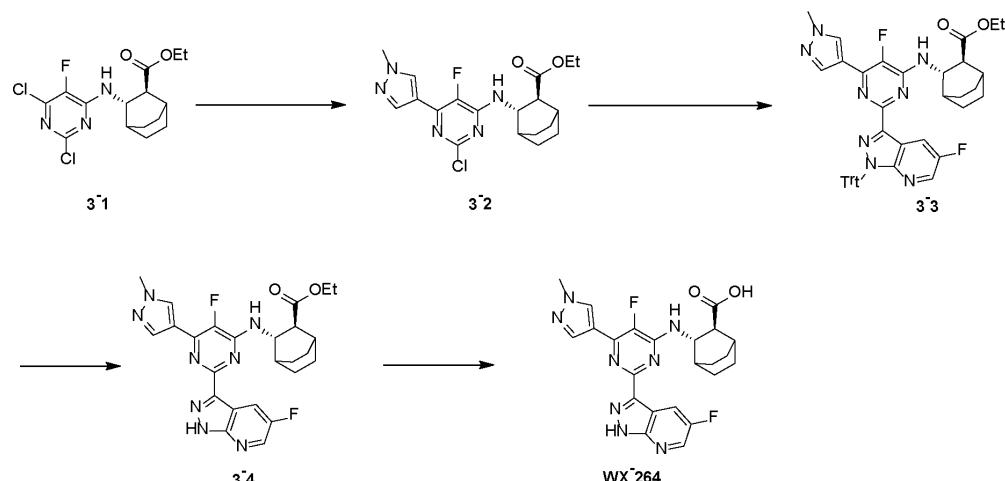
실시예3



[0218]

[0219]

합성 경로:



[0220]

[0221] 단계 1: 화합물 3-2의 합성:

[0222]

실온에서 화합물 3-1(300.00 mg, 828.20 μ mol) 및 1-메틸-4-피나콜보레이트파라졸(206.78 mg, 993.84 μ mol)을 테트라하이드로푸란(4.00 mL) 및 물(1.00mL)에 용해시키고, 인산칼륨(351.61 mg, 1.66 mmol) 및 1'-비스(디-터트-부틸포스핀)페로센 팔라듐 디클로라이드(26.99 mg, 41.41 μ mol)를 각각 첨가하고, 반응액을 40°C에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL)을 첨가한 후 여과한다. 여과액을 에틸아세테이트로(10 mL X 3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(10-30%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여, 화합물 3-2(150mg, 수율 44.4%)를 얻는다. 1 H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.05 (d, J =2.01 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.23 (br d, J =5.02 Hz, 1H), 4.51 (br t, J =5.52 Hz, 1H), 4.23 (q, J =7.03 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.39 (br d, J =6.02 Hz, 1H), 2.02 (br d, J =2.51 Hz, 1H), 1.90 (br d, J =2.51 Hz, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.52-1.76 (m, 1H), 1.44 (br t, J =11.29 Hz, 1H), 1.27 (t, J =7.28 Hz, 4H). MS (ESI) m/z: 408.1 ($M+H^+$).

[0223]

단계 2: 화합물 3-3의 합성:

[0224]

실온에서 화합물 3-2(150.00 mg, 367.76 μ mol) 및 BB-4(223.03 mg, 441.31 μ mol)를 2-메틸 테트라하이드로푸란(4.00 mL) 및 물(1.00 mL)에 용해시키고, 인산칼륨(156.13 mg, 735.52 μ mol), 트리스(디벤잘아세톤)디팔라듐(16.84 mg, 18.39 μ mol) 및 2-디시클로헥실포스핀-2',4', 6'-트리이소프로필비페닐(35.06 mg, 73.55 μ mol)을 첨가하고, 반응액을 80°C에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL)을 첨가한 후 여과한다. 여과액을 에틸아세테이트로(10 mL X 3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(15-30%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여, 화합물 3-3(160.00 mg, 213.09 μ mol, 수율 57.94%)를 얻는다. MS (ESI) m/z: 773.4 ($M+H^+$).

