



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월11일

(11) 등록번호 10-1857337

(24) 등록일자 2018년05월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/10 (2006.01) A61K 31/7064 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07H 19/10 (2013.01)
A61K 31/7064 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7027466

(22) 출원일자(국제) 2014년03월06일

심사청구일자 2015년10월05일

(85) 번역문제출일자 2015년10월05일

(65) 공개번호 10-2015-0132230

(43) 공개일자 2015년11월25일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2014/073004

(87) 국제공개번호 WO 2014/135107

국제공개일자 2014년09월12일

(30) 우선권주장

201310075423.5 2013년03월08일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

WO2008121634 A2*

Journal of Organic Chemistry, Vol. 76, Pages
8311-8319(공개일: 2011. 9. 14.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

난징 산훙 팔마세우티칼 컴퍼니 리미티드

중국, 지양수 프로빈스, 난징, 난징 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨로프먼트 존, (210038) 9 후
이쥬 로드

(72) 발명자

왕, 용

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

자오, 리웬

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인원전

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 신규한 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 플라비비리데 바이러스, 특히 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 신규한 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물, 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 제공한다. 또한, 상기 화합물, 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 이의 결정체를 포함하는 조성물, 및 플라비비리데 바이러스, 특히 C형 간염 바이러스 감염 치료용 화합물 및 조성물의 용도를 제공한다.

(72) 발명자

장, 시안

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

비, 성

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

가오, 이펑

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

첸, 홍안

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

왕, 데중

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

난, 왕

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

장, 캉

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

리, 유신

중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

장, 디

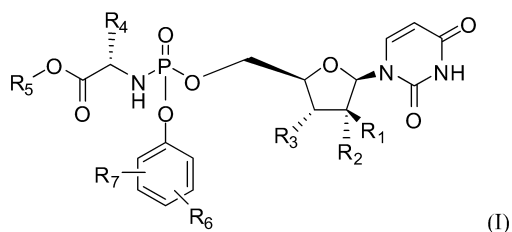
중국 지양수 210038, 난징, 난징 이코노믹 앤드 테
크놀로지컬 디벨로프먼트 존, 9 후이쥬 로드

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 일반식 I의 신규한 뉴클레오사이드 포스포라미데이트 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.



여기서,

- (1) R_1 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- (2) R_2 는 할로젠으로부터 선택되고;
- (3) R_3 은 OH, H, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;
- (4) R_4 는 H, C_{1-6} 알킬 및 할로젠화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- (5) R_5 는 C_{1-6} 알킬 및 할로젠화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- (6) R_6 은 페닐-Y-, 여기서 -Y-는 존재하지 않거나 또는 $-C_{1-6}$ 알킬렌-, $-C_{2-6}$ 알케닐렌-, $-C_{2-6}$ 알키닐렌-, $-C_{2-6}$ 알케닐렌-(CO)- 및 $-C_{2-6}$ 알키닐렌-(CO)-로부터 선택되고, 여기서 페닐은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 페닐, 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 나프틸, 벤조사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고;
- (7) R_7 은 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1 은 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고, R_2 는 F이고, R_3 은 OH 및 H로부터 선택되고, R_4 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, R_5 는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R_6 은 페닐-Y-, 여기서 -Y-는 존재하지 않거나 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-, $-C_{2-4}$ 알케닐렌-, $-C_{2-4}$ 알키닐렌-, $-C_{2-4}$ 알케닐렌-(CO)- 및 $-C_{2-4}$ 알키닐렌-(CO)-로부터 선택되고, 여기서 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 페닐, 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 나프틸, 벤조사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

제3항에 있어서,

R₆은 페닐, 페닐-C₁₋₃알킬렌-, 페닐-C₂₋₃알케닐렌-, 페닐-C₂₋₃알키닐렌-, 페닐-에테닐렌-(CO)- 및 나프틸-에테닐렌-(CO)-로부터 선택되고, 여기서 페닐은 C₁₋₄알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₄알콕시, 시아노, 할로젠화 C₁₋₄알킬, 할로젠화 C₁₋₄알콕시, 및 C₁₋₄알킬NHC(=O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 페닐, 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 나프틸, 벤조사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 5

제4항에 있어서,

R₆은 페닐, 페닐-(CH₂)-, 페닐==-, 페닐==C(O)- 및 페닐≡-로부터 선택되고, 여기서 페닐은 C₁₋₄알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₄알콕시, 시아노, 할로젠화 C₁₋₄알킬, 할로젠화 C₁₋₄알콕시 및 C₁₋₄알킬NHC(=O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 벤조사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하는 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R₆기 "페닐-Y-" 및 산소 원자는 모두 벤젠 고리에 결합되는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R₁은 CH₃, R₂는 F, R₃은 OH, R₄는 CH₃이고 R₅는 이소프로필인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 8

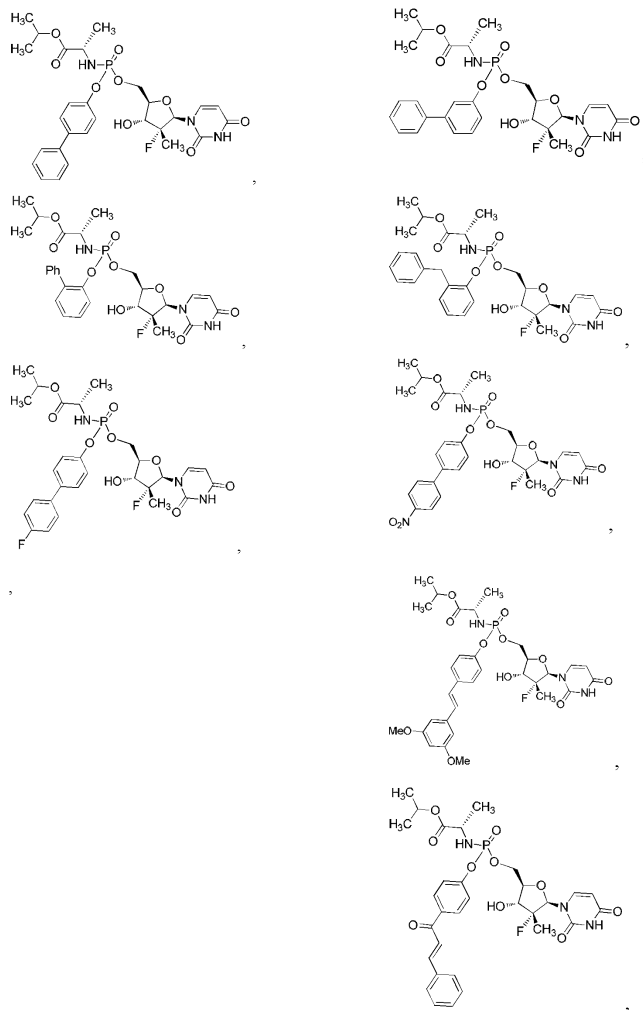
제7항에 있어서,

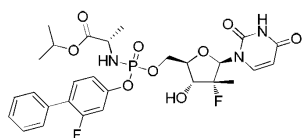
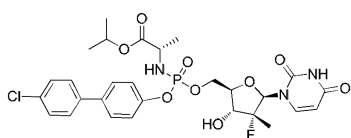
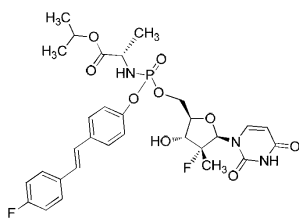
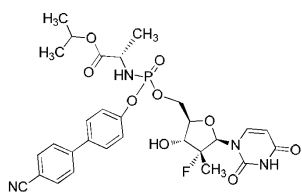
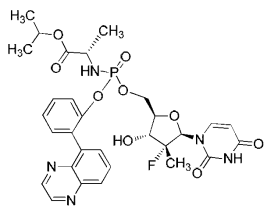
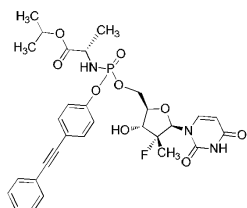
R₆은 페닐 또는 벤질인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.

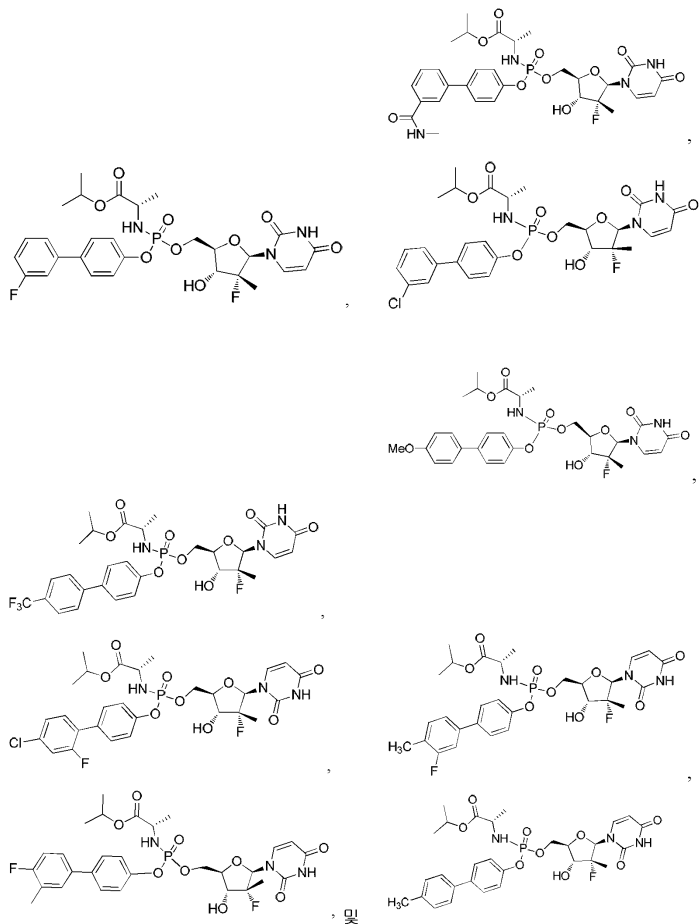
청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화합물은 이하로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물.







청구항 10

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 플라비비리데과(Flaviviridae family) 바이러스 감염의 치료에 사용되는 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

플라비비리데과(Flaviviridae family) 바이러스 감염은 C형 감염 바이러스 감염인, 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 약화학(pharmaceutical chemistry) 분야에 속하며, 특히, 일련의 신규한 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물(nucleoside phosphoramidate compounds), 이 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물을 함유하는

[0001]

조성물, 및 바이러스 감염 질환 치료용 약제(medicament), 특히 바이러스성 간염 치료용 약제로서의 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] C형 간염 바이러스(HCV) 감염은, 전세계적 전염병이며, 세계적으로 2억명 이상의 만성 감염자가 있다. HCV의 만성 감염률은 이집트 15%, 파키스탄 4.8%, 중국 3.2%이며, 이들 국가는 세계의 톱 3에 랭크되어 있다. C형 간염 바이러스 감염의 임상 양상(clinical manifestation)은 염증 등의 가벼운 증상에서 간경변이나 간암 등의 심각한 병에 이르기까지 다양하다. 만성 C형 간염은 몸의 비정상인 면역 응답에 의해 야기될 수 있는, 관절 류머티즘, 건성각 결막염, 편평태선, 사구체신염, 혼합 한냉글로불린혈증, B세포 임파종 및 만발성 피부포르피린증을 포함하는 몇 가지의 간외 증상(extrahepatic manifestation)에 의해 복잡해질 수 있다. 게다가, 복수(腹水), 복부 감염, 상부 소화관 출혈, 간성뇌병증, 간신증후군, 간부전 및 그 밖의 증상 HCV 유발성 간경변 대상부전(cirrhosis decompensation)의 단계 중에 여러 가지의 합병증이 발생할 수 있다.

[0003] HCV는 플라비비리데과 헤파토바이러스속(Flaviviridae family *hepatovirus* genus)에 속하고, 그 유전자 구조는 플라비비리데과, 즉 페스티바이러스속(pestivirus genus) 과 플라비바이러스속(flavivirus genus)에서의 2개의 다른 속(genus)과 유사하다. 현재, HCV 감염 치료의 표준적인 방법은 인터페론 단독, 그리고 인터페론과 리바비린의 병용 요법을 포함한다. 그러나, 50%의 환자만이 이러한 방법에 반응을 보이고, 인터페론은 유행성 감기 유사 증상(flu-like symptoms), 체중 감소, 피로 및 쇠약 등의 심각한 부작용이 있고, 인터페론과 리바비린의 병용 요법은 용혈, 빈혈 및 피로 등을 포함하는 상당한 부작용이 있다.

[0004] 또한, HCV 감염 치료를 위해 개발된 약제(drugs)는 프로테아제 억제제, 티아졸리딘 유도체, 티아졸리딘, 및 N-벤즈아닐리드, 페난트렌퀴논, 헬카제 억제제, 뉴클레오시드 폴리머라제 억제제 및 글리오톡신, 안티센스 포스포로티오에이트 올리고디옥시뉴클레오티드(antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides), IRES 의존적 번역(IRES-dependent translation)의 억제제, 리보자임, 및 뉴클레오시드 유사체 등을 포함한다.

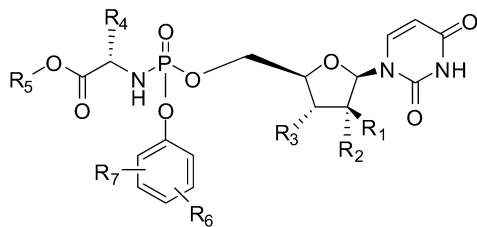
[0005] 현재, 플라비비리데과로부터의 바이러스에 의한 감염 치료, 특히 HCV 감염 치료를 위해 뉴클레오시드 포스페이트 화합물을 사용하는 것은 이 분야에 있어서 중요한 연구 방향이다. WO 2006/065335는 HCV 바이러스를 억제하기 위한 불소화 피롤로(fluorinated pyrrolo) [2,3,d] 피리미딘 뉴클레오시드 화합물을 개시하고 있다. US 2006/0241064는 HCV 등의 플라비비리데과로부터의 바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염을 치료하기 위한 뉴클레오시드 화합물을 개시하고 있다. WO 2008/121634는 포유동물의 바이러스 감염을 치료하기 위한 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물을 개시하고 있다.

[0006] 상기의 개시에도 불구하고, HCV 감염의 치료 및/또는 예방에 효과적인 화합물에 대한 큰 필요성이 여전히 존재하고 있다.

발명의 내용

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명의 목적은 HCV 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 일반식 I의 신규한 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체(crystal)를 제공하는 데에 있다.



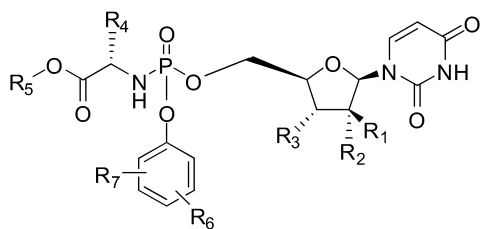
[0009]

[0010] 여기서,

[0011] (1) R₁은 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

[0012] (2) R₂는 할로겐으로부터 선택되고;

- [0013] (3) R_3 은 OH, H, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;
- [0014] (4) R_4 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0015] (5) R_5 는 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0016] (6) R_6 은 이하의 부분(moieties)으로부터 선택되고:
- [0017] a) 페닐- $Y-$, 여기서 Y 는 존재하지 않거나 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{2-6} 알케닐-(CO)-, C_{2-6} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 - $N(C_{1-6}$ 알킬)로부터 선택되고, 페닐은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-6}$ 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 5원자 고리 또는 6원자 고리는 합쳐서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고;
- [0018] b) 헤테로사이클릴- $Y-$, 여기서 Y 는 존재하지 않거나 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{2-6} 알케닐-(CO)-, C_{2-6} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 - $N(C_{1-6}$ 알킬)로부터 선택되고, 헤테로사이클릴은 이에 결합된 Y 와 함께 바이헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-6}$ 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0019] c) C_{1-6} 알킬-O-C(O)- C_{2-6} 알케닐- 및 C_{1-6} 알킬-O-C(O)- C_{2-6} 알케닐-C(O)-, 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-6}$ 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0020] (7) R_7 은 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, NO_2 , CN, C_{1-6} 알킬-NH-CO-, 하이드록시, 모노- C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-S-, C_{2-6} 알케닐-S-, C_{2-6} 알키닐-S-, C_{1-6} 알킬-SO-, C_{2-6} 알케닐-SO-, C_{2-6} 알키닐-SO-, C_{1-6} 알킬-SO₂-, C_{2-6} 알케닐-SO₂-, C_{2-6} 알키닐-SO₂-, C_{1-6} 알킬-OSO₂-, C_{2-6} 알케닐-OSO₂-, C_{2-6} 알키닐-OSO₂-로부터 선택되고; 또는
- [0021] (8) R_6 과 R_7 은 이들에 결합된 벤젠 고리와 함께 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고, 여기서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 페닐, 시아노, C_{1-6} 알킬-O-C(O)- 및 C_{1-6} 알킬-O-C(O)-CH₂-로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된다.
- [0022] 본 발명의 다른 목적은 일반식 I의 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체의 제조 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 일반식 I의 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체 및 약학적으로 허용 가능한 담체(carrier)를 포함하는 조성물, 및 본 발명의 일반식 I의 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체 및 다른 항바이러스제(antiviral drug)를 포함하는 조성물을 제공하는 데에 있다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 일반식 I의 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 사용하여 C형 간염 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법뿐만 아니라, C형 간염 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 약제(medicament)의 제조 시에 본 발명의 일반식 I의 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체의 사용을 제공하는 데에 있다.
- [0025] 상기 목적들을 위하여, 본 발명은 이하의 기술적 해결책을 제공하고 있다.
- [0026] 제1의 양상에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 신규한 뉴클레오시드 포스포라미데이트 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공한다.



(I)

[0027]

[0028]

(1) R_1 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다; 바람직하게는, R_1 은 C_{1-3} 알킬로부터 선택된다; 더욱 바람직하게는 R_1 은 CH_3 이다;

[0029]

(2) R_2 는 할로젠으로부터 선택된다; 바람직하게는, R_2 는 F이다;

[0030]

(3) R_3 은 OH, H, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다; 바람직하게는, R_3 은 OH, H, 메톡시로부터 선택된다; 더욱 바람직하게는, R_3 은 OH이다;

[0031]

(4) R_4 는 H, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다; 바람직하게는, R_4 는 H, C_{1-6} 알킬로부터 선택된다; 더욱 바람직하게는, R_4 는 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다;

[0032]

(5) R_5 는 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다; 바람직하게는, R_5 는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다; 더욱 바람직하게는, R_5 는 C_{1-4} 알킬로부터 선택된다;

[0033]

(6) R_6 은 이하로부터 선택된다;

[0034]

a) 페닐-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{2-6} 알케닐-(CO)-, C_{2-6} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-6} 알킬)로부터 선택되고, 페닐은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, N(C_{1-6} 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬 NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 5원자 고리 또는 6원자 고리는 합쳐서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고;

[0035]

b) 헤테로사이클릴-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{2-6} 알케닐-(CO)-, C_{2-6} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-6} 알킬)로부터 선택되고, 또는 헤테로사이클릴은 이에 결합된 Y와 함께 바이헤테로사이클(biheterocycle)을 형성하고, 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, N(C_{1-6} 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬 NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0036]

c) C_{1-6} 알킬-O-C(O)- C_{2-6} 알케닐- 및 C_{1-6} 알킬-O-C(O)- C_{2-6} 알케닐-C(O)-, 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, N(C_{1-6} 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0037]

바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0038]

a) 페닐-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{2-4} 알케닐-(CO)-, C_{2-4} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-4} 알킬)로부터 선택되고, 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, N(C_{1-4} 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬 NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 5원자 고리 또는 6원자 고리는 합쳐서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고;

[0039]

b) 헤테로사이클릴-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{2-4} 알케닐-(CO)-, C_{2-4} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-4} 알킬)로부터 선택되고, 또는 헤테로사이클릴은 C_{1-4} 알킬, 할로젠,

니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-4}알킬)_2$ 및 $C_{1-4}알킬NHCO$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0040] c) $C_{1-4}알킬-O-C(O)-C_{2-4}알케닐-$ 및 $C_{1-4}알킬-O-OC(O)-C_{2-4}알케닐-C(O)-$, 여기서 $C_{1-4}알킬$ 은 $C_{1-4}알킬$, 할로젠, 니트로, $C_{1-4}알콕시$, 시아노, $C_{2-4}알케닐$, $C_{2-4}알키닐$, $C_{1-4}아실아미노$, 할로젠화 $C_{1-4}알킬$, 할로젠화 $C_{1-4}알콕시$, 아미노, $N(C_{1-4}알킬)_2$ 및 $C_{1-4}알킬NHCO$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0041] 더욱 바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0042] a) 페닐, 페닐- $C_{1-3}알킬-$, 페닐- $C_{2-3}알케닐-$, 페닐- $C_{2-3}알키닐-$, 페닐-O-, 페닐-S-, 페닐-NH-, 페닐- $N(C_{1-3}알킬)-$, 페닐-에테닐-(CO)- 및 나프틸-에테닐-(CO)-, 여기서 페닐은 $C_{1-4}알킬$, 할로젠, 니트로, $C_{1-4}알콕시$, 시아노, $C_{2-4}알케닐$, $C_{2-4}알키닐$, $C_{1-4}아실아미노$, 할로젠화 $C_{1-4}알킬$, 할로젠화 $C_{1-4}알콕시$, 아미노, $N(C_{1-4}알킬)_2$ 및 $C_{1-4}알킬NHCO$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 페닐, 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 나프틸, 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고;

[0043] b) 1H-이미다졸릴-Y-, 1,2,4-트리아졸릴-Y-, 1,2,3-트리아졸릴-Y-, 티아졸릴-Y-, 1,2,3-티아디아졸릴-Y-, 1,2,4-티아디아졸릴-Y-, 1,3,4-티아디아졸릴-Y-, 옥사졸릴-Y-, 1,2,4-옥사디아졸릴-Y-, 1,2,3-옥사디아졸릴-Y-, 1,3,4-옥사디아졸릴-Y-, 피리미디닐-Y-, 피라지닐-Y-, 피리다지닐-Y-, 퀴놀살리닐-Y-, 4H-크로멘-4-온-Y-, 피리딜-Y-, 티에닐-Y-, 티에노[3,2-b]티에닐-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 메틸, 에틸, 에테닐, 에티닐, 에테닐-(CO)-, 에티닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 $-NCH_2-$ 로부터 선택되고, 헤테로사이클릴기의 각각은, $C_{1-4}알킬$, 할로젠, 니트로, $C_{1-4}알콕시$, 시아노, $C_{2-4}알케닐$, $C_{2-4}알키닐$, $C_{1-4}아실아미노$, 할로젠화 $C_{1-4}알킬$, 할로젠화 $C_{1-4}알콕시$, 아미노, $N(C_{1-4}알킬)_2$ 및 $C_{1-4}알킬NHCO$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0044] c) 메틸-OC(O)-, 에틸-OC(O)-, 프로필-OC(O)-, 이소프로필-OC(O)-, 부틸-OC(O)-, 이소부틸-OC(O)-, 및 t-부틸-OC(O)-.