[0225]

단계 3: 화합물 3-4의 합성:

[0226]

실온에서 화합물 3-3(160.00 mg, 213.09 μ mol)을 디클로로메탄(3.00 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(485.93 mg, 4.26 mmol)을 첨가하고, 반응액을 25°C에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고, 잔류물에 포화중탄산나트륨수용액(20 mL)을 첨가하고, 에틸아세테이트로(8mL X 3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(20-90%, 에틸 아세테이트/석유에테르)를 이용하여 정제하여, 화합물 3-4(60.00 mg, 55.4 μ mol, 수율 57.94%)를 얻는다. MS (ESI) m/z: 509.3 ($M+H^+$).

[0227]

단계 4: 화합물 WX-264의 합성:

[0228]

실온에서 화합물 3-4(60.00 mg, 117.99 μ mol)를 테트라하이드로푸란(2.00 mL) 및 물(500.00 μ L)에 용해시키고, 수산화나트륨(23.60 mg, 589.95 μ mol)을 첨가한다. 반응액을 60°C에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고, 1M HCl를 첨가하여 pH=6으로 조정하여 화합물 WX-264(50.00 mg, 수율 88.20%)를 얻는다. 1 H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.65 (dd, J =2.89, 8.41 Hz, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.01

(br d, $J=6.78$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.85 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.82–2.00 (m, 3H), 1.63–1.80 (m, 3H), 1.55 (br d, $J=12.80$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z : 481.2 ($M+H^+$).

실시예3의 단계1~3의 합성 방법을 참조하여 하기 표의 각 실시예를 합성한다.

화합물 번호	화합물 구조	MS+1	¹ H NMR (해석)
WX-265		467.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.69 (dd, <i>J</i> =2.76, 8.28 Hz, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =1.51 Hz, 2H), 5.01 (br d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 2.85 (br d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.82-2.00 (m, 3H), 1.63-1.80 (m, 3H), 1.55 (br d, <i>J</i> =13.05 Hz, 2H).
WX-269		483.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 8.66 (dd, <i>J</i> =2.89, 8.41 Hz, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.76 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> =3.01, 5.27 Hz, 1H), 5.01 (br d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 2.86 (br d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 2.16 (br s, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.81-2.02 (m, 4H), 1.50-1.80 (m, 6H).
WX-271		483.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52-8.69 (m, 2H), 7.74-7.92 (m, 3H), 7.30 (t, <i>J</i> =4.27 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 2.73 (br s, 1H), 1.92-2.06 (m, 2H), 1.21-1.84 (m, 10H).
WX-280		531.2	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 9.32 (s, 1H), 8.84 (br d, <i>J</i> =1.60 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.03 (br d, <i>J</i> =7.22 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.78 (br d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.74-1.94 (m, 4H), 1.62-1.69 (m, 3H), 1.50-1.56 (m, 2H).

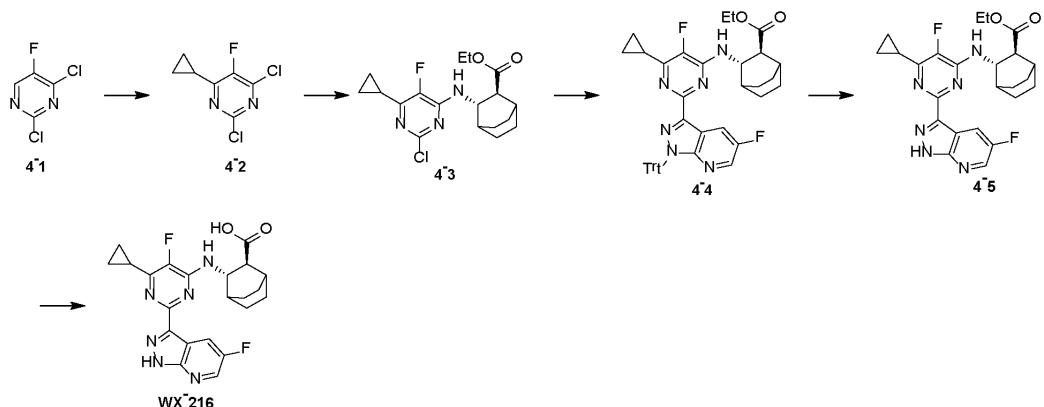
시작예1



[0232]

[0233]

합성 경로:



[0234]

단계 1: 화합물 4-2의 합성:

[0235]

0 °C에서 화합물 4-1(25.00 g, 149.73 mmol)을 에틸렌글리콜디메틸에테르(80 mL)에 용해시키고, 시클로프로필마그네슘브로마이드(0.5 M, 500.10 mL)를 적가하고, 반응액을 실온에서 밤새 교반한다. 그 다음에, 반응액을 0 °C로 냉각시키고, 트리에틸아민(15.15 g, 149.73 mmol, 20.75 mL)의 테트라히드로푸란(30 mL) 용액 및 요오드(38.00 g, 149.73 mmol)의 테트라히드로푸란(30 mL) 용액을 각각 첨가하고, 반응액을 실온에서 3시간동안 교반한다. 반응액에 에틸 아세테이트(1 L)를 첨가하고, 물(300 mL X3) 및 포화식염수(300 mL)로 각각 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 결과물을 실리카겔 컬럼(석유에테르)을 이용하여 정제하여 화합물 4-2(8g, 수율 25.8 %)를 얻는다.

[0236]

단계 2: 화합물 4-3의 합성:

[0237]

화합물 BB-2(450mg, 2.28mmol) 및 화합물 4-2(450mg, 2.17mmol)를 테트라히드로푸란(5.00mL)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(841.35mg, 6.51mmol)을 첨가하고, 반응액을 55°C에서 3시간동안 교반한다. 반응액을 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸 아세테이트=10:1 내지 5:1)를 이용하여 정제하여 화합물 4-3(460.00 mg, 수율57.6%)을 얻는다.

[0238]

단계 3: 화합물 4-4의 합성:

[0239]

실온에서 화합물 4-3(460.00 mg, 1.25 mmol) 및 BB-4(1.05 g, 1.25 mmol)를 2-메틸 테트라히드로푸란(8.00 mL) 및 물(2.00 mL)에 용해시키고, 인산칼륨(796.34 mg, 3.75 mmol), 트리스(디벤잘아세톤)디팔라듐(114.51 mg, 125.05 umol) 및 2-디시클로헥실포스핀-2',4', 6'-트리이소프로필비페닐(119 mg, 250 umol)을 첨가하고, 반응액을 80°C에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL)을 첨가한 후 여과한다. 여과액을 에틸아세테이트로(10 mL X3)로 추출한다. 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트=20:1 내지 3:1)를 이용하여 정제하여, 화합물 4-4(600.00 mg, 수율61%)를 얻는다. MS (ESI) m/z: 773.4 (M+H⁺).

[0240]

단계 4: 화합물 4-5의 합성:

[0241]

실온에서 화합물 4-4(600.00mg, 844.11umol)을 디클로로메탄(6.00mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(962.45mg, 8.44mmol) 및 트리에틸하이드로실란(981.53mg, 8.44mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 4시간동안 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트=10:1 내지 2:1)를 이용하여 정제하여 화합물 4-5(350.00 mg, 수율87.6%)을 얻는다. MS (ESI) m/z: 469.2 (M+H⁺).

[0242]

단계 5: 화합물 WX-216의 합성:

[0243]

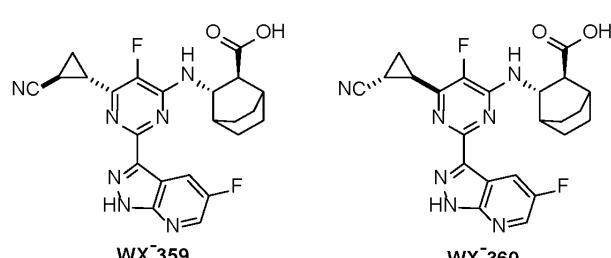
실온에서 화합물 4-5(160.00 mg, 341.52 μmol)를 디옥산(3.00 mL) 및 물 (500.00 uL)에 용해시키고, 수산화나트륨(136.61 mg, 3.42 mmol)을 첨가한다. 반응액을 80°C에서 1시간동안 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고, 1M HCl를 첨가하여 pH=5로 조정하여 고체를 석출하고, 여과하고, 여과 케이크를 물(10 mL)로 세척하고 건조하여 화합물 WX-216 (55.4 mg, 수율36.5%)을 얻는다. ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 8.49–8.58

(m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 2.78 (br d, $J=6.78$ Hz, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 2.11 (br s, 1H), 1.80-2.02 (m, 4H), 1.61-1.77 (m, 3H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.03-1.11 (m, 2H). MS m/z : 441.1 [M+1] +.