[0045] 더욱 더 바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0046] 더욱 더 바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0047] a) 페닐, 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐, 벤조[b]피롤릴, 페닐-(CH_2)-, 페닐=, 페닐=C(O)- 및 페닐=, 여기서 페닐은 $C_{1-4}알킬$, 할로젠, 니트로, $C_{1-4}알콕시$, 시아노, $C_{2-4}알케닐$, $C_{2-4}알키닐$, $C_{1-4}아실아미노$, 할로젠화 $C_{1-4}알킬$, 할로젠화 $C_{1-4}알콕시$, 아미노, $N(C_{1-4}알킬)_2$ 및 $C_{1-4}알킬NHCO$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0048] b) 1H-이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피리미지닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 4H-크로멘-4-온, 피리딜기, 티에노[3,2-b]티에닐, 1H-이미다졸릴(CH_2)-, 1,2,4-트리아졸릴-(CH_2)-, 1,2,3-트리아졸릴-(CH_2)-, 티아졸릴-(CH_2)-, 1,2,3-티아디아졸릴-(CH_2)-, 1,2,4-티아디아졸릴-(CH_2)-, 1,3,4-티아디아졸릴-(CH_2)-, 옥사졸릴-(CH_2)-, 1,2,4-옥사디아졸릴-(CH_2)-, 1,2,3-옥사디아졸릴-(CH_2)-, 1,3,4-옥사디아졸릴-(CH_2)-, 피리미디닐-(CH_2)-, 피라지닐-(CH_2)-, 피리다지닐-(CH_2)-, 퀴놀살리닐-(CH_2)-, 4H-크로멘-4-온-(CH_2)-, 피리딜-(CH_2)-, 티에노[3,2-b]티에닐-(CH_2)-, 1H-이미다졸릴=, 1,2,4-트리아졸릴=, 1,2,3-트리아졸릴=, 티아졸릴=, 1,2,3-티아디아졸릴=, 1,2,4-티아디아졸릴=, 1,3,4-티아디아졸릴=, 옥사졸릴=, 1,2,4-옥사디아졸릴=, 1,2,3-옥사디아졸릴=, 1,3,4-옥사디아졸릴=, 피리미디닐=, 피라지닐=, 피리다지닐=, 퀴놀살리닐=, 4H-크로멘-4-온=, 피리딜= 및 티에노[3,2-b]티에닐=, 여기서 헤테로사이클릴기의 각각은 $C_{1-4}알킬$, 할로젠, 니트로, $C_{1-4}알콕시$, 시아노, $C_{2-4}알케닐$, $C_{2-4}알키닐$, $C_{1-4}아실아미노$, 할로젠화 $C_{1-4}알킬$, 할로젠화 $C_{1-4}알콕$

시, 아미노, $N(C_{1-4}\text{알킬})_2$ 및 $C_{1-4}\text{알킬NHCO}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0049] c) 메틸- $OC(O)-$ —; 및

[0050] (7) R_7 은 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, NO_2 , CN, C_{1-6} 알킬-NH-CO-, 하이드록시, 모노- C_{1-6} 알킬아미노, 디- C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬-S-, C_{2-6} 알케닐-S-, C_{2-6} 알키닐-S-, C_{1-6} 알킬-SO-, C_{2-6} 알케닐-SO-, C_{2-6} 알키닐-SO-, C_{1-6} 알킬-OSO₂-, C_{2-6} 알케닐-OSO₂-, C_{2-6} 알키닐-OSO₂-로부터 선택되고; 바람직하게는, R_7 은 H, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, NO_2 , CN, C_{1-6} 알킬-NH-CO-로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, R_7 은 H, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, NO_2 , CN, C_{1-4} 알킬-NH-CO-로부터 선택되고; 또는

[0051] (8) R_6 과 R_7 은 이들이 결합된 벤젠 고리와 함께 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고, 여기서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리는 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 페닐, 시아노, C_{1-6} 알킬-O-C(O)-, C_{1-6} 알킬-O-C(O)-CH₂-로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 바람직하게는, R_6 과 R_7 은 이들이 결합된 벤젠 고리와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 2,3-디하이드로-1H-인덴, 인돌, 벤조푸란, 퀴놀살린, 4H-크로멘-4-온, 벤조[d]이속사졸, 벤조[d]옥사졸, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸, 벤조[b]티오펜, 벤조디하이드로피란-4-온을 형성하고, 이들 축합 고리의 각각은, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 페닐, 시아노, C_{1-6} 알킬-O-C(O)- 및 C_{1-6} 알킬-O-C(O)-CH₂-로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0052] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하며, 여기서 R_1 은 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고; R_2 는 F이고; R_3 은 OH, H 또는 메톡시이고; R_4 는 H, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이고; R_5 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 t-부틸이고; R_6 은 페닐-Y- 또는 헤테로사이클릴-Y-이고, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐, C_{2-3} 알케닐-(CO)-, C_{2-3} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-3} 알킬)로부터 선택되고, 페닐 또는 헤테로사이클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-3} 알콕시, 시아노, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐, C_{1-3} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-3} 알킬, 할로젠화 C_{1-3} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-3}\text{알킬})_2$ 및 $C_{1-3}\text{알킬NHCO}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 5원자 고리 또는 6원자 고리는 합쳐서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성한다.

[0053] 놀랍게도, 본 발명의 발명자들은, R_6 기와 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대해 파라- 또는 메타- 위치에 있고, 특히 R_6 이 페닐-Y- 및 헤테로사이클릴-Y-로부터 선택되는 경우, 일반식 I의 화합물은 매우 뛰어난 항-HCV 활성(anti-HCV activity)을 갖는다. 기존의 이론에 구속되는 것을 원하는 것은 아니지만, 본 발명의 발명자들은, 일반식 I의 화합물은 페닐-Y- 및 페닐-Y- 또는 헤테로사이클릴-Y-로부터 특별히 선택되는 R_6 기가 페닐-Y-페닐-O 또는 헤테로사이클릴-Y-페닐-O-의 구조에서 벤젠 고리에 결합된 -O-기에 파라 또는 메타 중 어느 하나에 위치되어, 뛰어난 항-HCV 활성을 나타낸다고 믿고 있다.

[0054] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서, R_1 은 메틸 또는 에틸이고; R_2 는 F이고; R_3 은 OH 또는 H이고; R_4 는 H, 메틸 또는 에틸이고; R_5 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이고; R_6 은 페닐-Y-이고, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐, C_{2-3} 알케닐-(CO)- 및 C_{2-3} 알키닐-(CO)-로부터 선택되고, 페닐은 C_{1-3} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-3} 알콕시, 시아노, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐, C_{1-3} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-3} 알킬, 할로젠화 C_{1-3} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-3}\text{알킬})_2$ 및 $C_{1-3}\text{알킬NHCO}$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 벤조옥사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고, R_6 기 "페닐-Y-" 및 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.

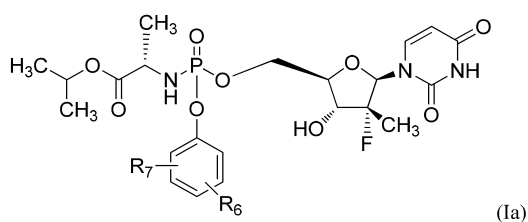
[0055] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서, R₁은 메틸이고; R₂는 F이고; R₃은 OH이고; R₄는 H, 메틸 또는 에틸이고; R₅는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이고; R₆은 페닐-Y-이고, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₃알킬, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₂₋₃알케닐-(CO)- 및 C₂₋₃알키닐-(CO)-로부터 선택되고, 페닐은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 할로젠화 C₁₋₃알킬, 할로젠화 C₁₋₃알콕시, 시아노, C₂₋₃알케닐기, C₂₋₃알키닐, C₁₋₃아실아미노, 아미노 및 C₁₋₃알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고, R₆기 "페닐-Y-" 및 산소기는, 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.

[0056] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R₁은 메틸이고; R₂는 F이고; R₃은 OH이고; R₄는 H 또는 메틸이고; R₅는 이소프로필이고; R₆은 페닐-Y-이고, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₃알킬, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₂₋₃알케닐-(CO)- 및 C₂₋₃알키닐-(CO)-로부터 선택되고, 페닐은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 할로젠화 C₁₋₃알킬, 할로젠화 C₁₋₃알콕시, 시아노 및 C₁₋₃알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고, 여기서 R₆기 "페닐-Y-" 및 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.

[0057] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R₆은 페닐 또는 벤질이고, 바람직하게는 페닐 또는 벤질과 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.

[0058] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I의 화합물 또는 그 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R₆은 헤테로사이클릴-Y-이고, 헤테로사이클릴은 또한 푸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 디옥사디아졸릴, 피라닐, 티오피라닐, 피페리디닐, 트리아지닐, 옥사지닐 등일 수 있다.

[0059] 일부 실시형태에 있어서, 더욱 바람직하게는, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고,



[0060]

[0061] 여기서,

[0062] (1) R₆은 이하로부터 선택되고:

[0063] a) 페닐-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₂₋₆알케닐-(CO)-, C₂₋₆알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C₁₋₆알킬)로부터 선택되고, 페닐은 C₁₋₆알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₆알콕시, 시아노, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆아실아미노, 할로젠화 C₁₋₆알킬, 할로젠화 C₁₋₆알콕시, 아미노, N(C₁₋₆알킬)₂ 및 C₁₋₆알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 5원자 고리 또는 6원자 고리는 합쳐서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고;

[0064] b) 헤테로사이클릴-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₂₋₆알케닐-(CO)-, C₂₋₆알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C₁₋₆알킬)로부터 선택되고, 또는 헤테로사이클릴은 이에 결합된 Y와 함께 바이헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클릴은 C₁₋₆알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₆알콕시, 시아노, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆아실아미노, 할로젠화 C₁₋₆알킬, 할로젠화 C₁₋₆알콕시, 아미노, N(C₁₋₆알킬)₂ 및 C₁₋₆알킬NHCO로부터 선택

되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 및

[0065] c) C_{1-6} 알킬-O-C(O)- C_{2-6} 알케닐- 및 C_{1-6} 알킬-O-C(O)- C_{2-6} 알케닐-C(O)-, 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-6}$ 알킬)₂ 및 C_{1-6} 알킬NHC(O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0066] 바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0067] a) 페닐-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{2-4} 알케닐-(CO)-, C_{2-4} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-4} 알킬)로부터 선택되고, 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬NHC(O)로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 5원자 고리 또는 6원자 고리는 합쳐서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고;

[0068] b) 헤테로사이클릴-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{2-4} 알케닐-(CO)-, C_{2-4} 알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C_{1-4} 알킬)로부터 선택되고, 또는 헤테로사이클릴은 이에 결합된 Y와 함께 바 이헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클릴은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬NHC(O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 및

[0069] c) C_{1-4} 알킬-O-C(O)- C_{2-4} 알케닐- 및 C_{1-4} 알킬-O-C(O)- C_{2-4} 알케닐-C(O)-, 여기서 C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬NHC(O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0070] 더욱 바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0071] a) 페닐, 페닐- C_{1-3} 알킬-, 페닐- C_{2-3} 알케닐-, 페닐- C_{2-3} 알키닐, 페-O-, 페닐-S-, 페닐-NH-, 페닐-N(C_{1-3} 알킬)-, 페닐-에테닐-(CO)- 및 나프틸-에테닐-(CO)-, 여기서 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬NHC(O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 페닐, 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 합쳐서 나프틸, 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고;

[0072] b) 1H-이미다졸릴-Y-, 1,2,4-트리아졸릴-Y-, 1,2,3-트리아졸릴-Y-, 티아졸릴-Y-, 1,2,3-티아디아졸릴-Y-, 1,2,4-티아디아졸릴-Y-, 1,3,4-티아디아졸릴-Y-, 옥사졸릴-Y-, 1,2,4-옥사디아졸릴-Y-, 1,2,3-옥사디아졸릴-Y-, 1,3,4-옥사디아졸릴-Y-, 피리미디닐-Y-, 피라지닐-Y-, 피리다지닐-Y-, 퀴녹살리닐-Y-, 4H-크로멘-4-온-Y-, 피리딘-Y-, 티에닐-Y-, 티에노[3,2-b]티에닐-Y-, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, 에테닐, 에티닐, 에테닐-(CO)-, 에티닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -NCH₂-로부터 선택되고, 헤테로사이클릴기의 각각은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 할로젠화 C_{1-4} 알콕시, 아미노, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬NHC(O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 및

[0073] c) 메틸-OC(O)-, 에틸-OC(O)-, 프로필-OC(O)-, 이소프로필-OC(O)-, 부틸-OC(O)-, 이소부틸-OC(O)-, 및 t-부틸-OC(O)-;

[0074] 및 t-부틸-OC(O)-;

[0075] 더욱 더 바람직하게는, R_6 은 이하로부터 선택된다:

[0076] a) 페닐, 페닐-(CH₂)-, 페닐=, 페닐=C(O)- 및 페닐=, 여기서 페닐은 C_{1-4} 알킬, 할로젠, 니트로, C_{1-4} 알콕시, 시아노, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 아실아미노, 할로젠화 C_{1-4} 알킬, 아미노, $N(C_{1-4}$ 알킬)₂ 및 C_{1-4} 알킬NHC(O)로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택

되는 기는 합쳐서 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고;

[0077]

b) 1H-이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피리미지닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 4H-크로멘-4-온, 티에노[3,2-b]티에닐, 1H-이미다졸릴-(CH₂)-, 1,2,4-트리아졸릴-(CH₂)-, 1,2,3-트리아졸릴-(CH₂)-, 티아졸릴-(CH₂)-, 1,2,3-티아디아졸릴-(CH₂)-, 1,2,4-티아디아졸릴-(CH₂)-, 1,3,4-티아디아졸릴-(CH₂)-, 옥사졸릴-(CH₂)-, 1,2,4-옥사디아졸릴-(CH₂)-, 1,2,3-옥사디아졸릴-(CH₂)-, 1,3,4-옥사디아졸릴-(CH₂)-, 피리미디닐-(CH₂)-, 피라지닐-(CH₂)-, 피리다지닐-(CH₂)-, 퀴놀살리닐-(CH₂)-, 4H-크로멘-4-온-(CH₂)-, 피리딜-(CH₂)-, 티에노[3,2-b]티에닐-(CH₂)-, 1H-이미다졸릴=, 1,2,4-트리아졸릴=, 1,2,3-트리아졸릴=, 티아졸릴=, 1,2,3-티아디아졸릴=, 1,2,4-티아디아졸릴=, 1,3,4-티아디아졸릴=, 옥사졸릴=, 1,2,4-옥사디아졸릴=, 1,2,3-옥사디아졸릴=, 1,3,4-옥사디아졸릴=, 피리미디닐=, 피라지닐=, 피리다지닐=, 퀴놀살리닐=, 4H-크로멘-4-온=, 피리딜=, 티에노[3,2-b]티에닐=, 1H-이미다졸릴=, 1,2,4-트리아졸릴=, 1,2,3-트리아졸릴=, 티아졸릴=, 1,2,3-티아디아졸릴=, 1,2,4-티아디아졸릴=, 1,3,4-티아디아졸릴=, 옥사졸릴=, 1,2,4-옥사디아졸릴=, 1,2,3-옥사디아졸릴=, 1,3,4-옥사디아졸릴=, 피리미디닐=, 피라지닐=, 피리다지닐=, 퀴놀살리닐=, 4H-크로멘-4-온=, 피리딜=, 및 티에노[3,2-b]티에닐=, 여기서 헤테로사이클릴기의 각각은 C₁₋₄알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₄알콕시, 시아노, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₁₋₄아실아미노, 할로겐화 C₁₋₄알킬, 할로겐화 C₁₋₄알콕시, 아미노, N(C₁₋₄알킬)₂ 및 C₁₋₄알킬NHCO로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고; 및

[0078]

c) 메틸-OC(O)-; 및

[0079]

(2) R₇은 H, 할로젠, C₁₋₆알킬, 할로겐화 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로겐화 C₁₋₆알콕시, NO₂, CN, 및 C₁₋₆알킬-NH-CO-로부터 선택되고; 바람직하게는, R₇은 H, 할로젠, C₁₋₄알킬, 할로겐화 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 할로겐화 C₁₋₄알콕시, NO₂, CN, 및 C₁₋₄알킬-NH-CO-로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는, R₇은 H, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 플루오로에톡시, 디플루오로에톡시, 트리플루오로에톡시, NO₂, CN, 및 C₁₋₄알킬-NH-CO-로부터 선택되고; 또는

[0080]

(3) R₆과 R₇은 이들이 결합된 벤젠 고리와 함께 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성하고, 여기서 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리는 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로겐화 C₁₋₆알킬, 할로겐화 C₁₋₆알콕시, 페닐, 시아노, C₁₋₆알킬-O-C(O)-, C₁₋₆알킬-O-C(O)-CH₂-로부터 선택되는 적어도 하나의 기에 의해 임의로 치환되고; 바람직하게는, R₆과 R₇은 이들이 결합된 벤젠 고리와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 2,3-디하이드로-1H-인덴, 인돌, 벤조푸란, 퀴놀살린, 4H-크로멘-4-온, 벤조[d]이소사졸, 벤조[d]옥사졸, 벤조[C][1,2,5]티아디아졸, 벤조[b]티오펜, 벤조디하이드로피란-4-온을 형성하고, 여기서 이들 축합 고리의 각각은 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로겐화 C₁₋₆알킬, 할로겐화 C₁₋₆알콕시, 페닐, 시아노, C₁₋₆알킬-O-C(O)-, C₁₋₆알킬-O-C(O)-CH₂-로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0081]

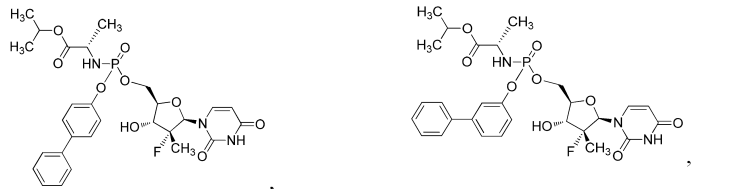
바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 제공하고, 여기서 R₆은 페닐-Y- 또는 헤테로사이클릴-Y-이고, Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₃알킬, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₂₋₃알케닐-(CO)-, C₂₋₃알키닐-(CO)-, O, S, 아미노 및 -N(C₁₋₃알킬)로부터 선택되고, 페닐 또는 헤테로사이클릴은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 시아노, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₁₋₃아실아미노, 할로겐화 C₁₋₃알킬, 할로겐화 C₁₋₃알콕시, 아미노, NH(C₁₋₃알킬), N(C₁₋₃알킬)₂ 및 C₁₋₃알킬NHCO로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐은 5원자 고리 또는 6원자 고리와 함께 벤조 5원자 고리 또는 벤조 6원자 고리를 형성한다. 바람직하게는, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 제공하고, 여기서 R₆이 "페닐-Y-" 또는 "헤테로사이클릴-Y-" 및 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.