실시예4의 단계3~5의 합성 방법을 참조하여 BB-6 내지 BB-10을 사용하여 하기 표의 각 실시예를 합성한다.

화합물 번호	화합물 구조	MS+1	1HNMR (해석)
WX-351		455.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (br s, 1H), 8.47 (br d, J=8.78 Hz, 1H), 7.51 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 1.85-2.06 (m, 2H), 1.74 (br s, 3H), 1.29-1.64 (m, 9H), 1.21 (br s, 2H), 0.79 (br s, 2H).
WX-353		459.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (dd, J=1.38, 2.64 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=2.51, 8.53 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 5.03-5.29 (m, 1H), 4.71 (br t, J=6.90 Hz, 1H), 2.90 (br d, J=7.28 Hz, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 2H), 1.35-1.78 (m, 10H).
WX-354		456.2	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) 8.65 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.59 (m, 1H), 5.30 - 5.35 (m, 1H), 2.80 - 2.81 (m, 1H), 1.30-2.14 (m, 14 H).
WX-355		459.1	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.60 (br d, J=8.53 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 4.95 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 2.82 (br d, J=7.03 Hz, 1H), 2.13 (br s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.80-1.97 (m, 3H), 1.40-1.79 (m, 9H).
WX-358		466.2	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.54 - 8.64 (m, 2H), 4.90 - 4.94 (m, 1H), 2.81- 2.83 (m, 1H), 0.90-2.21 (m, 14 H).
WX-274		489.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.19 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H), 8.64 (d, J=1.25 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=2.64, 8.66 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 4.71 (br t, J=6.65 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.86 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 1.87-2.05 (m, 2H), 1.75 (br d, J=5.77 Hz, 3H), 1.67 (s, 9H), 1.33-1.57 (m, 5H).

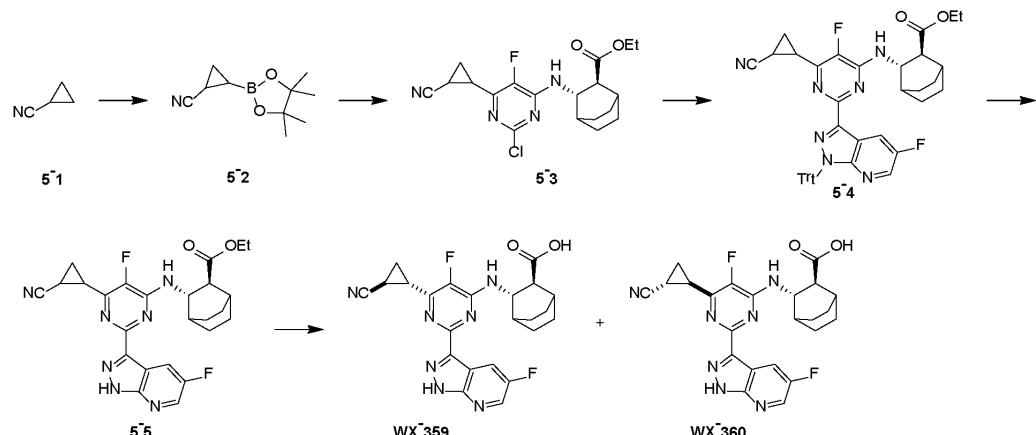
시사언론



[0248]

[0249]

합성 경로:



[0250]

[0251]

단계 1: 화합물 5-2의 합성:

[0252]

실온 조건에서 화합물 5-1(10.30 g, 153.58 mmol) 및 비스(페나콜라토)디보론(30 g, 118.14 mmol)의 테트라하이드로푸란(150 mL) 혼탁액에 비스(1,5-시클로옥타디엔)디메톡시디이리듐(3.13 g, 4.73 mmol) 및 2,9-디메틸-1,10-페난트롤린(984.14 mg, 4.73 mmol)을 첨가하고, 반응액을 질소 보호하에 90 °C로 승온하고 12시간동안 교반한다. 반응액을 여과하고, 여과액 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에 테르:에틸 아세테이트=10:1)를 이용하여 정제하여 화합물 5-2(4.8 g, 수율21%)을 얻는다.