- [0082] 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 제공하고, 여기서 R_6 은 1H-이미다졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 옥사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피리미지닐, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 4H-크로멘-4-온, 티에노[3,2-b]티에닐, 1H-이미다졸릴-(CH₂)-, 1,2,4-트리아졸릴-(CH₂)-, 1,2,3-트리아졸릴-(CH₂)-, 티아졸릴-(CH₂)-, 1,2,3-티아디아졸릴-(CH₂)-, 1,2,4-티아디아졸릴-(CH₂)-, 1,3,4-티아디아졸릴-(CH₂)-, 옥사졸릴-(CH₂)-, 1,2,4-옥사디아졸릴-(CH₂)-, 1,2,3-옥사디아졸릴-(CH₂)-, 1,3,4-옥사디아졸릴-(CH₂)-, 피리미디닐-(CH₂)-, 피라지닐-(CH₂)-, 피리다지닐-(CH₂)-, 퀴놀살리닐-(CH₂)-, 4H-크로멘-4-온-(CH₂)-, 피리딜-(CH₂)-, 티에노[3,2-b]티에닐-(CH₂)-, 1H-이미다졸릴=, 1,2,4-트리아졸릴=, 1,2,3-트리아졸릴=, 티아졸릴=, 1,2,3-티아디아졸릴=, 1,2,4-티아디아졸릴=, 1,3,4-티아디아졸릴=, 옥사졸릴=, 1,2,4-옥사디아졸릴=, 1,2,3-옥사디아졸릴=, 1,3,4-옥사디아졸릴=, 피리미디닐=, 피라지닐=, 피리다지닐=, 퀴놀살리닐=, 4H-크로멘-4-온=, 피리딜=, 티에노[3,2-b]티에닐=, 1H-이미다졸릴≡, 1,2,4-트리아졸릴≡, 1,2,3-트리아졸릴≡, 티아졸릴≡, 1,2,3-티아디아졸릴≡, 1,2,4-티아디아졸릴≡, 1,3,4-티아디아졸릴≡, 옥사졸릴≡, 1,2,4-옥사디아졸릴≡, 1,2,3-옥사디아졸릴≡, 1,3,4-옥사디아졸릴≡, 피리미디닐≡, 피라지닐≡, 피리다지닐≡, 퀴놀살리닐≡, 4H-크로멘-4-온≡, 피리딜≡,
- [0083] 또는 티에노[3,2-b]티에닐≡, 여기서 이들 헤테로사이클릴기의 각각은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 시아노, 할로젠화 C₁₋₃알킬, 할로젠화 C₁₋₃알콕시, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₁₋₃아실아미노, 아미노, NH(C₁₋₃알킬), N(C₁₋₃알킬)₂ 및 C₁₋₄알킬NHCO로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 헤테로사이클릴과 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.
- [0084] 더욱 더 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 그 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R_6 은 페닐-Y-이고, 여기서 Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₃알킬, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₂₋₃알케닐-(CO)- 및 C₂₋₃알키닐-(CO)-로부터 선택되고, 페닐은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 시아노, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₁₋₃아실아미노, 할로젠화 C₁₋₃알킬, 할로젠화 C₁₋₃알콕시, 아미노, NH(C₁₋₃알킬), N(C₁₋₃알킬)₂ 및 C₁₋₃알킬NHCO로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고, R_6 기 및 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.
- [0085] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 제공하고, 여기서 R_6 은 페닐-Y-이고, Y는 존재하지 않거나 또는 Y는 C₁₋₃알킬, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₂₋₃알케닐-(CO)- 및 C₂₋₃알키닐-(CO)-로부터 선택되고, 페닐은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 시아노, C₂₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, 할로젠화 C₁₋₃알킬, 할로젠화 C₁₋₃알콕시, C₁₋₃아실아미노, 아미노 및 C₁₋₃알킬NHCO로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택된 기는 합쳐서 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고, R_6 기와 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.
- [0086] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 그 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R_6 은 페닐-Y-이고, Y는 존재하지 않거나 또는 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알케닐, C₂₋₃알키닐, C₂₋₃알케닐-(CO)- 및 C₂₋₃알키닐-(CO)-로부터 선택되고, 페닐은 C₁₋₃알킬, 할로젠, 니트로, C₁₋₃알콕시, 시아노, 할로젠화 C₁₋₃알킬, 할로젠화 C₁₋₃알콕시 및 C₁₋₃알킬NHCO로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고, 또는 페닐과 옥사졸릴, 피라지닐 및 피롤릴로부터 선택되는 기는 함께 벤족사졸릴, 벤조[b]피라지닐 또는 벤조[b]피롤릴을 형성하고, R_6 기 및 산소기는 모두 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.
- [0087] 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 그 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R_6 은 페닐- 또는 벤질-(즉, 페닐-CH₂-)이고, 바람직하게는 페닐 또는 벤질 및 산

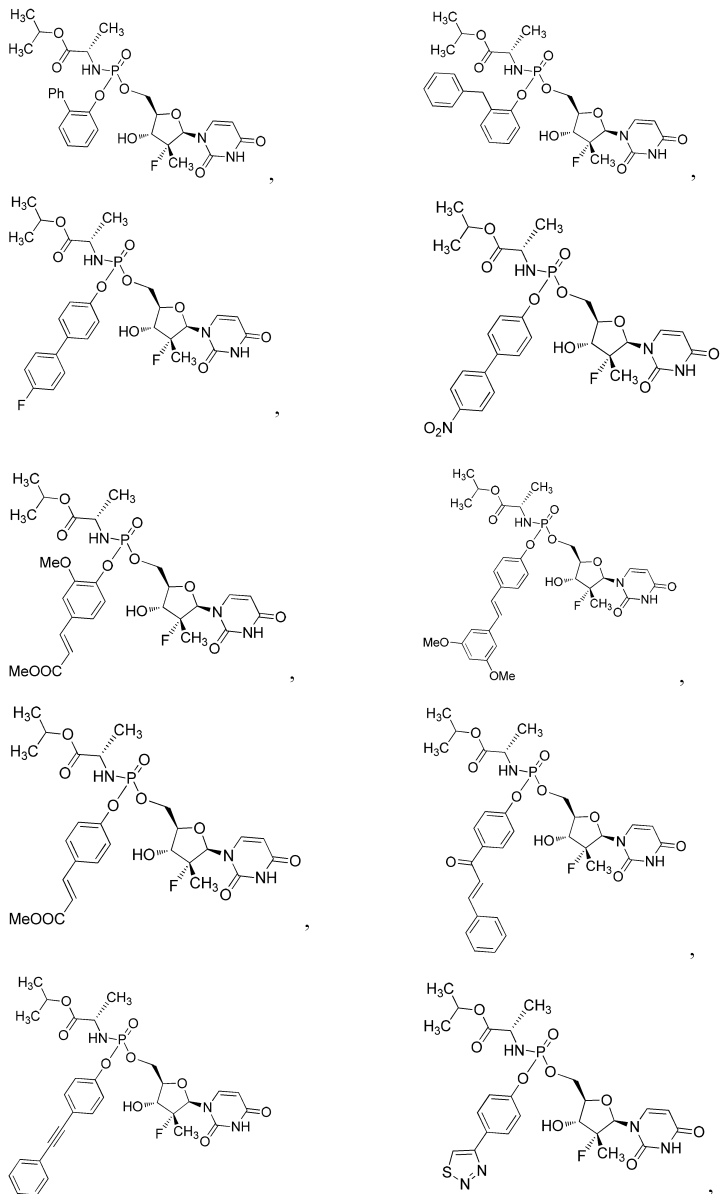
소기는 모두 벤질 벤젠 고리에 결합되어 있는 것으로, 서로에 대하여 파라- 또는 메타- 위치에 있다.

[0088] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 Ia의 화합물 또는 그 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 제공하고, 여기서 R_6 은 헤테로사이클릴-Y-이고, 헤테로사이클릴은 또한 푸릴, 피롤릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 디옥사디아졸릴, 피라닐, 티오피라닐, 피페리디닐, 트리아지닐, 옥사지닐 등일 수 있다.

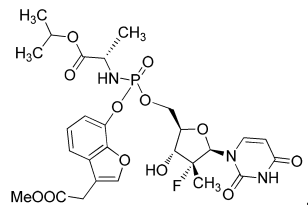
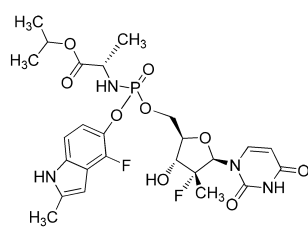
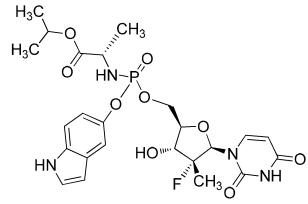
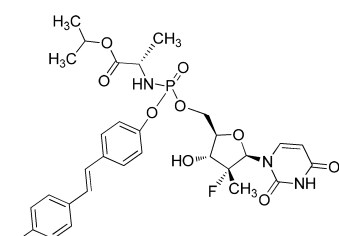
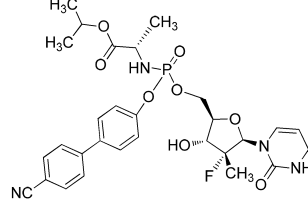
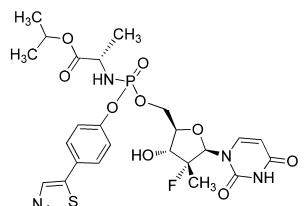
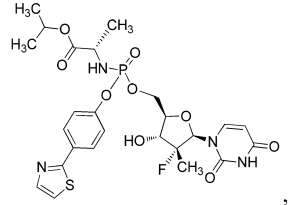
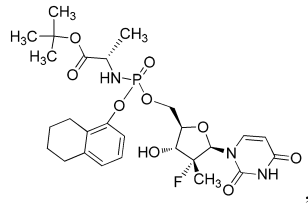
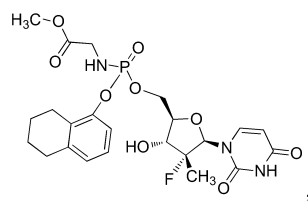
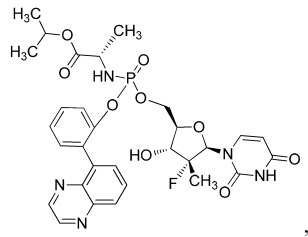
[0089] 본 발명은 하기의 특정 화합물을 제공한다:



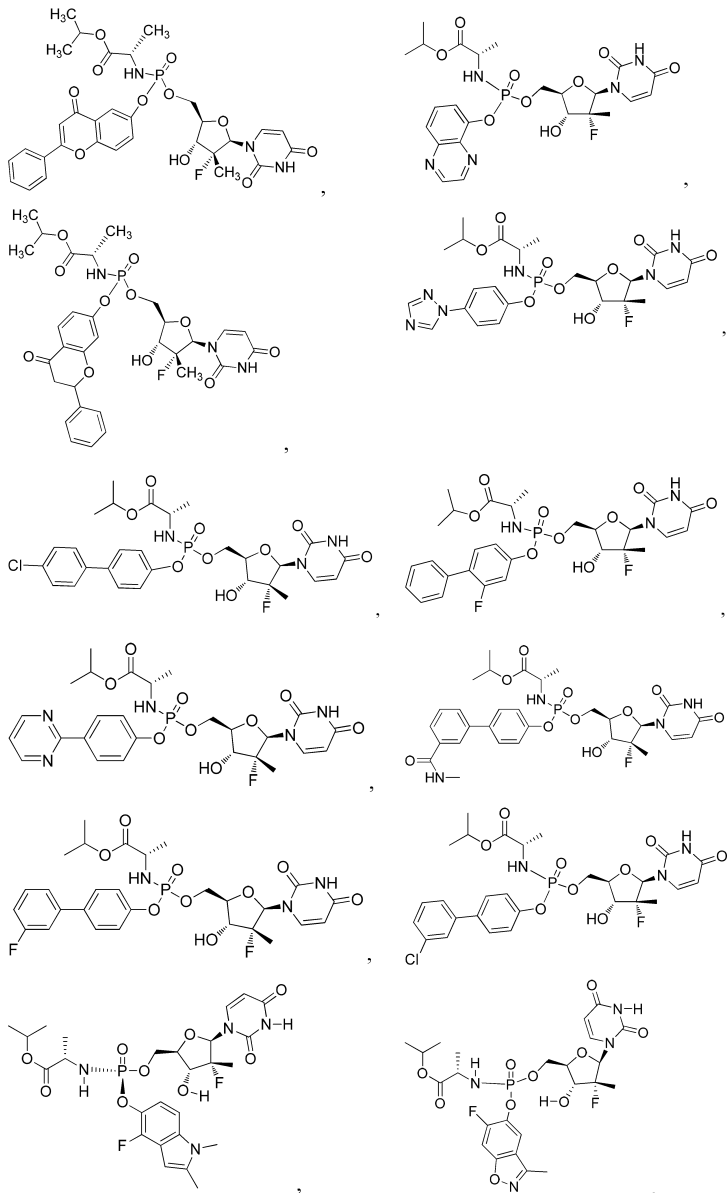
[0090]



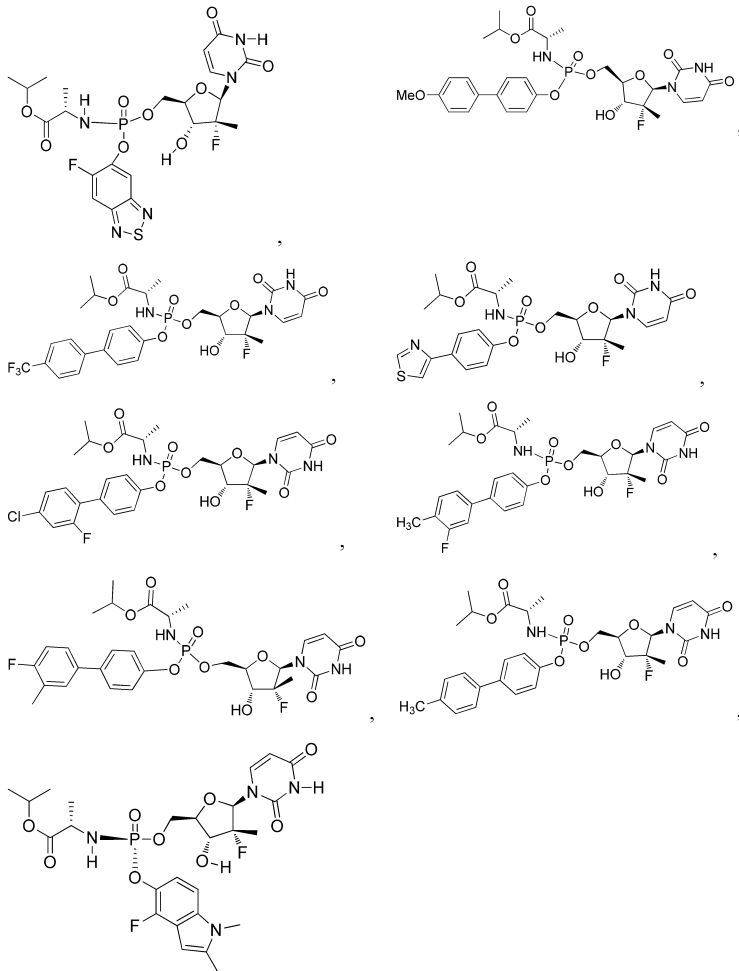
[0091]



[0092]



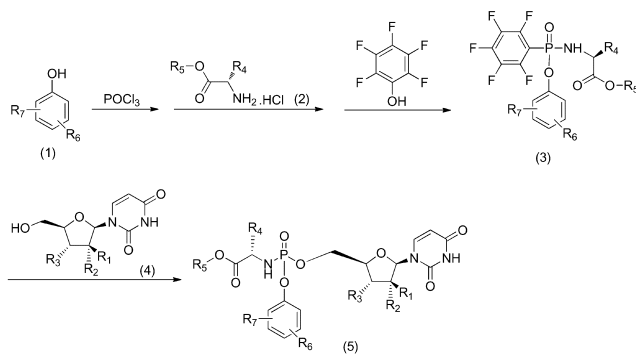
[0093]



[0094]

[0095]

다른 양상에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 일반식 I 또는 Ia의 화합물의 제조방법으로서, 이하의 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다.



합성 설계

[0096]

[0097]

a) 화합물(1)과 옥시염화인(phosphorus oxychloride)을 알킨 조건하에서 반응시키고, 이어서 화합물(2)를 첨가하고, 그 다음으로 펜타플루오로페놀을 첨가하여 화합물(3)을 얻는 단계;b) 화합물(3)과 화합물(4)를 저온에서 반응시켜, 대상이 되는 화합물(5)을 제공하는 단계.

[0098]

여기서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 상기 일반식 I에 정의된 것과 동일하다.

[0099]

제3의 양상에 있어서, 본 발명은 본 발명에 따른 일반식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 포함하는 약학적 조성물(pharmaceutical composition)을 제공한다.

- [0100] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명은 일반식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체, 및 이하의 것 중 하나 이상에서 선택되는 추가의 항-HCV 치료제(therapeutic agents)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다: HCV NS3 프로테아제 억제제, HCV NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라제 억제제, 뉴클레오시드 유사체, 인터페론 α , 페그인터페론(pegylated interferon), 리바비린(ribavirin), 레보비린(levovirin), 비라미딘(viramidine), TLR7 아고니스트, TLR9 아고니스트, 시클로필린 억제제, α -글루코시다아제 억제제, NS5A 억제제 및 NS3 헬리카제 억제제.
- [0101] 경구 또는 비경구 투여에 적합한 약제학적 제형물(pharmaceutical formulation)은, 본 발명의 식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제(excipient)와 혼합하여 제형화될 수 있다. 투여 방법은 피내(intradermal), 근육내(intramuscular), 복강내(intraperitoneal), 정맥내(intravenous), 피하(subcutaneous), 비강내(intranasal) 및 경구 경로(oral routes)를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 제형물은 임의의 경로에 의해, 예를 들면, 인퓨전 주사(infusion injection) 또는 볼루스 주사(bolus injection)에 의해, 또는 표피 혹은 점막피부(예를 들면, 경구 또는 직장점막 등) 흡수를 통하여 투여되어도 된다. 이 투여는 체계적 또는 국소적이어도 된다. 경구투여를 위한 제형물의 예로는, 고체 또는 액체의 제형(dosage form, 劑型), 특히 정제(tablets), 환제(pills), 과립제, 분말제, 캡슐제, 시럽제, 유제(emulsions), 현탁제 등을 들 수 있다. 이 제형물은 당해 분야에서 잘 알려진 방법들에 의해 제조될 수도 있고, 약제학적 제형물의 분야에서 통상의 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수도 있다.
- [0102] 제4의 양상에 있어서, 본 발명은 일반식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체 또는 본 발명의 약학적 조성물을 사용하여 바이러스에 감염된 대상물(subject)을 플라비바이러스과로 치료하는 방법으로서, 일반식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체를 포함하는 약학적 조성물을 상기 대상물 내의 상기 바이러스의 바이러스 부하(viral load)를 효과적으로 경감하는 양으로 상기 대상물에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 혹은 결정체 또는 이의 약학적 조성물을 필요 시에 대상물에 투여하는 단계를 포함하는 RNA 바이러스 감염, 예를 들면 플라비바이러스과 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 결정체 또는 약학적 조성물의 치료 유효량으로 상기 바이러스와 접촉시키는 단계를 포함하는, RNA 바이러스 감염, 예를 들면 플라비바이러스과 바이러스 감염의 억제 방법을 제공한다.
- [0103] 「플라비바이러스」는, 플라비바이러스, 페스티바이러스 및 C형 간염 바이러스와 같이, 사람 또는 일반 동물(non-human animal)을 감염시키는 바이러스들을 포함하여, 플라비바이러스과의 임의의 바이러스를 의미한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 특히 HCV 감염의 치료 또는 예방 치료를 위해 사용되어도 된다.
- [0104] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 바이러스 감염 질병, 특히 플라비바이러스과 바이러스 감염 질병의 예방 또는 치료를 위해 본 발명의 일반식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 사용할 뿐만 아니라, 바이러스 감염 질병, 특히 HCV 바이러스 감염 등의 HCV 감염 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제 제조시에 본 발명의 일반식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물 또는 결정체를 사용하는 것을 제공한다. 이러한 질병의 예로는, 급성간염 C, 만성간염 C, 및 간염 C와 간염 B 또는 간염 D의 혼합감염을 들 수 있다.
- [0105] 정의(Definition)
- [0106] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 일반적으로 당해 분야의 숙련자에 의해 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다.
- [0107] "입체이성질체"란, 시스와 트랜스 이성질체, 및 거울상이성질체(enantiomers)와 형태이성질체(conformational isomers)를 포함하여, 분자 내의 원자의 상이한 공간적 배치에 의해 형성된 이성질체를 말한다. 모든 입체이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 화합물의 단일 입체이성질체는 실질적으로 다른 이성질체를 포함하지 않거나, 또는 예를 들면 라세미 화합물(racemates) 내에 혼합되거나, 또는 다른 모든 입체이성질체와 혼합되어도 된다.
- [0108] "염"이란, 산과 본 발명의 화합물에 의해 형성된 약학적으로 허용 가능한 염을 말한다. 상기 산은 이하의 것로부터 선택되어도 된다: 인산, 황산, 염산, 브롬화수소산, 시트르산, 말레산, 말론산, 만델산, 석신산,

푸말산, 아세트산, 락트산, 질산, 설펡산, p-톨루엔설펡산, 말산, 메탄설펡산, 및 그 유사물.

[0109] "용매화물"이란, 용매 분자와 본 발명의 화합물의 배위에 의해 형성된 고체 또는 액체의 복합체를 말한다. 수화물은 용매화물의 특수 형태이며, 여기서 상기 화합물은 물과 배위된다. 본 발명의 문맥(context)에 있어서, 수화물은 바람직한 용매화물이다.

[0110] "결정체"란, 결정성 및 비정질 형태를 포함하여, 본 발명의 화합물에 의해 형성된 모든 고체 형태를 말한다.

[0111] "알킬"이란, 바람직하게는 탄소수 6 이하의 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 포화 탄화수소기를 말한다. 알킬기의 예로서는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 시클로부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펡틸, 시클로헥실, n-헥실, 이소헥실, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 들 수 있다. "C₁₋₆알킬"이란, 탄소수 1~6의 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 포화 탄화수소기를 말한다. "C₁₋₄알킬"이란, 탄소수 1~4의 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 포화 탄화수소기를 말한다.

[0112] "알케닐"이란, 바람직하게는 탄소수 2~6, 더욱 바람직하게는 탄소수 2~4, 가장 바람직하게는 탄소수 2의, 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합(C=C)을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 탄화수소기를 말한다. "C₂₋₆알케닐"이란, 1 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 탄소수 2~6의 불포화 탄화수소기를 말한다. "C₂₋₄알케닐"이란, 1 또는 2개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 탄소수 2~4의 불포화 탄화수소기를 말한다.

[0113] "알키닐"이란, 바람직하게는 탄소수 2~6, 보다 바람직하게는 탄소수 2~4, 가장 바람직하게는 탄소수 2의, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합(C≡C)을 포함하는 분지쇄의 불포화 탄화수소기를 말한다. "C₂₋₆알키닐"이란, 1 또는 2개의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 탄소수 2~6의 불포화 탄화수소기를 말한다. "C₂₋₄알키닐"이란, 1 또는 2개의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 탄소수 2~4의 불포화 탄화수소기를 말한다.

[0114] "알콕시"이란, -O-알킬을 말한다.

[0115] "할로젠"이란, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 말한다.

[0116] "할로젠화 알킬"이란, 적어도 1개의 할로젠 원자로 치환된 알킬을 말한다.