[0253]

단계 2: 화합물 5-3의 합성:

[0254]

실온 조건에서 화합물 1-1(1 g, 5.18 mmol) 및 화합물 5-1(2.06 g, 5.7 mmol)의 테트라하이드로푸란(20.00 mL) 및 물(1 mL)에 1,1'-비스(디-터트-부틸포스핀)페로센 팔라듐 디클로라이드(337.61 mg, 518.00 μmol) 및 무수인산칼륨(3.3 g, 15.54 mmol)을 첨가한다. 반응액을 질소 보호하에 50°C로 승온하고 12시간동안 교반한다. 반응액을 여과하고, 여과액 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 박층크로마토그래피제조판(석유에 테르:에틸 아세테이트=5:1)을 이용하여 정제하여 화합물 5-3(380.00g, 수율17.18%)을 얻는다.

[0255]

단계 3: 화합물 5-4의 합성:

[0256]

실온 조건에서 화합물 5-3(380.00 mg, 967.27 μmol) 및 BB-4(977.70 mg, 1.16 mmol)의 2-메틸 테트라하이드로푸란(5 mL) 및 물(0.5 mL)의 혼탁액에 무수인산칼륨(615.97 mg, 2.90 mmol), 2-디시클로헥실포스핀-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(92.22 mg, 193.45 μmol) 및 트리스(디벤잘아세톤)디팔라듐(88.57 mg, 96.73 μmol)을 첨가한다. 반응액을 질소 보호하에 80°C로 승온하고 12시간동안 교반한다. 반응액에 물(20 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로(30 mL X 3)로 추출하고 유기상을 병합하고 포화식염수(20 mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에 테르:에틸 아세테이트=5:1)를 이용하여 정제하여, 화합물5-4(0.88mg, 수율60%)를 얻는다.

[0257]

단계 4: 화합물 5-5의 합성:

[0258]

실온 조건에서 화합물 5-4(880.00 mg, 1.20 mmol)의 디클로로메탄(10.00 mL) 용액에 트리에틸실릴수소(279.07 mg, 2.40 mmol) 및 트리플루오로아세트산(136.83 mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 1시간동안 교반한다. 반응액을 농축시키고 포화NaHCO3용액을 이용하여 pH=8~9로 조정하고, 에틸 아세테이트(30 mL X 3)로 추출하고, 병합된 유기상을 포화식염수(20 mL)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에 테르:에틸 아세테이트=3:1)를 이용하여 정제하여, 화합물5-5(360.00 mg, 수율57.14%)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃ - d₁) δ 8.39 - 8.55 (m, 2 H), 4.85 - 4.88 (m, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 2 H), 2.95 - 2.97 (m, 1 H), 1.16-2.45 (m, 17 H).

[0259]

단계 5: WX-359, WX-360의 합성:

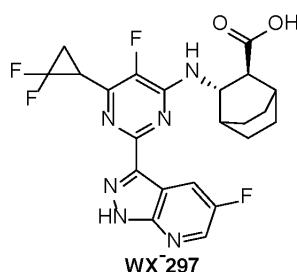
[0260]

실온 조건에서 5-5(180.00 mg, 364.73 μmol)를 테트라하이드로푸란(2.00 mL)에 용해시키고, 칼륨트리메틸실라놀레이트(233.96 mg, 1.82 mmol)를 첨가한다. 첨가한 후, 반응액을 40°C에서 12시간동안 반응시킨다. 반응액을 농축시키고, 얻어진 조생성물을 1N염산 용액으로 pH 5로 조정하고, 제조용 액체크로마토그래피(칼럼 : Boston