[0117] "헤테로사이클릴"이란, 적어도 1개의 헤테로 원자를 함유하는 사이클릭기를 말하며, 여기서 헤테로 원자는 단일 헤테로사이클릴 및 축합 헤테로사이클릴을 포함하는 N, O 또는 S이어도 된다. 단일 헤테로사이클릴기로서는, 푸란, 티오펡, 피롤, 티아졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,3-티아디아졸, 옥사졸, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진, 테트라히드로푸란, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 이소옥사졸린 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 축합 헤테로사이클릴기로서는, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펡, 퓨린, 아크리딘, 카르바졸, 플루오렌, 크로멘, 케톤, 플루오레논, 퀴녹살린, 3,4-디하이드로나프탈레논, 디벤조푸란, 디벤조푸란 수소화물, 벤조사졸릴 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

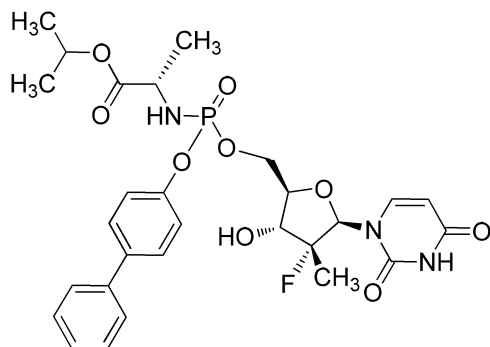
[0118] "벤조 5원자 고리" 및 "벤조 6원자 고리"이란, 축합 고리기를 말한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0119] 발명의 상세한 설명

[0120] 이하의 실시예는 이들 실시예에 한정하는 일 없이 본 발명을 예시하기 위해서 제공된 것이다. 본 발명에서 사용되는 시약 및 출발물질은 상업적으로 얻을 수 있다.

[0121] 실시예 1: (2S)-2-((((1,1'-비페닐)-4-일옥시))(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0122]

[0123]

단계 1: (2S)-2-((((S)-펜타플루오로페놀시) ([1,1'-비페닐]-4-일옥시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0124]

반응 플라스크에, 0.9g의 옥시염화인(5.87mmol)과 30mL의 디클로로메탄을 첨가했다. 혼합물을 -60℃로 냉각하고, 디클로로메탄 중의 1g의 p-페닐페놀(5.87mmol)과 0.6g의 트리에틸아민(5.87mmol)의 용액을 서서히 적하했다. 첨가 완료 후, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 반응시키고, 0℃로 냉각하여, 0.9g의 L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드(5.3mmol)를 첨가했다. 혼합물을 -60℃로 냉각하여, 디클로로메탄(20mL) 중의 1.34g의 트리에틸아민(13mmol)의 용액을 적하했다. 첨가 완료 후, 온도를 -5℃로 상승시킨 후, 디클로로메탄(15mL) 중의 1g의 펜타플루오로페놀(5.3mmol)과 0.8g의 트리에틸아민(8mmol)의 용액을 상기 혼합 용액에 적하했다. 얻어진 혼합물을 -5℃에서 1시간 교반했다. 반응 종료 후, 물을 첨가하여 추출하고, 이어서 혼합물을, 건조, 농축하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 표제 화합물(title compound)을 얻었다.

[0125]

단계 2: (2S)-2-(((([1,1'-비페닐]-4-일옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르

[0126]

반응 플라스크에, (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘(26mg, 0.1mmol)과 1mL의 테트라하이드로푸란을 첨가했다. THF(0.25mL) 중의 1M tert-부틸마그네슘클로라이드(0.25mmol)의 용액을, 빙욕(氷浴)에서 질소 보호하에 적하했다. 첨가 완료 후, 혼합물을 실온에서 4시간 반응시킨 후, 테트라하이드로푸란(1.5mL) 중의 p-페닐페놀(70mg, 0.13mmol)의 상기 얻어진 인산염 중간체(phosphate intermediate)의 용액을 빙욕 안에 적하했다. 첨가 후, 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응물을 빙욕 내에서 2N의 HCl 6mL를 첨가하여 담금질(quenching)하였다. 얻어진 혼합물을, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 건조, 농축하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 정제함으로써 표제 화합물을 얻었다.

[0127]

¹HNMR(300MHz, DMSO) δ : 11.51(s, 1H, 피리미딘N-H), 7.68-7.62(m, 4H, Ar-H,

[0128]

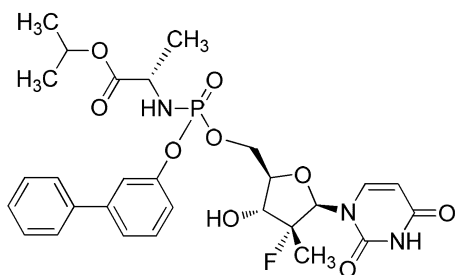
피리미딘-H), 7.60-7.56(d, 1H, Ar-H), 7.48-7.43(t, 2H, Ar-H), 7.38-7.30(m, 3H, Ar-H), 6.12-6.00(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.84(d, 1H, 피리미딘-H), 5.56(d, 1H, P-NH), 4.90-4.82(m, 1H, -(CH₃)₂C-H), 4.62-4.34(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.30-4.22(m, 1H, (CH₃)C(NH)-H), 4.06-4.00(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.88-3.77(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.30-1.20(m, 9H, 3×CH₃), 1.58(d, 3H, CH₃).

[0129]

ESI-MS m/z: [M + H]⁺ = 606.2.

[0130]

실시예 2: (2S)-2-(((([1,1'-비페닐]-3-일옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0131]

[0132]

출발물질로서, m-페닐페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0133]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.50(s, 1H, 피리미딘N-H), 7.68-7.55(m, 3H, Ar-H,

[0134]

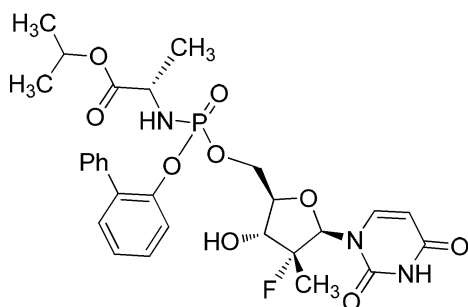
피리미딘-H), 7.50-7.36(m, 6H, Ar-H), 7.21(d, 1H, Ar-H), 6.13-6.00(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.88-5.84(d, 1H, 피리미딘-H), 5.57-5.52(d, 1H, P-NH), 4.86-4.82(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C-H}$), 4.40-4.38(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.28-4.26(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})\text{-H}$), 4.04-4.02(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.88-3.80(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.28-1.20(m, 6H, 2×CH₃), 1.14-1.11(d, 6H, 2×CH₃).

[0135]

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 606.2$.

[0136]

실시예 3: (2S)-2-(((1,1'-비페닐)-2-일옥시)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0137]

[0138]

출발물질로서, o-페닐페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0139]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.56-7.05(m, 10H, Ar-H,

[0140]

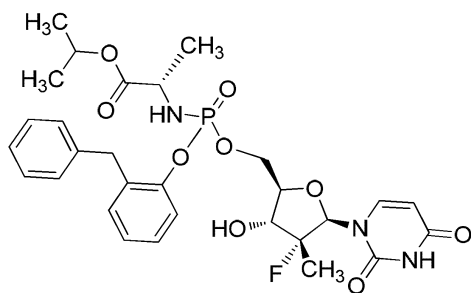
피리미딘-H), 6.38-5.89(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.80(d, 1H, 피리미딘-H), 5.42(d, 1H, P-NH), 4.86-4.75(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C-H}$), 4.24-4.18(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.14-4.08(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})\text{-H}$), 3.99-3.89(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.85-3.72(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.27-1.23(m, 3H, CH₃), 1.19-1.07(d, 9H, 3×CH₃).

[0141]

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 606.2$.

[0142]

실시예 4: (2S)-2-(((2-벤질펜-1-일옥시)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0143]

[0144]

출발물질로서, 0-벤질페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0145]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.53-7.05(m, 10H, Ar-H),

[0146]

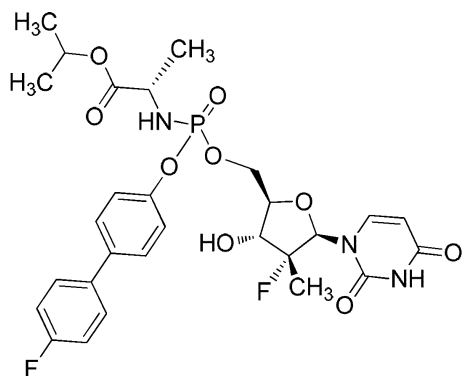
피리미딘-H), 6.36-5.88(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.81(d, 1H, 피리미딘-H), 5.43(d, 1H, P-NH), 4.85-4.71(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{H}$), 4.21-4.15(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.12-4.01(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 3.92-3.89(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.81-3.73(m, 2H, P-O- CH_2 -H), 1.32-1.31(m, 2H, CH_2), 1.23-1.21(m, 3H, CH_3), 1.11-1.01(d, 9H, $3 \times \text{CH}_3$).

[0147]

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 620.2$.

[0148]

실시예 5: (2S)-2-(((4'-플루오로-1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



[0149]

[0150]

출발물질로서, 4-플루오로-4'-하이드록시비페닐, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0151]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.09(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.55-7.49(m, 6H, Ar-H,),

[0152]

7.32(d, 1H, Ar-H), 7.17-7.11(d, 1H, 피리미딘-H), 6.23-6.18(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 5.76(d, 1H, 피리미딘-H), 5.09-5.00(m, 1H, P-NH), 4.62-4.49(m, 2H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{H}$), 4.16-4.12(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.04-3.97(m, 2H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 3.78-3.71(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 1.49(m, 2H, P-O- CH_2 -H), 1.42-1.39(m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.30-1.24(d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

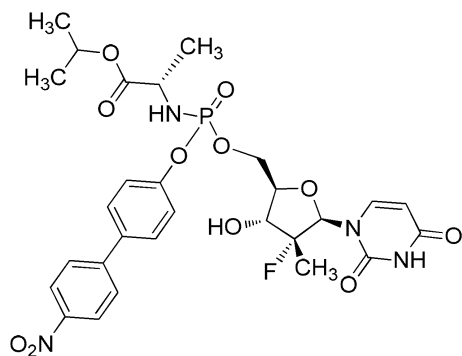
[0153]

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 624.3$.

[0154]

실시예 6: (2S)-2-(((4'-니트로-1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이

소프로필에스테르



[0155]

[0156]

출발물질로서, 4-하이드록시-4'-니트로비페닐, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0157]

¹HNMR(300MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘N-H), 8.29(d, 2H, Ar-H), 7.94(d, 2H,

[0158]

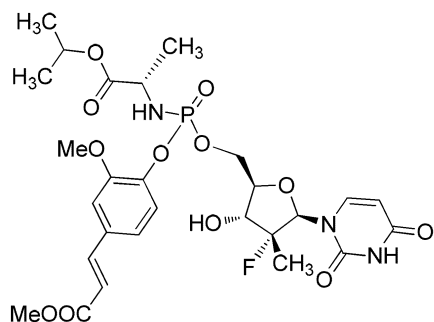
Ar-H), 7.82(d, 2H, Ar-H), 7.56(d, 1H, 피리미딘-H), 7.38-7.34(m, 2H, Ar-H), 6.13-6.04(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.83(d, 1H, 피리미딘-H), 5.56(d, 1H, P-NH), 4.88-4.85(m, 1H, -(CH₃)₂C-H), 4.40(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.28(m, 1H, (CH₃)C(NH)-H), 4.04-4.02(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H) 3.86-3.84(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.28-1.25(m, 6H, 2×CH₃), 1.18-1.15(m, 6H, 2×CH₃).

[0159]

ESI-MS m/z: [M + H]⁺ = 651.4.

[0160]

실시예 7: (2S)-2-(((2-메톡시-4-메톡시카보닐-(E)-에테닐펜-1-일옥시))((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0161]

[0162]

출발물질로서, (E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴산메틸에스테르, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0163]

¹HNMR(300MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.62-7.57(m, 2H, Ar-H,

[0164]

피리미딘-H), 7.46(s, 1H, CH=CH), 7.31-7.22(m, 2H, Ar-H), 6.63(d, 1H, CH=CH), 6.03-5.93(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.88-5.79(m, 1H, 피리미딘-H), 5.57-5.50(m, 1H, P-NH), 4.87-4.78(m, 1H, -(CH₃)₂C-H), 4.40-4.34(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.25-4.20(m, 1H, (CH₃)C(NH)-H), 4.05-3.96(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.75-3.82(m, 2H, P-O-CH₂-H), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.70(s, 3H, -COOCH₃) 1.26-1.1(m, 9H, 3×CH₃), 1.13-1.10(m, 3H, CH₃).

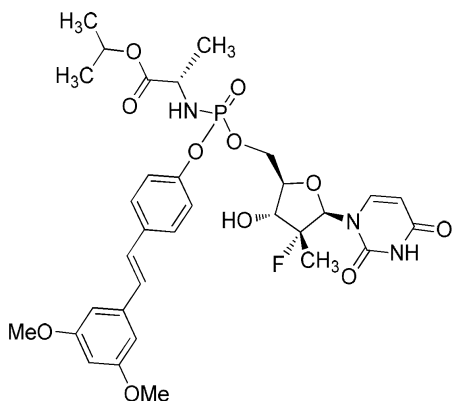
[0165]

ESI-MS m/z: [M + H]⁺ = 644.2.

[0166]

실시예 8: (2S)-2-(((E)-4-(3,5-디메톡시페닐)에테닐)펜-1-일옥시))((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르

드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프
로판산이소프로필에스테르



[0167]

[0168]

출발물질로서, (E)-4-(3,5-디메톡시페닐에테닐)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했.

[0169]

¹HNMR(300MHz,DMSO) δ :11.51(s,1H,N-H),8.19(d,1H,Ar-H),7.59(t,2H,Ar-H),

[0170]

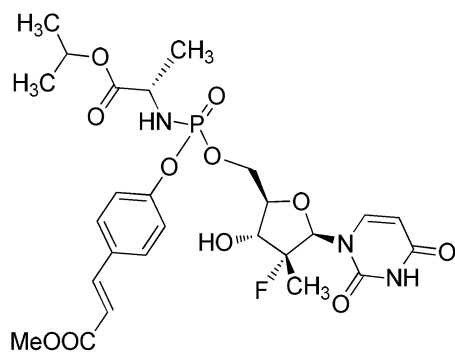
7.20(m, 4H, Ar-H), 6.76(s, 2H, Ar-H), 6.41(s, 1H, Ar-H), 6.10(s, 1H, Ar-H), 6.06(m, 1H, -CH-), 5.85(d, 1H, N-H), 5.57(d, 1H, -CH-), 4.85(q, 1H, -CH-), 4.37(m, 2H, -CH-), 4.27(m, 1H, -OH), 4.01(m, 1H, -CH₂-), 3.78(s, 6H, -CH₃), 1.29(s, 3H, -CH₃), 1.25(s, 3H, -CH₃), 1.15(d, 6H, -CH₃).

[0171]

ESI-MS m/z : $[M + H]^+ = 692.2$.

[0172]

실시예 9: (2S)-2-(((4-메톡시카보닐-(E)-에테닐펜-1-일옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로
퍼리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판
산이소프로필에스테르



[0173]

[0174]

출발물질로서, ((E)-3-(4-하이드록시페닐)아크릴산메틸에스테르, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0175]

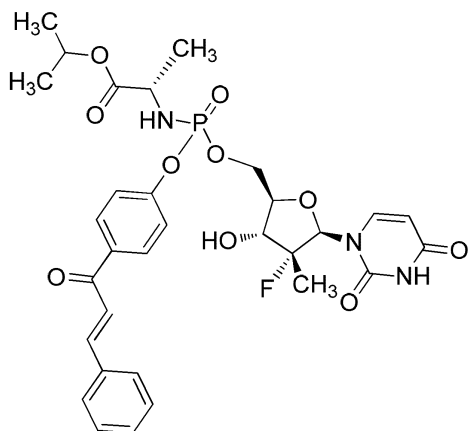
¹HNMR (300MHz, DMS) δ : 11.50(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.63-7.59(m, 2H, Ar-H),

[0176]

피리미딘-H), 7.48(s, 1H, CH=CH), 7.32-7.21(m, 2H, Ar-H), 6.65(d, 1H, CH=CH), 6.01-5.94(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.84-5.78(m, 1H, 피리미딘-H), 5.51-5.50(m, 1H, P-NH), 4.88-4.79(m, 1H, $-(CH_3)_2C-H$), 4.42-4.33(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.25-4.18(m, 1H, $(CH_3)C(NH)-H$), 4.05-3.95(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.75-3.82(m, 2H, P-O- CH_2-H), 3.72(s, 3H, $-COOCH_3$), 1.28-1.12(m, 9H, $3 \times CH_3$), 1.12-1.10(m, 3H, CH_3).

[0177] ESI-MS m/z : $[M + H]^+ = 644.2$.

[0178] 실시예 10: (2S)-2-(((3-신나모일펜-1-일옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0179]

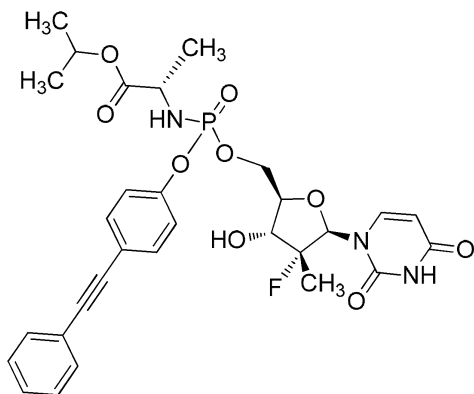
[0180] 출발물질로서, 3-신나모일펜올, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0181] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.52(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.88-7.82(m, 1H, 피리미딘-H),

[0182] 7.78-7.72(m, 3H, Ar-H), 7.60-7.56(d, 1H, Ar-H), 7.46(s, 1H, CH=CH), 7.31-7.22(m, 4H, Ar-H), 6.63(d, 1H, CH=CH), 6.12-6.00(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.82(d, 1H, 피리미딘-H), 5.53(d, 1H, P-NH), 4.91-4.82(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{H}$), 4.63-4.34(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.30-4.22(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 4.06-4.00(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.88-3.77(m, 2H, P-O- CH_2 -H), 1.30-1.20(m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.58(d, 3H, CH_3).

[0183] ESI-MS m/z : $[M + \text{Na}]^+ = 682.1$.

[0184] 실시예 11: (2S)-2-(((4-(페닐에티닐)펜-1-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0185]

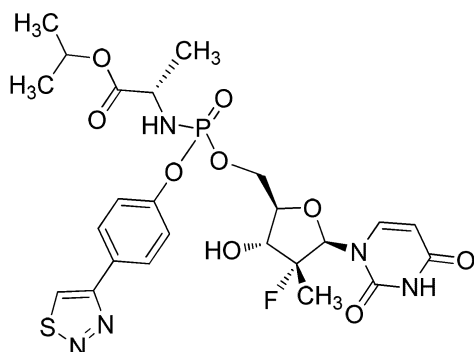
[0186] 출발물질로서, 1-(4-하이드록시페닐)-2-페닐아세틸렌, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0187] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.71(d, 2H, Ar-H), 7.56(m, 4H,

[0188] Ar-H, 피리미딘-H), 7.42(s, 2H, Ar-H), 7.27(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.16-6.03(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.84(d, 1H, 피리미딘-H), 5.66-5.52(m, 1H, P-NH), 4.87-4.83(m, 1H, $-(CH_3)_2C-H$), 4.38(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.25(m, 1H, $(CH_3)C(NH)-H$), 4.02(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.79(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.27-1.23(m, 6H, 2×CH₃), 1.16-1.14(m, 6H, 2×CH₃).

[0189] ESI-MS m/z: $[M + H]^+ = 630.3$.

[0190] 실시예 12: (2S)-2-(((4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페닐)-1-일옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0191]

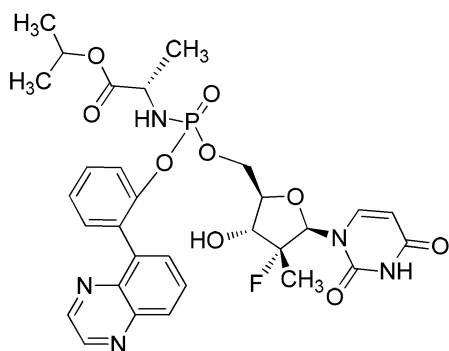
[0192] 출발물질로서, 4-(1,2,3-티아디아졸-4-일)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0193] ¹HNMR(300MHz, DMS) δ : 11.50(s, 1H, 피리미딘N-H), 9.59(s, 1H, 티아디아졸)

[0194] 8.14-8.17(m, 2H, Ar-H), 7.57(m, 1H, 피리미딘-H), 7.36-7.42(m, 2H, Ar-H), 6.10-6.17(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.90(d, 1H, 피리미딘-H), 5.59(d, 1H, P-NH), 4.90-4.82(m, 1H, $-(CH_3)_2C-H$), 4.68-4.36(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.31-4.23(m, 1H, $(CH_3)C(NH)-H$), 4.06-4.02(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.89-3.77(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.30-1.20(m, 9H, 3×CH₃), 1.58(d, 3H, CH₃).

[0195] ESI-MS m/z: $[M + H]^+ = 614.5$.

[0196] 실시예 13: (2S)-2-(((2-(퀴녹살린-5-일)페닐)-1-일옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0197]

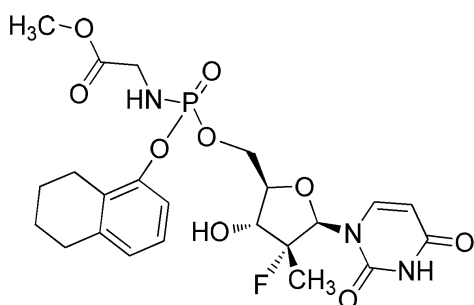
[0198] 출발물질로서, 2-(퀴녹살린-5-일)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0199] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘N-H), 7.69-7.61(m, 1H, 피리미딘-H),

[0200] 7.69-7.61(m, 3H, Ar-H), 7.61-7.58(d, 1H, Ar-H), 7.49-7.45(t, 2H, 퀴놀살린-H), 7.37-7.32(m, 3H, Ar-H), 6.11-6.03(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.82(d, 1H, 피리미딘-H), 5.53(d, 1H, P-NH), 4.90-4.83(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{H}$), 4.62-4.32(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.30-4.21(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 4.04-4.01(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.83-3.74(m, 2H, P-O- CH_2-H), 1.34-1.21(m, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.53(d, 3H, CH_3).

[0201] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 658.2$.

[0202] 실시예 14: (2S)-2-(((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)아세트산메틸에스테르



[0203]

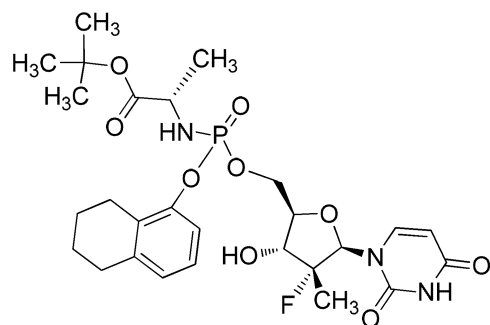
[0204] 출발물질로서, 5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프톨, 포스포러스옥시클로라이드, L-아미노아세트산메틸에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0205] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H, 피리미딘N-H), 7.58-7.52(m, 1H, 피리미딘-H),

[0206] 7.46-7.42(m, 2H, Ar-H), 7.40-7.36(d, 1H, Ar-H), 6.11-6.00(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.82(d, 1H, 피리미딘-H), 5.55(d, 1H, P-NH), 4.91-4.83(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{H}$), 4.64-4.31(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.31-4.23(m, 2H, $(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{NH})$), 4.06-4.00(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.88-3.77(m, 2H, P-O- CH_2-H), 1.30-1.20(m, 3H, CH_3), 1.5(d, 3H, CH_3).

[0207] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 542.2$.

[0208] 실시예 15: (2S)-2-(((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산t-부틸에스테르



[0209]

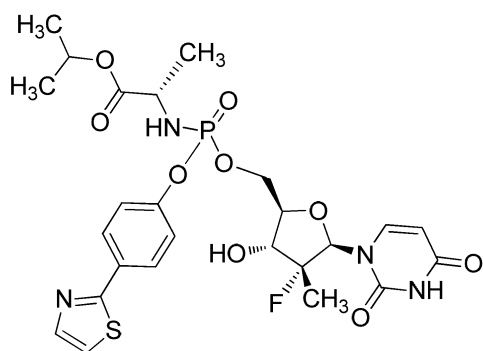
[0210] 출발물질로서, 5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프톨, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌t-부틸에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0211] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.58-7.52(m, 1H, 피리미딘-H),

[0212] 7.46-7.42(m, 2H, Ar-H), 7.40-7.36(d, 1H, Ar-H), 6.11-6.00(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.82(d, 1H, 피리미딘-H), 5.55(d, 1H, P-NH), 4.64-4.31(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.31-4.23(m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{NH})\text{-H}$), 4.06-4.00(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.88-3.77(m, 2H, P-O- $\text{CH}_2\text{-H}$), 1.33-1.31(m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.30-1.20(m, 12H, $4 \times \text{CH}_3$), 1.5(d, 3H, CH_3).

[0213] ESI-MS m/z : $[\text{M-H}]^+ = 596.3$.

[0214] 실시예 16: (2S)-2-(((4-(티아졸-2-일)펜-1-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포닐)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0215]

[0216] 단계 1: 2-(4-메톡시페닐)티아졸의 제조

[0217] 100mL의 단일 넥플라스크에, 2.2g의 p-메톡시페닐붕소산(0.014mol), 2g의 4-브로모티아졸(0.012mol), 7.8g의 탄산세슘(0.024mol) 및 0.4g의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드(0.6mmol)를 첨가하고, 다음으로 30mL의 1,4-디옥산 및 8mL의 물을 첨가했다. 혼합물을 질소 보호하에서 90°C로 가열하고, 하룻밤 동안 반응시켰다. 출발물질이 거의 완전히 반응된 후에 반응을 중지했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여, 물 및 아세트산에 킬로 추출했다. 유기상들(organic phases)을 결합, 건조, 농축하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 표제 화합물을 얻었다.

[0218] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.90-7.95(m, 2H, Ar-H), 7.83(d, 1H, Ar-H), 7.26(d, 1H,

[0219] Ar-H), 6.95-7.00(m, 2H, Ar-H), 3.88(s, 3H, OCH_3).

[0220] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 192.2$.

[0221] 단계 2: 4-(티아졸-2-일)페놀의 제조

[0222] 100mL의 단일 넥플라스크에, 단계 1(0.9g, 4.7mmol)에서 얻어진 생성물 및 40%의 HBr를 첨가했다. 단계 1에서의 생성물을 완전히 용해하여, 얻어진 용액은 투명한 황색이었다. 6mL의 아세트산을 첨가하고, 그 용액을 115°C까지 가열하여, 20시간 반응시켰다. 출발물질이 거의 소멸된 후, 반응을 중지시켰다. 혼합물을 건조시키기 위해 농축하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 담황색 고체 0.42g을 얻었다.

[0223] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.83-7.88(m, 3H, Ar-H), 7.30(d, 1H, Ar-H), 6.92(d, 2H, Ar-H).

[0224] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 178.2$.

[0225] 단계 3: (2S)-2-(((4-(티아졸-2-일)펜-1-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포닐)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0226] 출발물질로서, 4-(티아졸-2-일)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드

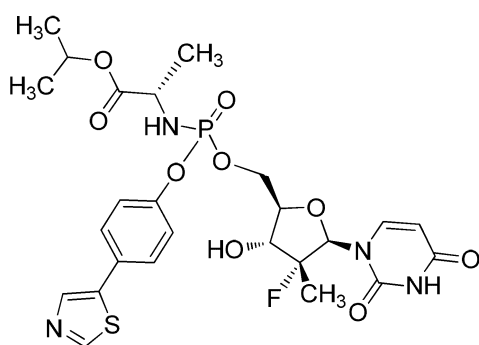
드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0227] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ : 11.47(s, 1H, 피리미딘N-H), 7.97-7.90(m, 3H, Ar-2H,

[0228] 티아졸-1H), 7.76(d, 1H, 티아졸e-H), 7.56(d, 1H, 피리미딘-H), 7.35(d, 2H, Ar-H), 6.12-6.04(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.82(d, 1H, 피리미딘-H), 5.58-5.56(m, 1H, P-NH), 4.88-4.83(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{H}$), 4.39(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.28-4.27(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 4.05-4.01(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.84-3.83(m, 2H, P-O- CH_2-H), 1.28-1.24(m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.16-1.14(m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

[0229] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 613.3$.

[0230] 실시예 17: (2S)-2-(((4-(티아졸-5-일)페닐-1-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포닐)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0231]

[0232] 단계 1: 5-(4-메톡시페닐)티아졸의 제조

[0233] 100mL의 단일 넥플라스크에, 2.2g의 p-메톡시페닐브롬산(0.014mol), 2g의 브로모티아졸(0.012mol), 7.8g의 탄산세슘(0.024mol) 및 0.4g의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드(0.6mmol)를 첨가하고, 다음으로, 30mL의 1,4-디옥산 및 8mL의 물을 첨가했다. 혼합물을 질소 보호하에서 90℃로 가열하고, 하룻밤 동안 반응시켰다. 출발물질이 거의 완전히 반응된 후에 반응을 중지했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여, 물 및 아세트산에틸로 추출했다. 유기상들을 결합, 건조, 농축하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 담황색의 고체 생성물을 얻었다.

[0234] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.74(s, 1H, Ar-H), 8.00(s, 1H, Ar-H), 7.51-7.54(m, 2H,

[0235] Ar-H), 6.95-6.99(m, 2H, Ar-H), 3.87(s, 3H, OCH_3).

[0236] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 192.2$.

[0237] 단계 2: 4-(티아졸5-일)페놀의 제조

[0238] 100mL의 단일 넥플라스크에, 단계 1에서 얻어진 생성물(0.9g, 4.7mmol) 및 40%의 HBr을 첨가했다. 단계 1에서의 생성물을 완전히 용해하여, 얻어진 용액은 투명한 황색이었다. 6mL의 아세트산을 첨가하고, 혼합물을 115℃까지 가열하여, 20시간 반응시켰다. 출발물질이 거의 소실된 후, 반응을 중지시켰다. 혼합물을 건조시키기 위해 농축하고, 물 및 아세트산에틸로 추출하고, 건조, 농축하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 담황색 고체 0.66g을 얻었다.

[0239] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.72(s, 1H, Ar-H), 7.99(s, 1H, Ar-H), 7.43-7.49(m, 2H,

[0240] Ar-H), 6.87-6.90(m, 2H, Ar-H).

[0241] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 178.2$.

[0242] 단계 3: (2S)-2-(((4-(티아졸-5-일)펜-1-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

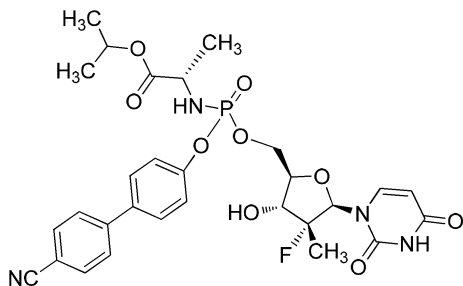
[0243] 출발물질로서, 4-(티아졸-5-일)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0244] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMS) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘N-H), 9.06(s, 1H, 티아졸-H), 7.97(d, 1H,

[0245] 티아졸-1H), 7.70(d, 2H, Ar-H), 7.56(d, 1H, 피리미딘-H), 7.31(d, 2H, Ar-H), 6.09-6.01(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.81(d, 1H, 피리미딘-H), 5.57-5.56(m, 1H, P-NH), 4.88-4.83(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C-H}$), 4.38(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.28-4.27(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 4.05-4.02(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.85-3.83(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.28-1.23(m, 6H, 2 $\times$ CH₃), 1.18-1.14(m, 6H, 2 $\times$ CH₃).

[0246] ESI-MS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 613.4$.

[0247] 실시예 18: (2S)-2-(((4'-시아노-1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0248]

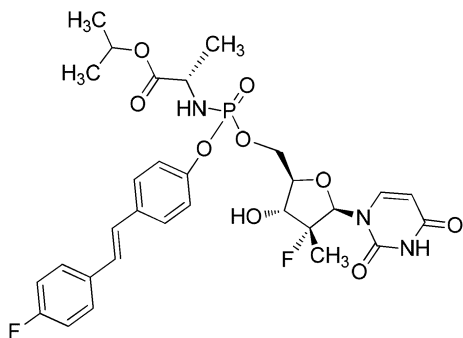
[0249] 출발물질로서, 4'-시아노-4-하이드록시비페닐, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0250] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.50(s, 1H, 피리미딘N-H), 7.98-7.82(m, 8H, Ar-H), 7.57(m,

[0251] 1H, 피리미딘-H), 6.18-6.15(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.91(d, 1H, 피리미딘-H), 5.59(d, 1H, P-NH), 4.92-4.87(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C-H}$), 4.68-4.36(m, 2H, 테트라하이드로푸란-OH, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 4.03-4.01(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.85-3.82(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.40-1.29(m, 9H, 3 $\times$ CH₃), 1.15-1.13(d, 3H, CH₃).

[0252] ESI-MS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 631.2$.

[0253] 실시예 19: (2S)-2-(((4-((E)-4-플루오로페닐에테닐페닐)-1-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0254]

[0255]

단계 1: (E)-4-(4-(4-플루오로페닐에테닐)페놀의 제조

[0256]

50mL의 3구플라스크에, p-요오도페놀(1.32g, 6mmol), p-플루오로스티렌(610mg, 5mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(622mg, 0.5mmol) 및 탄산세슘(4.89g, 15mmol)을 첨가하고, 다음으로, 1,4-디옥산 20mL을 첨가했다. 이 용액에 아르곤 가스를 통과시켜, 용액이 흑색이 될 때까지 혼합물을 하룻밤 동안(약 10h) 80℃에서 반응시켰다. 24시간 후, TLC 모니터링에 의해 반응을 완료시켰다. 묶은 염산을 0℃에서 서서히 적하하여, 혼합물을 아세트산에틸로 추출하고, 실리카 겔 컬럼크로마토그래피에 의해 분리하여 백색 고체를 얻었다.

[0257]

ESI-MS m/z: $[M + H]^+ = 215.2$.

[0258]

단계 2: (2S)-2-(((E)-4-(4-플루오로페닐에테닐)-1-일옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0259]

출발물질로서, (E)-4-(4-(4-플루오로페닐에테닐)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0260]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ : 11.46(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.64-7.58(m, 5H, Ar-H,

[0261]

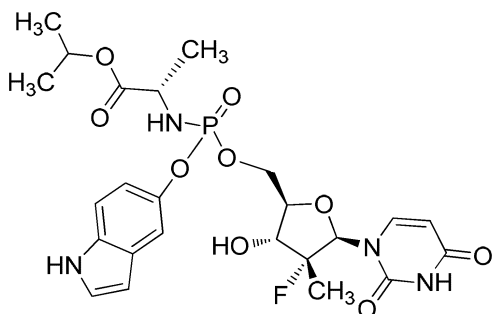
피리미딘-H), 7.23-7.15(m, 6H, Ar-H, -CH=CH-), 6.10-6.15(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.91(d, 1H, 피리미딘-H), 5.79(d, 1H, P-NH), 4.91-4.88(m, 1H, -(CH₂)₂C-H), 4.66-4.32(m, 2H, 테트라하이드로푸란-OH, (CH₃)C(NH)-H), 4.03-4.01(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.85-3.82(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.40-1.29(m, 9H, 3×CH₃), 1.15-1.13(d, 3H, CH₃).

[0262]

ESI-MS m/z: $[M + H]^+ = 650.4$.

[0263]

실시예 20: (2S)-2-(((1H-인돌-5-일옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0264]

[0265]

출발물질로서, 5-하이드록시-1H-인돌, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

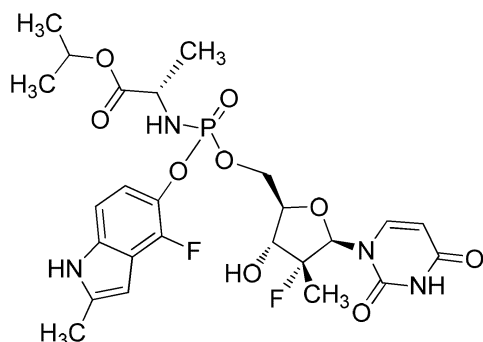
[0266]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMS) δ : 11.54(s, 1H, 피리미딘-N-H), 11.14(s, 1H, 인돌-N-H), 7.55(d,

[0267] 1H, 피리미딘-H), 7.37-7.32(m, 3H, 인돌-H), 6.96(d, 1H, 인돌-H), 6.38(s, 1H, 인돌-H), 6.05-5.84(m, 3H, 테트라하이드로푸란-H, 피리미딘-H), 5.55-5.48(m, 1H, P-NH), 4.88-4.80(m, 1H, -(CH₃)₂C-H), 4.38-4.33(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.25-4.20(m, 1H, (CH₃)C(NH)-H), 4.03-4.00(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.82-3.74(m, 2H, P-O-CH₂-H), 1.28-1.21(m, 3H, CH₃), 1.17-1.15(m, 3H, CH₃), 1.15-1.12(m, 6H, 2×CH₃).

[0268] ESI-MS m/z: [M + H]⁺ = 569.2.

[0269] 실시예 21: (2S)-2-(((4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



[0270]

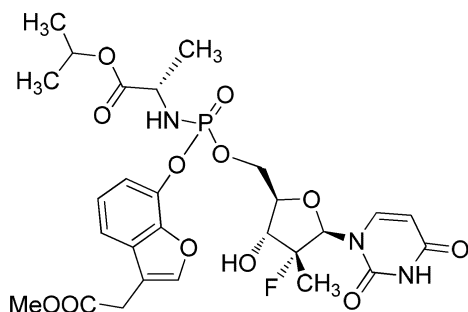
[0271] 출발물질로서, 4-플루오로-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0272] ¹HNMR(500MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘-N-H), 11.19(s, 1H, 인돌-N-H), 7.55(d,

[0273] 1H, 피리미딘-H), 7.02(s, 2H, Ar-H), 6.17(d, 1H, Ar-H), 5.97-5.85(m, 3H, 테트라하이드로푸란-H, 피리미딘-H), 5.56-5.49(m, 1H, P-NH), 4.86(m, 1H, -(CH₃)₂C-H), 4.41-4.35(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.25-4.20(m, 1H, (CH₃)C(NH)-H), 4.04-4.00(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.82-3.78(m, 2H, P-O-CH₂-H), 2.37(s, 3H, CH₃), 1.25-1.22(m, 6H, 2×CH₃), 1.16-1.14 (m, 6H, 2×CH₃).

[0274] ESI-MS m/z: [M + H]⁺ = 601.3.

[0275] 실시예 22: (2S)-2-(((3-메톡시카보닐메틸-벤조푸란-7-일옥시)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



[0276]

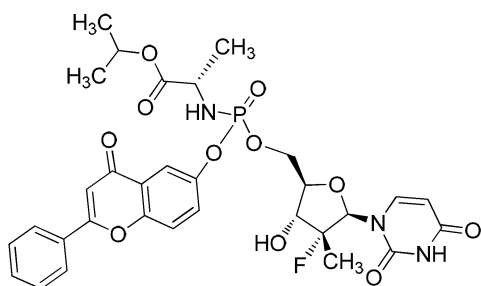
[0277] 출발물질로서, 7-하이드록시-3-메톡시카보닐메틸벤조푸란, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0278] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.95(s, 1H, Furan-H), 7.56(d, 1H,

[0279] 피리미딘-H), 7.40(d, 1H, Ar-H), 7.28(s, 1H, Ar-H), 7.20(t, 1H, Ar-H), 6.13(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 6.01(m, 1H, 피리미딘-H), 5.82(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 5.50(m, 1H, P-NH), 4.86(m, 1H, $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-$), 4.42(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.31(m, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{NH})-\text{H}$), 4.02(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.84-3.82(m, 4H, P-O- CH_2-H , $-\text{CH}_2-$), 3.65(s, 3H, CH_3), 1.27-1.22(m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.16-1.14(m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

[0280] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 642.2$.

[0281] 실시예 23: (2S)-2-(((4-옥소-2-페닐-4H-벤조피란-6-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로 피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판 산이소프로필에스테르



[0282]

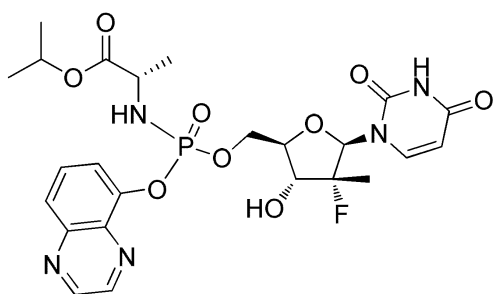
[0283] 출발물질로서, 6-하이드록시플라본, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0284] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ : 13.22(s, 1H, N-H), 8.59(s, 1H, Ar-H), 8.50(d, 2H,

[0285] Ar-H), 8.30(s, 1H, Ar-H), 8.20(d, 1H, Ar-H), 8.03(d, 1H, Ar-H), 7.70(dd, 2H, Ar-H), 7.61(d, 1H, Ar-H), 7.48(m, 1H, Ar-H), 7.38(d, 1H, Ar-H), 7.36(d, 1H, N-H), 7.34(d, 1H, $-\text{CH}-$), 7.26(m, 1H, $-\text{CH}-$), 5.62(s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.54(s, 1H, $-\text{OH}$), 5.32(m, 1H, $-\text{CH}-$), 4.59(m, 1H, $-\text{CH}-$), 4.05(m, 1H, $-\text{CH}-$), 2.01(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.35(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.16(d, 6H, $-\text{CH}_3$).

[0286] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 674.2$.

[0287] 실시예 24: (2S)-2-(((퀴놀살린-5-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판 산이소프로필에스테르



[0288]

[0289] 출발물질로서, 5-하이드록시퀴놀살린, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

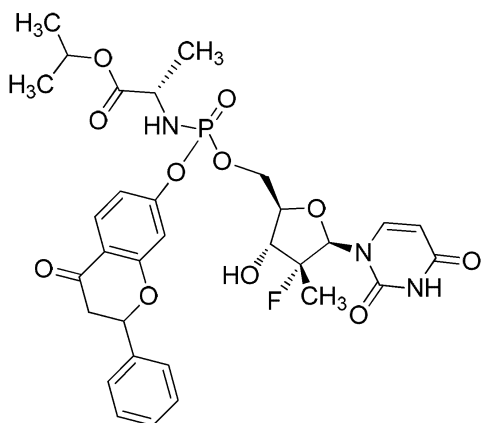
[0290] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ : 11.52(s, 1H, 피리미딘-N-H), 7.54(d, 1H, 피리미딘-H),

[0291] 7.36-7.31(m, 3H, Ar-H), 6.95(d, 1H, Ar-H), 6.36(d, 1H, Ar-H), 6.03-5.82(m, 3H, 테트라하이드로푸란-H, 피리미딘-

H), 5.55-5.48(m, 1H, P-NH), 4.88-4.80(m, 1H, $-(CH_3)_2C-H$), 4.38-4.33(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.25-4.20(m, 1H, $(CH_3)C(NH)-H$), 4.03-4.01(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 3.82-3.74(m, 2H, P-O- CH_2-H), 1.27-1.25(m, 3H, CH_3), 1.18-1.16(m, 3H, CH_3), 1.15-1.12(m, 6H, $2 \times CH_3$).

[0292] ESI-MS m/z : $[M + Na]^+ = 604.1$.