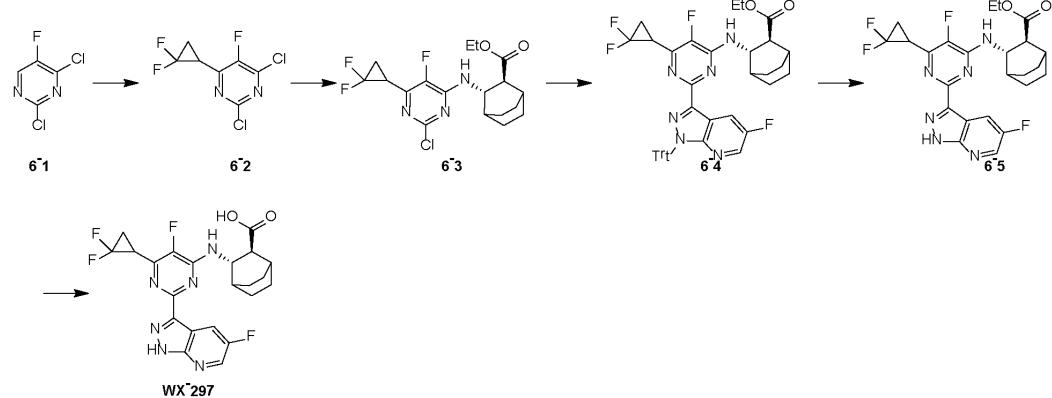
Green ODS 150 * 30 5u; 이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B % : 42%-52%, 8분)를 통해 분리하여 화합물 **WX-359**(30.00 mg, 수율:14.19 %, 보류시간= 0.808분) 및 화합물 **WX-360** (40.00 mg, 수율: 18.93 %, 보류시간=0.814 분)을 얻는다.

화합물 번호	화합물 구조	MS+1	1HNMR
WX-359		466.2	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.47 (s, 2 H), 4.90 - 4.85 (m, 1 H), 2.94 - 2.93 (m, 1 H), 2.81 - 2.79 (m, 1 H), 2.49 - 2.48 (m, 1 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H), 1.86 - 1.49 (m, 11 H).
WX-360		466.2	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.58 - 8.56 (m, 1 H), 8.53 - 8.51 (m, 1 H), 4.94 - 4.93 (m, 1 H), 2.96 - 2.95 (m, 1 H), 2.82 - 2.80 (m, 1 H), 2.49 - 2.48 (m, 1 H), 2.13 - 2.08 (m, 1 H), 1.99 - 1.51 (m, 11 H).

실시예6



합성 경로:



단계 1. 화ップ풀 6-2의 압정.

결론에서 화합물 2,4-니클로도-5-클루오도 피리미딘(1 g, 5.99 mmol)를 아세토나트릴(5.00 mL) 및 물(5.00 mL)에 용해시키고, 질산은(2.03 g, 11.98 mmol), 2,2-디플루오로시클로프로필카르복실산(2.19 g, 17.93 mmol)을 각각 첨가한다. 반응액을 80°C로 승온한 후, 과황산암모늄(2.73 g, 11.98 mmol)의 물(1 mL)용액을 적가하고, 반응액을 80°C에서 밤새 반응시킨 후, 100°C로 가열하고 12시간동안 반응시킨다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하고, 유기층을 물(30mL X3) 및 식염수(30 mL)로 각각 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압동축시킨다. 조생성물을 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸 아세테이트1:0~10:1)을 이용하여 정제하여, 화합물 **6-2**(121mg, 수율8.3%)를 얻는다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.98–3.05 (m, 1 H), 2.47–2.52 (m, 1 H), 1.94–1.98 (m, 1 H).

단계 2: 화합물 6-3의 합성:

화합물 BB-2(147 mg, 0.75 mmol) 및 화합물 6-2(121 mg, 0.49 mmol)를 테트라히드로포탄(3.00mL)에

용해시키고, 디이소프로필에틸아민(193 mg, 1.49 mmol)을 첨가하고, 반응액을 50°C에서 1시간동안 교반한다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시킨다. 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸 아세테이트20:1~10:1)을 이용하여 정제하여, 화합물6-3(132.00mg, 수율65.6%)를 얻는다.

[0270] 단계 3: **화합물 6-4의 합성:**

실온에서 화합물 6-3(130 mg, 0.32 mmol) 및 BB-4(195 g, 0.39 mmol)를 2-메틸 테트라하이드로푸란(5.00 mL) 및 물(1.00 mL)에 용해시키고, 인산칼륨(136.67 mg, 0.64 mmol), 트리스(디벤잘아세톤)디팔라듐(14.7 mg, 16 umol) 및 2-디시클로헥실포스핀-2', 4', 6'-트리이소프로필비페닐(30.69 mg, 64.38 umol)을 첨가하고, 반응액을 80°C에서 2시간동안 반응시킨다. 반응액을 실온으로 냉각시키고 물(30 mL)을 첨가하고, 에틸아세테이트로(10 mL X3)로 추출하고, 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(에틸 아세테이트/석유에테르= 5% - 15%)을 이용하여 정제하여 화합물6-4(150mg, 수율62.4%)를 얻는다. MS (ESI) m/z: 769.4 (M+23⁺).