[0293] 실시예 25: (2S)-2-(((4-옥소-2-페닐벤조이하이드로피란-7-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0294]

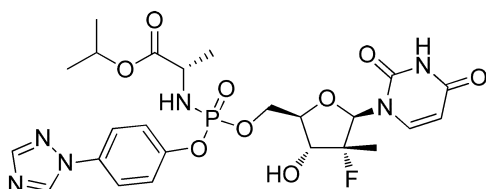
[0295] 출발물질로서, 7-하이드록시플라바논, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0296] 1H NMR(300MHz, DMSO) δ : 11.59(s, 1H, 피리미딘N-H), 8.06-8.02(m, 1H, Ar-H),

[0297] 7.89-7.86(m, 3H, Ar-H), 7.69-7.61(m, 1H, 피리미딘-H), 7.42-7.41(m, 2H, Ar-H), 7.36-7.34(d, 2H, Ar-H), 6.12-6.03(m, 2H, 테트라하이드로푸란-H), 5.84(d, 1H, 피리미딘-H), 5.43(d, 1H, P-NH), 4.90-4.83(m, 1H, $-(CH_3)_2C-H$), 4.63-4.32(m, 1H, 테트라하이드로푸란-OH), 4.30-4.21(m, 1H, $(CH_3)C(NH)-H$), 4.14-4.11(m, 1H, 테트라하이드로푸란-H), 4.10-4.08(m, 2H, P-O- CH_2-H), 3.98-3.96(m, 4H, CH_2) 1.98-1.95(m, 1H, CH) 1.34-1.21(m, 6H, $2 \times CH_3$), 1.53(d, 6H, $2 \times CH_3$).

[0298] ESI-MS m/z : $[M + H]^+ = 676.2$.

[0299] 실시예 26: (2S)-2-((((4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0300]

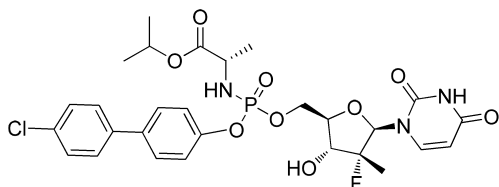
[0301] 출발물질로서, 4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0302] 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.48(s, 1H), 9.18-9.21(m, 2H), 8.15-8.18(m, 1H),

[0303] 8.05-8.07(m, 1H), 7.98-8.02(m, 1H), 7.56-7.58(m, 1H), 7.15-7.21(m, 1H), 6.11-6.15(m, 2H), 5.92(m, 1H), 5.88(m, 1H), 4.88-4.92(m, 1H), 4.32-4.65(m, 2H), 4.01-4.04(m, 1H), 3.82-3.86(m, 2H), 1.13-1.40 (m, 12H).

[0304] LC-MS m/z: $[M + H]^+ = 597$.

[0305] 실시예 27: (2S)-2-(((4'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



[0306]

[0307] 출발물질로서, 4'-클로로-4-하이드록시[1,1'-비페닐], 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르 하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

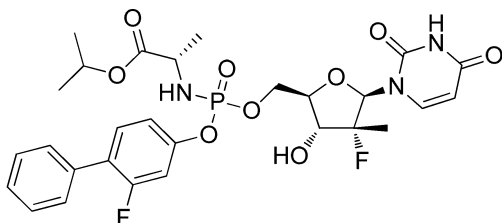
[0308] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.54(s, 1H), 7.66-7.69(d, 3H), 7.55-7.59(d, 1H),

[0309] 7.49-7.52(d, 2H), 7.29-7.33(m, 3H), 6.12-6.16(m, 2H), 5.96-5.99(m, 1H), 5.34(m, 1H),

[0310] 4.81-4.89(m, 1H), 4.38-4.42(m, 2H), 3.84(m, 1H), 3.82-3.84(m, 2H), 1.05-1.14(m, 12H).

[0311] LC-MS m/z $[M + H]^+ = 640$.

[0312] 실시예 28: (2S)-2-(((2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



[0313]

[0314] 단계 1: 2-플루오로-4-하이드록시-[1,1'-비페닐]의 제조

[0315] 250mL의 가지형 플라스크(egg plant-shaped flask)에 1.06g의 페닐붕소산, 2.38g의 3-플루오로-4-요오도페놀, 0.4g의 Pd(dppf)Cl₂ 및 9g의 탄산세슘을 첨가하고, 이어서 50mL의 1,4-디옥산과 5mL의 물을 첨가했다. 혼합물을 질소 보호하에 1.5시간 90℃에서 교반시킨 후, 반응을 중지했다. 반응용액을 100mL의 아세트산에틸과 50mL의 포화 염화나트륨 용액으로 추출하여, 물(3×50mL)로 세정했다. 유기상(有機相)을 모아 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0316] LC-MS m/z: $[M + H]^+ = 189$.

[0317] 단계 2: (2S)-2-(((2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

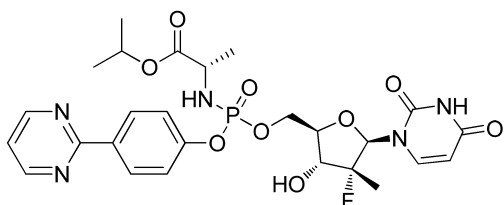
[0318] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 2-플루오로-4-하이드록시-[1,1'-비페닐], 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0319] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.49(s, 1H), 7.51-7.82(m, 6H), 7.15-7.29(m, 3H),

[0320] 6.12-6.15(m, 1H), 6.03(m, 1H), 5.97-5.99(m, 1H), 5.58(m, 1H), 4.80-4.89(m, 1H), 4.38-4.41(m, 2H), 4.01(m, 1H), 3.82-3.84(m, 2H), 1.05-1.14 (m, 12H).

[0321] LC-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 624$.

[0322] 실시예 29: (2S)-2-(((4-(피리미딘-2-일)페닐옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0323]

[0324] 단계 1: 2-(4-메톡시페닐)피리미딘의 제조

[0325] 출발물질로서, 4-메톡시페닐붕소산, 2-브로모피리미딘, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 및 탄산세슘을 사용하여 실시예 28의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0326] LC-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 187$.

[0327] 단계 2: 4-(피리미딘-2-일)페놀의 제조

[0328] 50mL의 둥근바닥 플라스크에, 단계 1에서 제조된 2-(4-메톡시페닐)피리미딘 830mg을 디클로로메탄(10mL) 중에 첨가했다. 1N BBr_3 8mL을 질소 보호하에 -20°C 에서 서서히 적하했다. 첨가 완료 후, 혼합물을 0°C 에서 교반했다. 반응이 완료 후, 10mL의 물을 첨가하여 혼합물을 담금질 처리하고, 디클로로메탄($2 \times 20\text{mL}$)으로 추출했다. 유기상을 수집하고, 물과 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0329] LC-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 173$.

[0330] 단계 3: (2S)-2-(((4-(피리미딘-2-일)페닐옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0331] 출발물질로서, 단계 2에서 제조된 4-(피리미딘-2-일)페놀, 포스포리옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

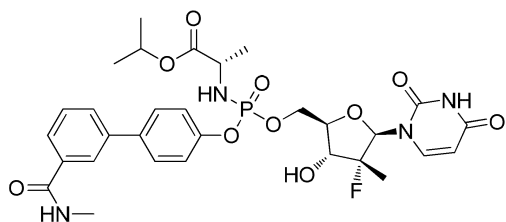
[0332] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.48(s, 1H), 8.88-8.89(m, 2H), 8.38-8.40(m, 2H),

[0333] 7.57-7.59(m, 1H), 7.43-7.44(m, 1H), 7.35-7.28(m, 2H), 6.13-6.15(m, 1H), 6.04(m, 1H),

[0334] 5.86-5.88(m, 1H), 5.59(m, 1H), 4.81-4.89(m, 1H), 4.38-4.41(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.81-3.84(m, 2H), 1.10-1.18(m, 12H).

[0335] LC-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 630$.

[0336] 실시예 30: (2S)-2-(((3'-(N-메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0337]

[0338] 단계 1: 4'-하이드록시-N-메틸-[1,1'-비페닐]-3-포름아미드

[0339] 출발물질로서, 4-요오도페놀, 3-(N-메틸카르바모일)페닐붕소산, Pd(dppf)Cl₂ 및 탄산세슘을 사용하여 실시예 28의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0340] LC-MS m/z: [M + H]⁺ = 228.

[0341] 단계 2: (2S)-2-((((3'-(N-메틸카르바모일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

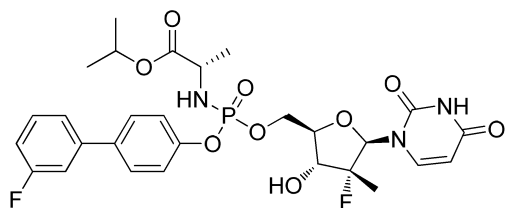
[0342] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4'-하이드록시-N-메틸-[1,1'-비페닐]-3-포름아미드, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0343] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.46-11.50(s, 1H), 7.95-7.96(m, 1H),

[0344] 7.70-7.73(m, 1H), 7.57-7.59(m, 1H), 7.35-7.37(m, 2H), 7.30-7.32(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.18-7.20(m, 1H), 7.15-7.17(m, 1H), 6.08-6.10(m, 1H), 6.01(m, 1H), 5.97-6.02(m, 1H), 5.58(m, 1H), 4.81-4.88(m, 1H), 4.38-4.42(m, 2H), 4.05(m, 1H), 3.89-3.92(m, 5H), 1.16-1.28(m, 12H).

[0345] LC-MS m/z: [M-H]⁺ = 661.

[0346] 실시예 31: (2S)-2-((((3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0347]

[0348] 단계 1: 4-(3-플루오로페닐)페놀의 제조

[0349] 출발물질로서, 4-하이드록시페닐붕소산, 3-플루오로요오도벤젠, Pd(dppf)Cl₂ 및 탄산세슘을 사용하여 실시예 28의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0350] LC-MS m/z: [M + H]⁺ = 189.

[0351] 단계 2: (2S)-2-((((3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

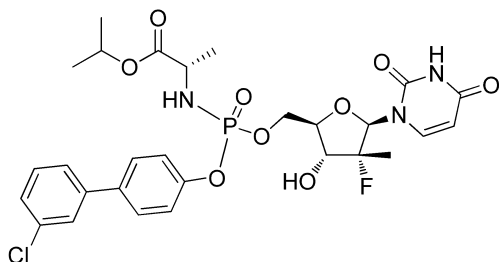
[0352] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-(3-플루오로페닐)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0353] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.49(s, 1H), 7.95-7.97(m, 1H), 7.70-7.72(m, 1H),

[0354] 7.56-7.58(m, 1H), 7.36-7.38(m, 2H), 7.31-7.32(m, 1H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.19-7.20(m, 1H), 7.16-7.17(m, 1H), 6.07-6.10(m, 1H), 6.03(m, 1H), 5.97-6.01(m, 1H), 5.56(m, 1H), 4.80-4.88(m, 1H), 4.38-4.41(m, 2H), 4.06(m, 1H), 3.82-3.86(m, 2H), 1.16-1.27(m, 12H).

[0355] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 624$.

[0356] 실시예 32: (2S)-2-((((3'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



[0357]

[0358] 단계 1: 4-(3-클로로페닐)페놀의 제조

[0359] 출발물질로서, 4-하이드록시페닐붕소산, 3-클로로요오도벤젠, Pd(dppf)Cl₂ 및 탄산세슘을 사용하여 실시예 28의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0360] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 205$.

[0361] 단계 2: (2S)-2-((((3'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르의 제조

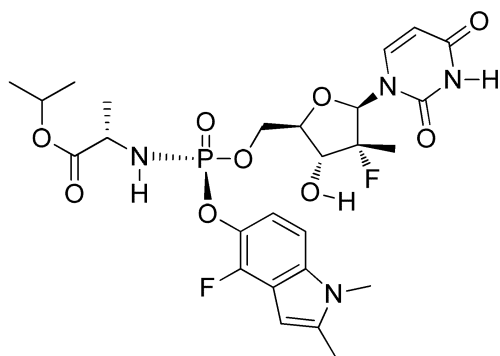
[0362] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-(3-클로로페닐)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-테옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0363] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.49(s, 1H), 7.51-7.82(m, 6H), 7.26-7.35(m, 3H),

[0364] 6.12-6.14(m, 1H), 6.11(m, 1H), 5.96-5.98(m, 1H), 5.88(m, 1H), 4.80-4.88(m, 1H), 4.38-4.42(m, 2H), 4.01(m, 1H), 3.82-3.87(m, 2H), 1.11-1.29(m, 12H).

[0365] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 640$.

[0366] 실시예 33: (2S)-2-((((S)-((4-플루오로-1,2-디메틸-1H-인돌-5-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산 이소프로필에스테르



단계 1: 2-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)-3-옥소부탄산에틸에스테르의 제조

100mL의 둥근바닥 플라스크에, 35mL의 테트라하이드로푸란을 첨가하고, 빙욕 중에서 교반하면서 1150mg의 수소화나트륨을 서서히 첨가하고, 1.43mL의 에틸아세트아세테이트를 서서히 첨가했다. 첨가 완료 후, 테트라하이드로푸란(4mL) 중 2.3mL의 2,3,4-트리플루오로니트로벤젠 용액을 서서히 첨가했다. 첨가 완료 후, 혼합물을 실온에서 24시간 반응시키고, 이어서 물 담금질(water quenching) 처리에 의해 반응을 중지시켰다. 35mL의 2N HCl을 첨가하여 pH를 중성으로 조정하여, 혼합물을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 수집하고, 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여, 표제 화합물을 얻었고, 이 화합물은 다음의 단계에서 직접 사용되었다.

단계 2: 1-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)프로판-2-온의 제조

단계 1에서 제조된 2-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)-3-옥소부탄산에틸에스테르를 반응 플라스크로 옮기고, 10mL의 농염산 및 10mL의 빙초산을 첨가했다. 반응을 중지하기 전에 용액을 100℃에서 12시간 반응시켰다. 용액을 물과 아세트산에틸로 희석시켜, 아세트산에틸층을 얻었다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 pH를 중성으로 조정하고, 아세트산에틸층을 분리하여, 수상(水相)을 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 결합하고, 무수Na₂SO₄로 건조, 여과, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해서 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.04-8.08(m, 1H), 7.66-7.7(m, 1H), 4.26-4.26(d,

2H), 2.30(s, 3H).

단계 3: 1-(2-플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)프로판-2-온의 제조

100mL의 둥근바닥 플라스크에, 단계 2에서 제조된 1-(2,3-디플루오로-6-니트로페닐)프로판-2-온 2g을 메탄올(40mL) 중의 나트륨메톡시드(sodium methoxide) 용액에 첨가했고, 이 메탄올 중의 나트륨메톡시드 용액은 빙욕 중에서 교반하면서 2.27g Na를 메탄올에 서서히 첨가하고 첨가 후 50℃에서 1시간 교반함으로써 제조했다. 반응이 완료되기 전에 실온에서 1시간 혼합물을 반응시키고, 1mL의 물을 첨가함으로써 담금질 처리하여 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.04-8.07(m, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 4.20-4.21(d,

2H), 3.98(s, 3H), 2.28(s, 3H).

단계 4: 2-메틸-4-플루오로-5-메톡시-1H-인돌의 제조

100mL의 둥근바닥 플라스크에, 단계 3에서 제조된 1-(2-플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)프로판-2-온 1.9g과 15mL의 메탄올을 첨가하여 용해하고, 탄소에 담지된 팔라듐 190mg를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 36시간 반응시킨 후, 반응을 중지했다. 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11.01(br, 1H), 6.99-7.01(d, 1H), 6.853(m, 1H),

6.10-6.11(t, 1H), 3.79(s, 3H), 2.35(s, 3H).

단계 5: 1,2-디메틸-4-플루오로-5-메톡시-1H-인돌의 제조

[0383] 100mL의 둥근바닥 플라스크 중에, 단계 4에서 제조된 2-메틸-4-플루오로-5-메톡시-1H-인돌 950mg을 6mL의 테트라하이드로푸란에 용해하고, 87.2mg의 수소화나트륨을 0℃에서 서서히 첨가했다. 첨가 완료 후, 용액을 30분간 계속 교반하고, 0.14mL의 요오도메탄을 0℃에서 서서히 첨가했다. 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 1시간 반응시키고, 이어서 0℃에서 물을 서서히 첨가하여 담금질 처리하고, 아세트산에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0384] 단계 6: 1,2-디메틸-4-플루오로-5-하이드록시-1H-인돌의 제조

[0385] 100mL의 둥근바닥 플라스크 중에, 단계 5에서 제조된 1,2-디메틸-4-플루오로-5-메톡시-1H-인돌을 4mL의 무수 디클로로메탄에 용해하고, 0.2mL의 BBr₃을 -70℃에서 서서히 첨가했다. 반응을 중지하기 전에 반응을 -70℃에서 2시간 유지했다. 반응용액을 빙수(ice water)에 서서히 투입하여, 감압하에서 디클로로메탄을 제거했다. 잔류물(residue)를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올에 용해하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[0386] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.82(s, 1H), 6.97-6.99(d, 1H), 6.68-6.72(T, 1H),

[0387] 8.12(s, 1H), 3.59(s, 3H), 2.35(s, 3H).

[0388] 단계 7 (2S)-2-(((S)-((4-플루오로-1,2-디메틸-1H-인돌-5-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르

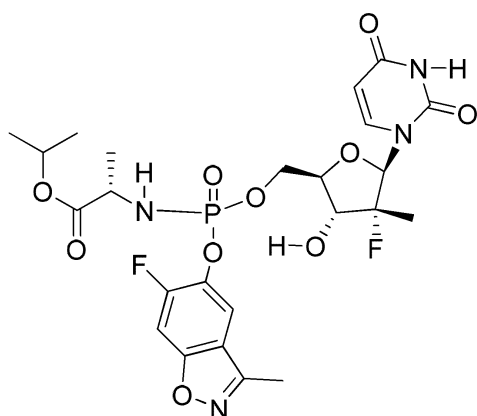
[0389] 출발물질로서, 단계 6에서 제조된 1,2-디메틸-4-플루오로-5-하이드록시-1H-인돌, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0390] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆)

[0391] δ : 11.48(s, 1H), 7.52-7.54(d, 1H), 7.08-7.19(m, 2H), 6.29(s, 1H), 5.86-6.08(m, 3H), 5.47-5.49(d, 1H), 4.84-4.87(t, 1H), 4.24-4.36(m, 2H), 3.77-3.86(m, 3H), 3.65(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.21-1.27(m, 6H), 1.14-1.16(m, 6H).

[0392] LC-MS m/z: [M + H]⁺ = 615.

[0393] 실시예 34: (2S)-2-(((6-플루오로-3-메틸벤조[d]이속사졸-5-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0394]

[0395] 단계 1: 3-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드의 제조

[0396] 100mL의 둥근바닥 플라스크 중에, 1.3mL의 3,4-디플루오로벤즈알데히드를 30mL의 메탄올에 용해하고, 2.2g의 나트륨메톡사이드를 실온에서 서서히 첨가했다. 반응을 중지하기 전에 혼합물을 12시간 반응시키고, 3mL의 물을 첨가함으로써 담금질 처리했다. 메탄올을 감압하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기상을 수집하고, 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해

정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0397] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

[0398] 9.87-9.88(d, 1H), 7.81-7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.40-7.42(t, 1H), 3.96(s, 3H).

[0399] **단계 2: (3-플루오로-4-메톡시페닐)포메이트의 제조**

[0400] 100mL의 둥근바닥 플라스크 중에, 단계 1에서 제조된 3-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 2.5g을 20mL의 무수 디클로로메탄에 용해하고, 4.7g의 m-클로로퍼벤조산을 첨가했다. 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 50℃에서 4시간 반응시켰다. 이 혼합물을 30mL의 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여, 표제 화합물을 얻었고, 이 화합물은 다음의 단계에서 직접 사용되었다.

[0401] **단계 3: 3-플루오로-4-메톡시페놀의 제조**

[0402] 100mL의 둥근바닥 플라스크에, 단계 2에서 제조된 (3-플루오로-4-메톡시페닐)포메이트를 첨가하고, 10mL의 5% 수산화나트륨 용액 및 20mL의 메탄올을 첨가했다. 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 실온에서 1시간 반응시켰다. 2N 염산을 첨가하여 pH를 약 5로 조정하여, 메탄올을 감압하에서 제거했다. 잔류물을 아세트산에틸로 추출하고, 물, 포화 식염수로 세정했다. 유기상을 수집하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

[0403] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

[0404] 9.36(s, 1H), 6.93-6.98(m, 1H), 6.59-6.62(m, 1H), 6.50-6.51(m, 1H), 3.73(s, 3H).

[0405] **단계 4: (3-플루오로-4-메톡시페닐)아세테이트의 제조**

[0406] 단계 3에서 제조된 3-플루오로-4-메톡시페놀 1.8g을 100mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 25mL의 디클로로메탄을 첨가하여 용해했다. 1mL의 염화아세틸과 1.9mL의 트리에틸아민을 빙욕 내에 첨가하고, 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 10분간 반응시켰다. 40mL의 디에틸에테르를 첨가하여, 반응용액을 여과했다. 여과액을 회전 증발기(rotary evaporation)에 의해 건조시켜 황색 고체를 얻었고 이 고체에 30mL의 디에틸에테르를 첨가했다. 이 용액을 여과하고, 여과액을 회전 증발기에 의해 건조시켜 표제 화합물을 얻었고, 이 화합물은 다음의 단계에서 직접 사용되었다.

[0407] **단계 5: 1-(4-플루오로-2-하이드록시-5-메톡시페닐)에탄온의 제조**

[0408] 단계 4에서 제조된 (3-플루오로-4-메톡시페닐)아세테이트 2g을 100mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 6.5mL의 트리플루오로메탄설폰산을 0℃에서 서서히 첨가했다. 이 혼합물을 5분간 교반시키고, 반응을 중지하기 전에 70℃에서 75분 반응시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 20mL의 빙수를 첨가했다. 반응용액을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세정했다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0409] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.95-11.95(d, 1H), 7.51-7.54(d, 1H), 6.89-6.92(d,

[0410] 1H), 3.85(s, 3H), 2.65(s, 3H).

[0411] LC-MS m/z: $[M + H]^+ = 185$.