[0272] 단계 4: **화합물 6-5의 합성:**

실온에서 화합물 6-4(150.00 mg, 200.86 umol)를 디클로로메탄(3.00mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(229.02 mg, 2.01 mmol) 및 트리에틸하이드로실란(116.78 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 밤새 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고, 생성된 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼(에틸 아세테이트/석유에테르=10%-30%)을 이용하여 정제하여 화합물 6-5(50.00 mg, 수율50%)을 얻는다. MS (ESI) m/z: 505.1 (M+H⁺).

[0274] 단계 5: **화합물WX-297의 합성:**

실온에서 화합물 6-5(50.00 mg, 99.11 umol)를 디옥산(2.00 mL) 및 물 (1 mL)에 용해시키고, 수산화 나트륨(19.82 mg, 0.49 mmol)을 첨가한다. 반응액을 80°C에서 1시간동안 반응시킨다. 반응액을 감압농축시키고, 1M HCL를 첨가하여 pH=5로 조정하고, 에틸아세테이트로(10 mL X3)로 추출하고, 유기상을 병합하고 무수황산나트륨으로 건조하고, 감압농축시켜 WX-297 (30mg, 수율60.4%)를 얻는다. ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 8.57-8.67 (m, 1H), 8.53 (d, J=1.76 Hz, 1H), 4.94 (br d, J=6.78 Hz, 2H), 3.04-3.15 (m, 1H), 2.80 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.78-2.06 (m, 7H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.49-1.60 (m, 2H). MS m/z: 477.2 [M+1] +.

[0276] 생물학적 부분

[0277] 인플루엔자 바이러스 세포 변성(CPE) 실험

[0278] 화합물의 반 유효 농도(EC₅₀) 값을 측정하여 인플루엔자 바이러스(IFV)에 대한 화합물의 항바이러스 활성을 평가한다.

[0279] 세포 변성 실험은 화합물의 항바이러스 활성을 반영하기 위해 바이러스에 감염된 세포에 대한 화합물의 보호 효과를 측정하기 위해 널리 사용됩니다.

[0280] 인플루엔자 바이러스 CPE 실험

[0281] MDCK 세포(ATCC, 상품 번호 CCL-34)를 검정색 384-웰 세포 배양 플레이트에 1웰당 2,000-3,000 세포의 밀도로 접종한 후 5%CO₂ 배양기에서 37°C에서 밤새 배양한다. 화합물을 Echo555 비접촉 나노 업그레이드 음파 피랫팅 시스템으로 회석하고 웰에 첨가한다 (3배 회석, 8개의 시험 농도점). 그 다음에 인플루엔자 바이러스 A/Weiss/43(H1N1) 균주(ATCC, 상품 번호VR-96)를 각 웰에 1-2 90% 조직 배양 감염 용량(TCID90)으로 세포 배양 웰에 첨가하고, 배지 중 DMSO의 최종 농도는 0.5 %이다. 바이러스 대조 웰(DMSO 및 바이러스 첨가, 화합물 없음) 및 세포 대조 웰(화합물 및 바이러스 없이 DMSO첨가)을 설치한다. 세포 플레이트를 37°C에서 5 % CO₂ 배양기에서 5일동안 배양한다. 5일 배양 후에 세포 활성 검출 키트 CCK8을 사용하여 세포 활성을 검출한다. 원시 데이터는 화합물의 항바이러스 활성 계산에 사용한다.

[0282] 화합물의 항바이러스 활성은 화합물에 의한 바이러스에 의해 유발된 세포 바이러스 효과의 억제율(%)로 나타낸다. 계산식은 다음과 같다.

$$\% \text{ 억제율} = \left(\frac{\text{샘플 값} - \text{바이러스 대조 평균값}}{\text{세포 대조 평균값} - \text{바이러스 대조 평균값}} \right) \times 100$$

[0283]

[0284] GraphPad Prism소프트웨어를 사용하여 화합물의 억제율에 대해 비선형 피팅 분석을 진행하여 화합물의 EC₅₀ 값을 획득한다. 실험 결과를 표1에 나타낸다.

[0285]

[표1]

화합물	EC ₅₀ (nM)	화합물	EC ₅₀ (nM)
WX-139	0.02	WX-231	0.2
WX-156	0.01	WX-236	0.01
WX-160	0.5	WX-240	0.03
WX-186	0.1	WX-241	0.01
WX-234	0.1	WX-245	4
WX-230	0.1	WX-294	0.1
WX-247	56.6	WX-295	0.013
WX-249	0.009	WX-296	1
WX-254	0.2	WX-298	6.7
WX-258	0.04	WX-352	0.046
WX-260	1.1	WX-261	0.018
WX-263	1.5	WX-264	0.1
WX-275	0.009	WX-265	2.8
WX-276	3.6	WX-269	0.019
WX-278	2.7	WX-271	0.057
WX-279	0.025	WX-280	0.055
WX-281	0.026	WX-216	0.013
WX-283	0.4	WX-297	0.024
WX-284	10	WX-351	0.2
WX-285	32	WX-353	0.039
WX-286	3.7	WX-354	4.4
WX-288	2.3	WX-355	0.04
WX-289	0.1	WX-358	0.6
WX-290	0.041	WX-359	0.09
WX-293	8	WX-360	0.2
		WX-274	0.1

[0286]

[0287] 결과 및 토론: 세포 수준에서 인플루엔자 바이러스 복제 억제 테스트에서 본발명의 화합물은 긍정적인 효과를 나타낸다.

[0288]

실험예 2 : 생체 내 효능 연구

[0289]

인플루엔자 바이러스 A형 H1N1 쥐 감염 모델에서 화합물의 효능 평가

[0290]

마우스에게 인플루엔자 바이러스 A형 H1N1(Virapur 회사, 상품 번호: F1003A)을 경비투여를 통해 감염시키고, 감염 후 36시간 후 화합물을 이용하여 처리시작하는 바 7일동안 연속적으로 하루 2 회 구강투여를 진행한다. 마우스의 체중 변화 및 생존율을 관찰함으로써 이 모델에서 화합물의 항인플루엔자 바이러스 A형 H1N1 효과를 평가 한다.

[0291]

실험을 위해 SPF 수준의 BALB/c 마우스(상하이 Lingchang 생물 기술 유한 회사)를 6-7 주, 암컷을 선택한다. 마

우스는 BSL-2 동물 집에 적어도 3일간 적응시킨 후 실험을 시작한다. 감염된 날을 실험의 0일째로 정한다. 마우스를 펜토바르비탈 나트륨(75 mg / kg, 10 ml / kg)을 복강내 주사하는 것을 통해 마취시키고, 동물이 깊은 마취 상태에 들어간 후, H1N1 A/WSN/33 바이러스를 경비투여를 통해 감염시키고, 감염양은 50ul이다. 1일부터 7일 까지, 시험 화합물 10 mg/kg (투여량 10 ml / kg)을 1 일 2 회 경구 투여한다. 첫 번째 투여 시간은 감염 후 36 시간이다. 마우스 상태를 매일 관찰하고 마우스 체중 및 생존율을 기록한다. 14일째에, 모든 살아남은 동물을 안락사시킨다.

[0292] 동물 생존율 및 체중 감소율은 하기 표와 같이 측정된다. 화합물 WX-231은 9일째에 12.9 %의 보호 동물의 체중 감소율 및 100 %의 생존율을 실현할 수 있으며, 화합물 WX-216은 9일째에 4.8 %의 보호 동물의 체중 감소율 및 100 %의 생존율을 실현할 수 있으며, 화합물 WX-279는 9일째에 28.7 %의 보호 동물의 체중 감소율 및 100 %의 생존율을 실현할 수 있으며, 화합물 WX-290은 9일째에 27.6 %의 보호 동물의 체중 감소율 및 40 %의 생존율을 실현할 수 있으며, 화합물 WX-297은 9일째에 27.3%의 보호 동물의 체중 감소율 및 100 %의 생존율을 실현할 수 있으며, 화합물 WX-351은 9일째에 35.3%의 보호 동물의 체중 감소율 및 100 %의 생존율을 실현할 수 있으며. 실험 결과를 표2에 나타낸다.

[표2]

화합물	체중 감소율 (9일째)	생존율 (%)
WX-231	12.9%	100%
WX-216	4.8%	100%
WX-279	28.7%	100%
WX-290	27.6%	40%
WX-297	27.3%	100%
WX-351	35.3%	20%

[0294]