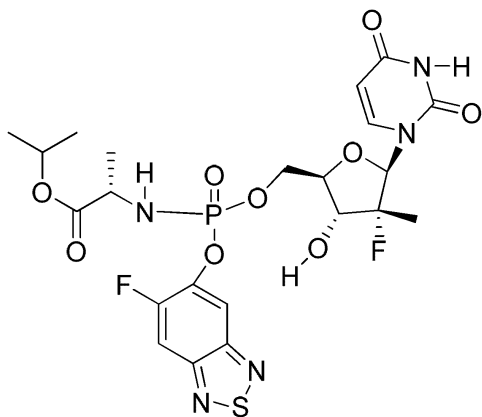
[0412] **단계 6: (E)-1-(4-플루오로-2-하이드록시-5-메톡시페닐)에틸케톡심의 제조**

[0413] 단계 5에서 제조된 1-(4-플루오로-2-하이드록시-5-메톡시페닐)에탄온 2.4g과 하이드록실아민하이드로클로라이드 1.08g을 50mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 15mL의 에탄올을 첨가하여 용해하고, 0.6g의 수산화나트륨을 50℃에서 서서히 첨가했다. 첨가 완료 후, 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 약 1시간 환류시켰다. 반응용액을 0-4℃에서 격렬하게 교반시키고, 20mL의 물을 첨가했다. 반응용액을 여과하고, 필터 케이크를 냉수로 세정하고, 진공 중에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[0414] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.53(s, 1H), 11.49(s, 1H), 7.14-7.17(d, 1H),

[0415] 6.75-6.782(d, 1H), 3.81(s, 3H), 2.23(s, 3H).

- [0416] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 200$.
- [0417] **단계 7: 6-플루오로-5-메톡시-3-메틸벤조[d]이속사졸의 제조**
- [0418] 단계 6에서 제조된 (E)-1-(4-플루오로-2-하이드록시-5-메톡시페닐)에틸케톡심 800mg과 탄산칼륨 332mg을 25mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 5.8mL의 N-메틸피롤리돈(NMP)과 0.4mL의 무수아세트산을 첨가했다. 반응을 중지하기 전에 혼합물을 질소 보호하에 120℃에서 3시간 반응시켰다. 반응용액을 실온으로 냉각시키고, 10mL의 물을 첨가했다. 반응용액을 여과하고, 여과 케이크를 디클로로메탄으로 용해하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0419] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.73-7.76(d, 1H), 7.55-7.57(d, 1H), 3.39(s, 3H),
- [0420] 2.53(s, 3H).
- [0421] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 182$.
- [0422] **단계 8: 3-메틸-5-하이드록시-6-플루오로-벤조[d]이속사졸의 제조**
- [0423] 단계 7에서 제조된 6-플루오로-5-메톡시-3-메틸벤조[d]이속사졸 400mg을 25mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고 6mL의 무수 디클로로메탄을 첨가하여 용해했다. 0.5mL의 삼브롬화붕소를 질소 보호하에 -70℃에서 서서히 적하했다. 첨가 완료 후, 혼합물을 30분간 더 반응시키고, 그 후, 반응을 중지시켰다. 반응용액을 쇄빙(crushed ice)에 투입하고, 디클로로메탄을 감압하에서 제거했다. 잔류물을 여과하고, 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0424] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.11(s, 1H), 7.64-7.67(d, 1H), 7.21-7.23(d, 1H),
- [0425] 2.50(s, 3H).
- [0426] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 168$.
- [0427] **단계 9: (2S)-2-((((6-플루오로-3-메틸벤조[d]이속사졸-5-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조**
- [0428] 출발물질로서, 단계 8에서 제조된 3-메틸-5-하이드록시-6-플루오로-벤조[d]이속사졸, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-테옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.
- [0429] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:
- [0430] 11.53(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.57(s, 1H), 6.28-6.32(m, 1H), 5.91(m, 2H), 5.56-5.602(m, 1H), 4.82-4.86(m, 1H), 4.31-4.42(m, 2H), 4.01-4.04(m, 1H), 3.80-3.85(m, 2H), 2.52(s, 3H), 1.22-1.29(m, 6H), 1.12-1.15(m, 6H).
- [0431] LC-MS m/z : $[M + H]^+ = 603$.
- [0432] **실시예 35: (2S)-2-((((6-플루오로벤조[c][1,2,5]티아디아졸-5-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르**



[0433]

[0434]

단계 1: 4-플루오로-5-메톡시-2-니트로아닐린의 제조

[0435]

2-아미노-4,5-디플루오로니트로벤젠 3.4g을 100mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 30mL의 메탄올을 첨가하여 용해했다. 2.16g의 나트륨메톡시드를 실온에서 서서히 첨가했다. 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 실온에서 12시간 더 반응시켰다. 반응용액을 여과하고, 필터 케이크를 10mL의 차가운 MeOH로 세정하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었고, 이 화합물은 다음의 단계에서 직접 사용되었다.

[0436]

LC-MS m/z: $[M + H]^+ = 187$.

[0437]

단계 2: 4-플루오로-5-메톡시-1,2-페닐렌디아민의 제조

[0438]

단계 1에서 제조된 4-플루오로-5-메톡시-2-니트로아닐린 2.7g을 100mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 30mL의 MeOH를 첨가하고, 270mg의 Pd/C를 실온에서 서서히 첨가했다. 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 수소 분위기하에 50℃에서 3시간 반응시켰다. 반응용액을 여과하고, 필터 케이크를 차가운 MeOH(10mLX2)로 세정했다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이 화합물은 다음의 단계에서 직접 사용되었다.

[0439]

LC-MSM/Z: $[M + H]^+ = 157$.

[0440]

단계 3: 5-플루오로-6-메톡시벤조[C][1,2,5]티아디아졸의 제조

[0441]

단계 2에서 제조된 4-플루오로-5-메톡시-1,2-페닐렌디아민 1.5g을 100mL의 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 20mL의 피리딘을 첨가하여 용해했다. 2.36g의 SOCl_2 를 0℃에서 서서히 첨가했다. 반응을 중지하기 전에 혼합물을 질소 보호하에 50℃에서 12시간 반응시켰다. 반응용액을 10g의 얼음에 투입하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 수집하고, 물, 0.5N 차가운 묽은 염산, 포화 식염수의 순으로 세정하고, 건조, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0442]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.99-8.02(d, 1H), 7.65-7.67(d, 1H), 4.02(s, 3H).

[0443]

LC-MS m/z: $[M + H]^+ = 185$.

[0444]

단계 4: 5-하이드록시-6-플루오로벤조[C][1,2,5]티아디아졸의 제조

[0445]

단계 3에서 제조된 5-플루오로-6-메톡시벤조[C][1,2,5]티아디아졸 500mg을 반응 플라스크에 첨가하고, 4mL의 40% HBr의 수용액을 첨가했다. 반응을 중지하기 전에, 혼합물을 밀폐 상태에서 90℃에서 12시간 반응시켰다. 반응용액을 실온으로 냉각하고, 여과했다. 필터 케이크를 물로 세정하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0446]

LC-MS m/z: $[M + H]^+ = 171$.

[0447]

단계 5: (2S)-2-((((6-플루오로벤조[C][1,2,5]티아디아졸-5-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0448]

출발물질로서, 단계 4에서 제조된 5-하이드록시-6-플루오로벤조[C][1,2,5]티아디아졸, 포스포러스옥시클로라이

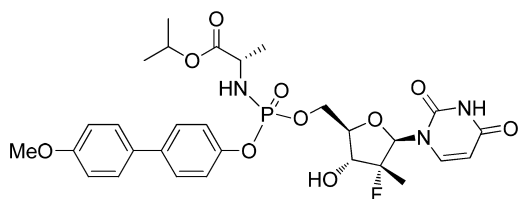
드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0449] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

[0450] 11.54-11.56(m, 1H), 8.08-8.20(m, 2H), 7.57(m, 1H), 6.48-6.54(m, 1H), 5.91-6.10(m, 2H), 5.52-5.18(m, 1H), 4.78-4.85(m, 1H), 4.35-4.38(m, 2H), 3.81-4.07(m, 3H), 1.16-1.30(m, 6H), 1.11-1.13(m, 6H).

[0451] LC-MS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 606$.

[0452] 실시예 36: (2S)-2-((((4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0453]

[0454] 출발물질로서, 4-하이드록시-4'-메톡시-1,1'-비페닐, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

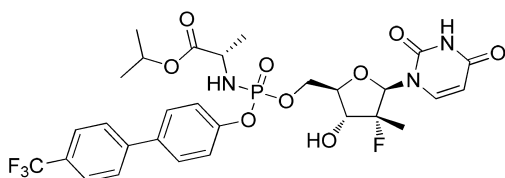
[0455] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H), 7.61-7.55(m, 5H), 7.28-7.23(m, 2H),

[0456] 7.01(d, 2H), 6.05-6.01(m, 2H), 5.84-5.82(m, 1H), 5.57-5.55(m, 1H), 4.88-4.84(m, 1H), 4.41-4.37(m, 1H), 4.27-4.25(m, 1H), 4.05-4.01(m, 1H),

[0457] 3.84-3.82(m, 2H), 2.333.79(s, 3H) 1.28-1.22(m, 6H), 1.18-1.15(m, 6H).

[0458] ESI-MS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 636.1$.

[0459] 실시예 37: (2S)-2-((((4'-트리플루오로메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조



[0460]

[0461] 단계 1: 4-하이드록시-4'-트리플루오로메틸-[1,1'-비페닐]의 제조

[0462] 2g의 4-요오도벤조트리플루오라이드 및 1.2g의 p-하이드록시페닐붕소산을 100mL의 단일 넥플라스크에 첨가하고, 2g의 탄산칼륨, 0.26g의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 30mL의 1,4-디옥산 및 10mL의 물을 첨가했다. 반응을 중지하기 전에 혼합물을 질소 보호하에 70°C에서 4시간 반응시켰다. 얻어진 혼합물을 농축하고, 10mL의 물을 첨가했다. 이 혼합물을, 아세트산에틸(2×10mL)로 추출하고, 건조, 여과, 농축하고, 컬럼크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0463] 단계 2: (2S)-2-((((4'-트리플루오로메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0464] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-하이드록시-4'-트리플루오로메틸-[1,1'-비페닐],

포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0465] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H), 7.87(d, 2H), 7.80(d, 2H), 7.76(d, 2H), 7.57(d, 1H),

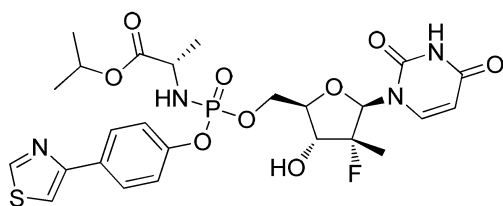
[0466] 7.36(d, 2H), 6.11-6.01(m, 2H), 5.88-5.83(m, 1H), 5.60-5.55(m, 1H), 4.89-4.84(m, 1H),

[0467] 4.42-4.39(m, 1H), 4.28-4.26(m, 1H), 4.04-4.02(m, 1H), 3.85-3.84(m, 2H), 1.28-1.24

[0468] (m, 6H), 1.16-1.14(m, 6H).

[0469] ESI-MS m/z : $[M + H]^+ = 674$.

[0470] 실시예 38: (2S)-2-(((4-(티아졸-4-일)페닐옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0471]

[0472] 단계 1: 4-(티아졸-4-일)페놀의 제조

[0473] 출발물질로서, p-하이드록시페닐붕소산, 4-브로모티아졸, 탄산칼륨 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드를 사용하여 실시예 37의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0474] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ ppm:

[0475] 8.65(s, 1H), 7.83(s, 12H), 7.39(s, 1H), 6.90(d, 2H), 5.00(s, 1H).

[0476] 단계 2: (2S)-2-(((4-(티아졸-4-일)페닐옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

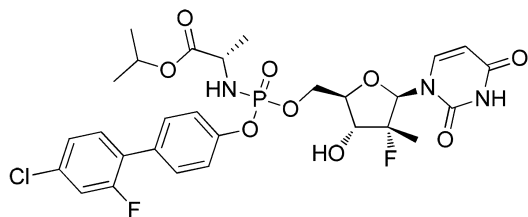
[0477] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-(티아졸-4-일)페놀, 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0478] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.00(d, 2H),

[0479] 7.58(s, 1H), 7.31(d, 2H), 6.08-6.04(m, 2H), 5.82(d, 1H), 5.57(m, 1H), 4.87-4.85(m, 1H), 4.38-4.37(m, 1H), 4.27(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.84-3.82(m, 2H), 1.28-1.24(m, 6H), 1.16-1.14(m, 6H).

[0480] ESI-MS m/z : $[M + H]^+ = 613$.

[0481] 실시예 39: (2S)-2-((((4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0482]

[0483] 단계 1: 4-하이드록시-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]의 제조

[0484] 출발물질로서, 2-플루오로-4-클로로요오도벤젠, p-하이드록시페닐붕소산, 탄산칼륨 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 를 사용하여 실시예 37의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0485] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ ppm: 7.43-6.83(m, 7H), 4.94(s, 1H).

[0486] 단계 2: (2S)-2-((((4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

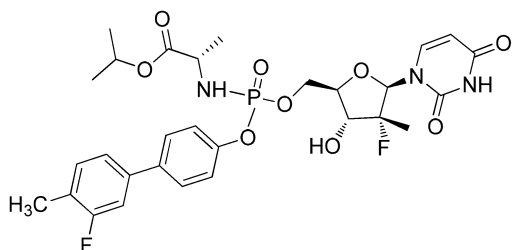
[0487] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-하이드록시-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-비페닐], 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0488] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H), 7.56-7.52(m, 5H), 7.39-7.30(m, 3H),

[0489] 6.11-6.01(m, 2H), 5.86-5.82(m, 1H), 5.56-5.54(m, 1H), 4.87-4.85(m, 1H), 4.42-4.39(m, 1H), 4.28-4.26(m, 1H,), 4.04-4.02(m, 1H), 3.85-3.84(m, 2H), 1.28-1.24(m, 6H), 1.16-1.14(m, 6H).

[0490] ESI-MS m/z: $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 680$.

[0491] 실시예 40: (2S)-2-((((3'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0492]

[0493] 단계 1: 4-하이드록시-3'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-비페닐]의 제조

[0494] 출발물질로서, 3-플루오로-4-메틸-요오도벤젠, p-하이드록시페닐붕소산, 탄산칼륨 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 를 사용하여 실시예 37의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0495] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ ppm: 7.45-6.87(m, 7H), 4.77(s, 1H), 2.31(s, 3H).

[0496] 단계 2: (2S)-2-((((3'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0497] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-하이드록시-3'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-비페닐], 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

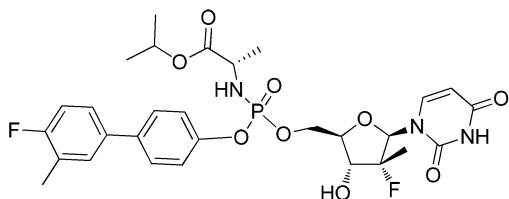
[0498] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ : 11.48(s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.57(d, 1H), 7.44-7.29(m, 5H)

[0499] 6.08-6.03(m, 2H), 5.85-5.82(m, 1H), 5.56-5.54(m, 1H), 4.88-4.83(m, 1H), 4.42-4.38(m, 1H), 4.28-4.26(m, 1H), 4.04-4.02(m, 1H), 3.84-3.82(m, 2H), 2.26(d, 3H),

[0500] 1.28-1.23(m, 6H), 1.19-1.14(m, 6H).

[0501] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 660$.

[0502] 실시예 41: (2S)-2-((((4'-플루오로-3'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0503]

[0504] 단계 1: 4-하이드록시-4'-플루오로-3'-메틸-[1,1'-비페닐]의 제조

[0505] 출발물질로서, 4-플루오로-3-메틸-요오도벤젠, p-하이드록시페닐붕소산, 탄산칼륨 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 를 사용하여 실시예 37의 단계 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0506] ^1H NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ ppm: 7.52-7.42(m, 2H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.06-6.87(m, 3H),

[0507] 4.67(s, 1H), 2.32(s, 3H).

[0508] 단계 2: (2S)-2-((((4'-플루오로-3'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르의 제조

[0509] 출발물질로서, 단계 1에서 제조된 4-하이드록시-4'-플루오로-3'-메틸-[1,1'-비페닐], 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-테옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0510] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ : 11.50(s, 1H), 7.65-7.55(m, 4H), 7.47-7.45(m, 1H), 7.30-7.17

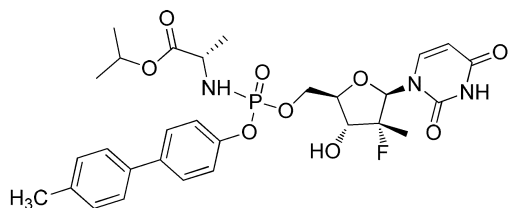
[0511] (m, 3H), 6.11-5.99(m, 2H), 5.85-5.83(m, 1H), 5.57-5.54(m, 1H), 4.90-4.84(m, 1H),

[0512] 4.38-4.36(m, 1H), 4.27-4.25(m, 1H), 4.02-3.99(m, 1H), 3.87-3.80(m, 2H), 2.30

[0513] (s, 3H), 1.29-1.21(m, 6H), 1.16-1.14(m, 6H).

[0514] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 660$.

[0515] 실시예 42: (2S)-2-((((4'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0516]

[0517] 출발물질로서, 4-하이드록시-4'-메틸-[1,1'-비페닐], 포스포러스옥시클로라이드, L-알라닌이소프로필에스테르하

이드로클로라이드, 펜타플루오로페놀 및 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘을 사용하여 실시예 1에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0518] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ : 11.49(s, 1H), 7.58(d, 1H,), 7.53-7.51(m, 4H), 7.29-7.25

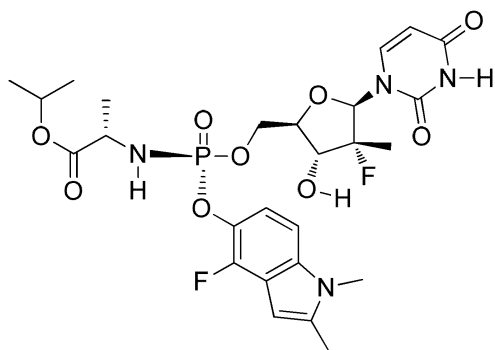
[0519] (m, 4H), 6.10-6.02(m, 2H,), 5.88-5.82(m, 1H,), 5.60-5.55(m, 1H), 4.88-4.84

[0520] (m, 1H,), 4.41-4.38(m, 1H), 4.27(m, 1H,), 4.04-4.02(m, 1H), 3.84-3.82(m, 2H),

[0521] 2.33(s, 3H), 1.28-1.23(m, 6H), 1.18-1.14(m, 6H).

[0522] ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 620$.

[0523] 실시예 43: (2S)-2-(((R)-((4-플루오로-1,2-디메틸-1H-인돌-5-일)옥시) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)포스포릴)아미노)프로판산이소프로필에스테르



[0524]

[0525] 실시예 33에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

[0526] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :

[0527] 11.49(s, 1H), 7.55-7.57(d, 1H), 7.07-7.19(m, 2H), 6.27(s, 1H), 5.91-6.11(m, 3H), 5.14-5.56(d, 1H), 4.82-4.88(t, 1H), 4.41-4.45(m, 1H), 4.24-4.28(m, 1H), 4.04-4.06(m, 1H),

[0528] 3.74-3.82(m, 2H), 3.647(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.20-1.25(m, 6H), 1.14-1.16(m, 6H).

[0529] LC-MS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 615$.

[0530] 약리학적 및 약물동태학적 활성:

[0531] 실험예 1: HCV 레플리콘 시스템(replicon system)에 있어서의 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성 평가(antiviral activity assay)

[0532] 1. 실험 재료

[0533] 1.1 시약:

[0534] 표 1: 시약 일람표

	공급처
DMEM 배지	인비트로젠
소태아혈청(FBS)	지브코
L-글루타민	인비트로젠
페니실린-스트렙토마이신 용액	인비트로젠
DPBS/변형	하이클론
트립신/EDTA	인비트로젠
디메틸설폭사이드(DMSO)	시그마
Bright-Glo™	프로메가
CellTiter-Fluor™ 시약	프로메가

[0535]

[0536] 1.2 Huh7 1b 세포주(cell line):

[0537] 상하이에 소재한 WuXi AppTec Co., Ltd. 에 의해 제공된 Huh7 1b 세포주는 안정된 루시페라아제 리포터 (Luciferase reporter)를 갖는 HCV 1b 레플리콘을 포함했다. 이 세포주는 비구조 단백질 유전자, neo(G418 내성) 및 루시페라아제 리포터를 유전자 재조합 기술을 통해 pBR 벡터에 클로닝함으로써 구축되었다. 다음으로, HCV 레플리콘을 운반하는 벡터를 Huh7 세포에 트랜스펙트(transfect)하였고, 이 트랜스펙트된 Huh7 세포를 G418 내성에 의해 스크린(screen)하였다. HCV 레플리콘을 안정하게 복제하였고, 관련된 단백질 및 루시페라아제를 Huh7 세포에 안정하게 발현시켰다. 항-HCV 화합물의 시험관내 스크린(in-vitro screen)을 위해 세포 모델을 사용했다. 루시페라아제 발현의 레벨을 검출함으로써 화합물의 항-HCV 활성을 측정했다. Lohmann V, et al. 1999. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science. 285(5424):110-113을 참조하기 바란다.

[0538] 1.3 양성 대조군(positive control):

[0539] 본 실험예에 사용되는 대조약(control drug)은 WO 2008/121634(PCT/US2008/058183)에 있어서의 실시예 25의 화합물, 즉 (S)-2-([(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로-푸란-2-일-메톡시]-페녹시-포스포릴아미노)-프로판산이소프로필에스테르였다. 이 화합물을 J. Org. chem, 2011, 76, 8311-8319에 기재된 방법에 따라 제조하여, H-NMR 및 질량 분석기에 의해 식별했다.

[0540] 2. 실험 순서:

[0541] 2.1 화합물 제조: 표 2에 기재된 화합물 각각의 출발농도를 10 μM로 반복 처리하는 상태로, POD™ 810 오토메이션 플랫폼(LabCyte Corporation, USA)을 이용하여 상기 화합물 각각을 96-웰 플레이트(well plate)에 첨가하고; DMSO의 최종 농도를 0.5%로 하여, 상기 화합물 각각을 3배 방식(3-fold fashion)으로 연속 희석한다;

[0542] 2.2 세포 제조: 125 μl의 체적과 8×10³ 세포/웰(cells/well)로 하여 Huh71b 세포를 96-웰 플레이트에 뿌리고, 72시간 동안 37℃, 5% CO₂ 배양기에서 배양한다;

[0543] 2.3 세포 활성의 검출: CellTiter-Fluor™ 시약의 세포 당 30 μl를 첨가하고, 1시간 동안 37℃, 5% CO₂ 배양기에서 배양하고, 형광 광도계로 형광 시그널값을 측정하고, 얻어진 데이터를 이용하여 상기 화합물의 세포 독성(cytotoxicity)을 산출한다;

[0544] 2.4 Bright-Glo 검출: Bright-Glo™ 루시페라아제 기질의 웰(well) 당 100 μl를 첨가하고, 화학 발광 검출 시스템 EnVision™(PerkinElmer, USA)을 이용하여 5분 이내에 형광 시그널값을 검출하고, 얻어진 데이터를 이용하여 및 화합물의 효능을 산출한다;

[0545] 2.5 데이터 처리: 얻어진 데이터를, 하기 식을 이용하여 세포 생존율(cell viability)의 백분율(생존율 %)로 변환한다:

$$\text{생존율 \%} = \frac{CPD}{ZPE} \times 100$$

[0546]

[0547]

CPD: 화합물이 첨가된 웰의 형광 시그널값

[0548]

ZPE(Zero percent effect): 0% 효과를 가지는 컨트롤 웰(control well)의 형광 시그널값

[0549]

생 데이터(raw data)를, 하기 식을 이용하여 억제(inhibition)의 백분율(억제 %)를 산출한다:

$$\text{억제 \%} = \frac{CPD - HPE}{ZPE - HPE} \times 100$$

[0550]

[0551]

CPD: 화합물이 첨가된 웰의 형광 시그널값

[0552]

HPE(Hundred percent effect): 100% 효과를 가지는 컨트롤 웰의 형광 시그널값

[0553]

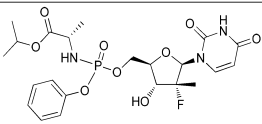
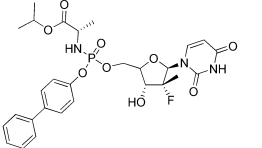
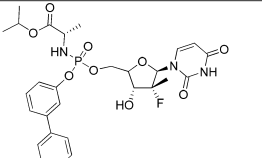
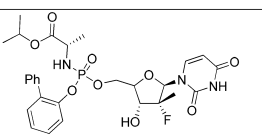
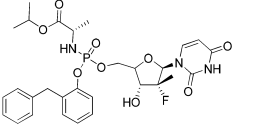
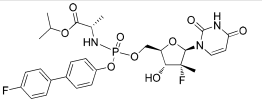
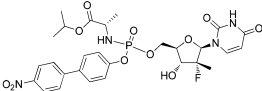
ZPE (Zero percent effect): 0% 효과를 가지는 컨트롤 웰(control well)의 형광 시그널값

[0554]

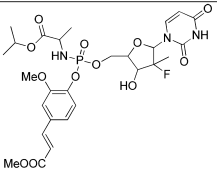
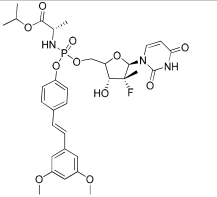
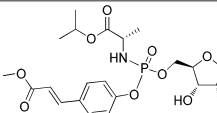
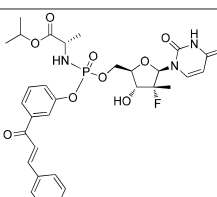
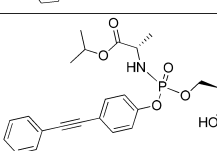
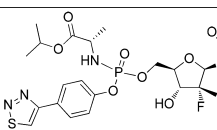
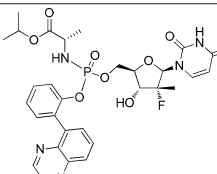
상기 억제 %를 그래프 패드 프리즘 소프트웨어(GraphPad Prism software)에 의해 처리하여 대응하는 곡선 및 EC₅₀값을 얻었다. 그 데이터를 표 2에 나타냈다.

[0555]

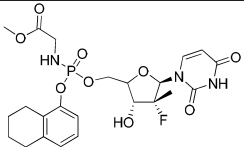
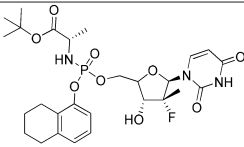
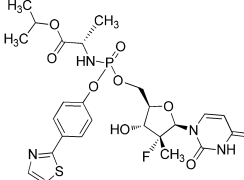
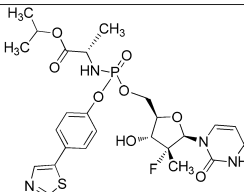
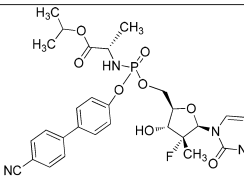
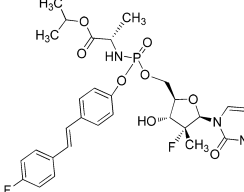
표 2

실시예 번호	구조	EC ₅₀ (μM)
양성 대조군		0.1168
실시예 1		0.056
실시예 2		0.1051
실시예 3		0.1232
실시예 4		검출되지 않음
실시예 5		0.061
실시예 6		검출되지 않음

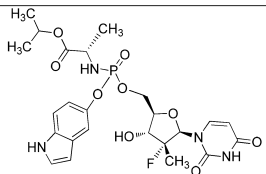
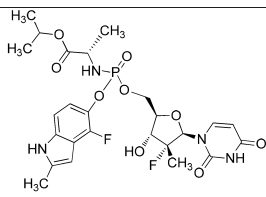
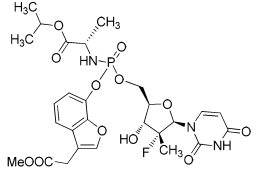
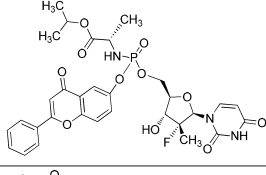
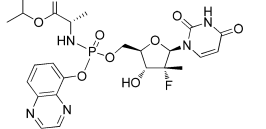
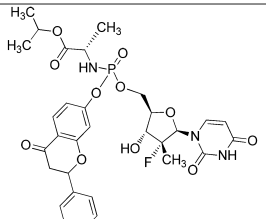
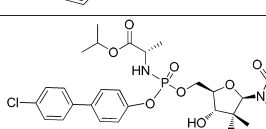
[0556]

실시예 7		검출되지 않음
실시예 8		0.411
실시예 9		검출되지 않음
실시예 10		검출되지 않음
실시예 11		0.189
실시예 12		0.637
실시예 13		검출되지 않음

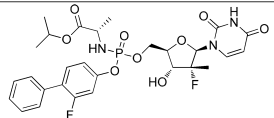
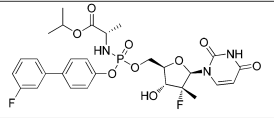
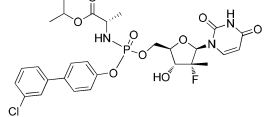
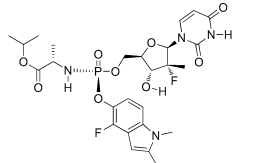
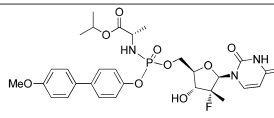
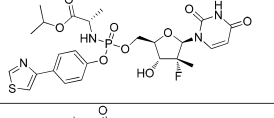
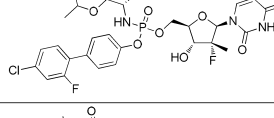
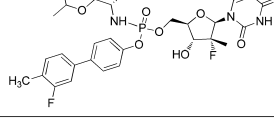
[0557]

실시예 14		0.2231
실시예 15		>3.33
실시예 16		3.871
실시예 17		0.2577
실시예 18		0.3141
실시예 19		0.303

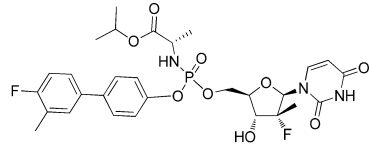
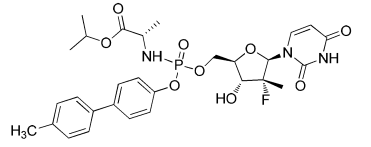
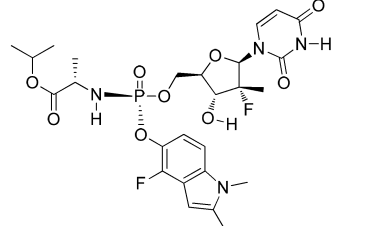
[0558]

실시예 20		3.871
실시예 21		0.2577
실시예 22		0.3141
실시예 23		4.488
실시예 24		검출되지 않음
실시예 25		검출되지 않음
실시예 27		0.098

[0559]

실시예 28		0.123
실시예 31		0.102
실시예 32		0.068
실시예 33		0.033
실시예 36		0.073
실시예 38		0.100
실시예 39		0.061
실시예 40		0.056

[0560]

실시예 41		0.050
실시예 42		0.126
실시예 43		0.069

[0561]

[0562]

상기 결과는, 본 발명의 화합물이 HCV 바이러스를 매우 효율적으로 억제하는 능력을 가지며, 양성 대조군과 비교하여, EC₅₀값에 기초하여 뛰어난 또는 동등한 활성을 가진다는 것을 나타내고 있다.

- [0563] 실험예 2: 세포 배양 유래의 감염성 HCV(HCVcc) 시스템에 있어서의 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성 평가
- [0564] 1. 실험 재료
- [0565] 1.1 화합물
- [0566] 본 실험에서는 상기 실시예 1에 따른 화합물을 사용했다. 이 화합물을 DMSO를 가지는 10mM의 모액으로 제제화시키고, 0.5%의 DMSO를 함유하는 DMEM 완전 배지(complete culture medium)에 의해 500nM로 희석하고, 그 후 연속적으로 4배 희석하여, 6개의 농도(six concentrations)를 얻었다. 양성 대조군은 0.5%의 DMSO를 함유하는 DMEM 완전 배지에 의해 10 μ M로 희석하고, 그 후 연속적으로 4배 희석하여, 6개의 농도를 얻었다.
- [0567] 1.2 세포
- [0568] Huh7.5.1 세포는 중국 과학원의 상하이 약물연구소(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences)에 의해 제공되었다.
- [0569] 1.3 바이러스
- [0570] J399EM(HCV 유전자형 2a) 바이러스, 즉 EGFP(강화된 녹색 형광 단백질)로 트랜스펙트된 전체 길이의 HCV 변이체(mutant strain)를 사용했는데, 이는 야생형 JFH-1과 같은 감염 능력(infection capacity)을 가졌다. NS5A-EGFP 융합 단백질의 형광은 NS5A 영역에 EGFP 코딩 서열(coding sequence)을 삽입함으로써 감염 세포 내에서 직접 관찰하였다. J399EM는 중국 과학원의 상하이 약물연구소에 의해 제공되었다.
- [0571] 1.4 시약
- [0572] DMEM 배지는 미국 인비트로젠사(Invitrogen Corporation)로부터 구입했고;
- [0573] 소태아혈청(FBS)은 미국 시그마사(Sigma Corporation)로부터 구입했고;
- [0574] L(+)-글루타민은 미국 인비트로젠사로부터 구입했고;
- [0575] 페니실린-스트렙토마이신(Pen-Strep)은 미국 인비트로젠사로부터 구입했고;
- [0576] 인산 완충 생리 식염수(PBS)는 미국 하이클론사(Hyclone Corporation)로부터 구입했고;
- [0577] 트립신은 미국 인비트로젠사로부터 구입했고;
- [0578] 디메틸설폭사이드(DMSO)는 미국 시그마사로부터 구입했고;
- [0579] 라이시스 버퍼(lysis buffer)는 미국 프로메가사(Promega Corporation)로부터 구입했고;
- [0580] MTT는 미국 시그마사로부터 구입했다.
- [0581] 1.4 측정기
- [0582] EnVision[®] 멀티레이블 플레이트 리더기(Multilabel Plate Reader)는 미국 펄킨엘머사(Perkin-Elmer Corporation)로부터 구입했다.
- [0583] 2 실험 방법
- [0584] 1) Huh7.5.1 세포 제조: 대수 증식기(logarithmic phase)에 Huh7.5.1 세포를 수집하고, DMEM 완전 배지에 재현탁하고, 96-웰 플레이트(7×10^3 세포/웰)에 씨딩(seed)하여, 24시간 동안 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 배양한다.
- [0585] 2) 바이러스 감염: DMEM 완전 배지에 J399EM 바이러스를 재현탁하고, 바이러스 상청액(virus supernatant)(MOI $\approx$ 0.1)을 상기 96-웰 플레이트에 첨가하여, 감염 8시간 후에 PBS로 세정한다.
- [0586] 3) 약물 치료: 여러 가지 농도의 화합물을 J399EM 바이러스에 의해 감염된 Huh7.5.1 세포에 첨가하되, 각 농도를 중복되게 하고; 제로 퍼센트 효과(ZPE)를 가지는 대조군(control group)과 100%의 효과(HPE)를 가지는 대조군을 설정하고; 상기 화합물을 ZPE군(ZPE group)에서 0.5%의 DMSO를 함유하는 DMEM 완전 배지로 교체하여, HPE군(HPE group)에서 바이러스에 감염되지 않은 세포를 사용한다.
- [0587] 4) 세포 배양: 72시간 동안 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 96-웰 플레이트를 배양한다.

[0588] 5) 항-HCV 활성 검출: 배양 후 EnVision[®] 멀티 라벨 플레이트 리더기로 각 웰의 상대적 형광 단위(relative fluorescence unit, RFU)를 판독하고, 하기 식에 따라 얻어진 데이터를 이용하여 상기 화합물의 항-HCV 활성을 산출한다.

[0589]
$$\text{억제\%} = (\text{RFU}_{\text{ZPE}} - \text{RFU}_{\text{CPD}}) / (\text{RFU}_{\text{ZPE}} - \text{RFU}_{\text{HPE}}) \times 100$$

[0590] 여기서, RFU_{ZPE}는 제로 퍼센트 효과를 가지는 대조군의 상대적 형광 단위를 나타내고, RFU_{CPD}는 대응하는 화합물군의 상대적 형광 단위를 나타내고, RFU_{HPE}는 100퍼센트의 효과를 가지는 대조군의 상대적 형광 단위를 나타낸다.

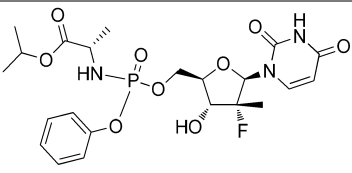
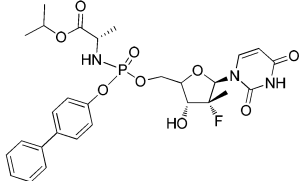
[0591] 6) 세포 생존율 검출: MTT 용액을 각 웰에 첨가하고, 4시간 동안 37℃, 5% CO₂ 인큐베이터에서 배양하고 나서, MTT 용해 용액을 첨가하고, 6시간 후 멀티라벨 플레이트 리더기로 570nm에서 각 웰의 광학 밀도(OD)를 판독하고, 하기 식에 따라 얻어진 데이터를 이용하여 상기 화합물의 세포 독성을 산출한다.

[0592]
$$\text{생존율\%} = \text{OD}_{\text{CPD}} / \text{OD}_{\text{ZPE}} \times 100$$

[0593] 여기서, OD_{ZPE}는 제로 퍼센트 효과를 가지는 대조군의 광학 밀도를 나타내고, OD_{CPD}는 대응하는 화합물의 광학 밀도를 나타낸다.

[0594] 7) 데이터 처리: 억제%, 생존율%를 각각 그래프패드 프리즘 소프트웨어(GraphPad Prism Software)에 의해 처리하여, HCVcc GT2a 바이러스에 대항하는 화합물의 반최대(half maximal)의 유효 농도(EC₅₀) 값과 반최대 세포 독성 농도(CC₅₀) 값을 얻는다. 그 결과를 표 3에 나타냈다.

[0595] 표 3

실시예 번호	Structure	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
양성 대조군		0.173	>10
실시예 1		0.039	>10

[0596]

[0597] 표 3으로부터, 본 발명의 실시예 1의 화합물은 HCVcc 시스템에 있어서의 양성 대조군과 비교하여 항바이러스 활성이 뛰어나고 세포 독성이 더 적다는 것을 알수 있었다.

[0598] 또한, 본 발명의 실험은, 체외(in vitro) HCVcc 시스템을 이용하여, 실시예 2, 5, 12, 16, 18, 28 및 38에서 제조된 화합물과 같이 본 발명에 의해 제조된 화합물이 HCVcc GT2a 바이러스에 대하여 낮은 반최대 유효 농도(EC₅₀)와 높은 반최대 세포 독성 농도(CC₅₀)를 가져서, 억제 활성이 양호하고 세포 독성이 작다는 것을 입증했다.

[0599] 실험예 3: SD쥐(SD rats)에 있어서의 본 발명의 화합물의 약물동태학적 연구

[0600] 1. 실험 재료

[0601] 1.1 화합물

- [0602] 본 실험에서는, 실시예 1의 화합물을 사용하였고, 양성 대조약물은 상기한 것과 동일하였다. 각 화합물은, 0.5% 카복시메틸셀룰로오스나트륨(CMC)에 첨가하고, 혼합물을 교반하여 위내 투여용의 10mg/mL의 현탁액을 제조했다.
- [0603] 표준 물질 GS-461203은 시험 화합물의 대사물질(metabolite)이며, 그 화학명은, 미국 트리링크 바이오 테크놀로지애스(TriLink BioTechnologies Corporation)로부터 구입한 (2'R)-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-메틸우리딘트 리포스페이트였다.
- [0604] 1.2 동물
- [0605] 수컷 SD쥐는 상하이 슈퍼 B&K 레보레토리 애니멀사(Shanghai Super-B&K laboratory animal Co. Limited)에 의 해 제공된 나이 6-8주, 체중 237.0-268.4g이다.
- [0606] 1.3 시약
- [0607] 메탄올(chromatographic pure)은 미국 스펙트럼사(Spectrum Corporation)로부터 구입했다.
- [0608] 아세토니트릴(chromatographic pure)은 미국 스펙트럼사로부터 구입했다.
- [0609] 1.4 측정기
- [0610] API 5500 LC-MS는 AB사(AB Corporation)로부터 구입했다.
- [0611] 2. 실험 방법
- [0612] 1) 투여: 18마리의 쥐가 각 그룹을 이루는 상태에서, SD쥐를 4그룹으로 나누고, 50mg/kg 양의 화합물을 사용하여 위내 투여(intragastrically administration)한다. 위내 투여 전에 10-15시간 동안 쥐를 금식시켜, 투여 4 시간 후에 재급식한다.
- [0613] 2) 샘플링(sampling): 투여 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간 및 12시간 후에, 쥐를 죽여서(그룹 마다 각 시점에서 n=3), 각각의 쥐간(rat liver)의 약 1g을 각각 수집하고, 예냉각된(pre-cooled) 메탄올 부피의 3배를 첨가하고, 30초 동안 균질화하여, 분석 전에 -80℃에서 준비한 간 균질현탁액(liver homogenate)을 저장한다.
- [0614] 3) 표준 곡선 작성: GS-461203 저장 용액(stock solution)을 적당량 취하고, 메탄올로 순차적으로 희석하여 30, 27, 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2 및 0.1 µg/mL의 농도의 표준 용액을 제조하고, 각 표준 용액의 10 µL를 90 µL 블랭크 쥐(blank rat) 간 균질현탁액에 병렬적으로(parallely) 첨가하여 3000, 2700 1000, 500, 200, 100, 50, 20 및 10ng/mL 농도의 시료(sample) 표준 곡선을 작성했다.
- [0615] 4) 시료 처리: 30 µL의 간 균질현탁액 시료 또는 표준 곡선 시료를 내부 표준(internal standard)(100ng/mL)을 포함하는 아세토니트릴 용액 150 µL에 첨가하고, 2분간 교반하고, 10분간 원심분리(6000회전/분)하고, 상청액을 주입식 물약병(injection vial)으로 옮긴다.
- [0616] 5) 시료 데이터 분석: 상청액 5 µL를 취하여, 주입하고, 이어서 UPLC-MS/MS를 이용하여 시료들 중에 GS-461203의 농도를 검출하고; 간 균질현탁액의 얻어진 약물 농도-시간 데이터에 따라, 약물 동태학적 계산 소프트웨어 WinNonlin 6.2.1의 약물 동태 파라미터를 계산하기 위해서 약물동태학적 계산 소프트웨어의 비구획 모델(non-compartmental model)을 이용하여 시험 화합물 각각의 대사물질 GS-461203의 약물동태학적 파라미터를 계산한다. 그 결과를 표 4에 나타냈다.
- [0617] 표 4
- | GS-461203 | C _{max}
(ng/g liver) | T _{max}
(hr) | AUC _{last}
(ng/g*hr) |
|-----------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 양성 대조군 | 753 | 2.00 | 5627 |
| 실시예 1 | 818 | 1.00 | 7106 |
- [0618]
- [0619] 표 4로부터, 본 발명에 따른 실시예 1의 화합물이 간 조직 중의 피크 농도(peak concentration)와 대사물질의 혈장 약물 농도-시간 곡선 아래쪽 영역에 있어서의 양성 대조군의 것보다 양호했고, 체내 노출 레벨(in vivo exposure level) 이 보다 크다는 것을 알 수 있었다.
- [0620] 상기 결과는, 본 발명의 화합물이 HCV 바이러스를 효과적으로 억제하는 능력을 가지고, 양성 대조군과

비교하여, EC_{50} 에 있어서 동등하거나 뛰어난 효과를 가지고 숙주 세포에 대한 독성이 작고, CC_{50} 이 보다 높고 안전성(security)가 양호하다는 것을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 HCV 감염 치료의 전망이 양호하다.

[0621] 상기와 같이 본 발명을 상세히 설명했지만, 당해 분야의 숙련자라면 본 발명의 정신과 범위로부터 벗어나는 일 없이 여러 가지의 수정 및 변경을 할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 상세한 설명에 한정되지 않으며, 특허청구범위에 의해 정의된다.