(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월12일
(11) 등록번호 10-2477187
(24) 등록일자 2022년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 31/16* (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7023803
(22) 출원일자(국제) 2019년01월16일
심사청구일자 2020년09월11일
(85) 번역문제출일자 2020년08월18일
(65) 공개번호 10-2020-0118062
(43) 공개일자 2020년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/071902
(87) 국제공개번호 WO 2019/141179
국제공개일자 2019년07월25일
(30) 우선권주장
201810044308.4 2018년01월17일 중국(CN)
201811517425.4 2018년12월12일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
JP2017137291 A*
WO2012039414 A1
WO2017104691 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

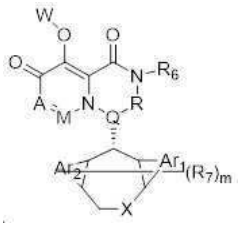
(73) 특허권자
장시 카이시 파마슈티컬 테크놀로지 컴퍼니 리미티드
중국 장시 간저우 장궁 디스트릭트 칭펑 애비뉴 넘버 196 빌딩 2 룸 201 (우: 341000)
(72) 발명자
첸, 리
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 쑤저우 씽후 스트리트 넘버 218 빌딩 씨11 3플로어
샤오, 쿵
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 쑤저우 씽후 스트리트 넘버 218 빌딩 씨11 3플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 38 항 심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 **피리돈 유도체, 이의 입체 이성질체 및 항인플루엔자 바이러스 약물로서의 응용**

(57) 요 약

본 발명은 의약 화학 분야에 속하는 것으로, 화학식 (I)로 표시되는 신규한 피리돈(pyridone) 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 결정 및 인플루엔자 A형 또는/및 인플루엔자 B형 등 바이러스성 감염병을 예방 또는 치료하는 약물을 제조하기 위한 응용에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 PA 서브 유닛 캡 의존적 엔도뉴클레아제 억제제(PA subunit cap-dependent endonuclease inhibitor)로서 인플루엔자 A형 또는/및 인플루엔자 B형 바이러스성 감염병 예방 또는 치료에 사용하기 위한 응용에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 현저한 인플루엔자 엔도뉴클레아제 및 인플루엔자 DNA 억제 활성을 가지며, 단독으로 또는 뉴라미다아제(neuraminidase) 억제제, 뉴클레오시드(nucleoside) 약물, PB2 억제제, PB1 억제제, M2 억제제 또는 기타 항인플루엔자 약물과 병용하여 사용할 수 있고, 인플루엔자 감염 시간을 크게 단축시키고 사망률을 낮추어 임상 적용 전망이 상당히 밝다.



(I)

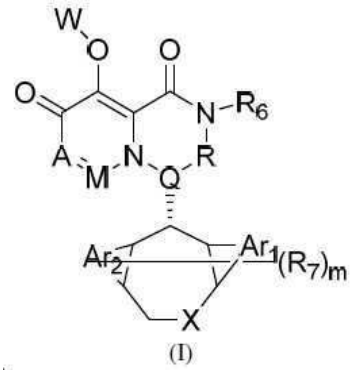
(52) CPC특허분류
A61K 31/5365 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/16 (2018.01)
C07D 471/14 (2013.01)
C07D 498/14 (2013.01)
C07D 498/22 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
수, 샤오지안
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 쑤저우 씽후 스트리트 넘버 218 빌딩 씨11 3플로어
리, 샤오웬
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 쑤저우 씽후 스트리트 넘버 218 빌딩 씨11 3플로어

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물,



(I)

(1) A는 N 또는 CR_1로부터 선택되고, R_1은 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기, 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_1은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고;

(2) M은 N 또는 CR_2로부터 선택되고, R_2는 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기, 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_2는 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고;

(3) Q는 N 또는 CR_3으로부터 선택되고, R_3은 수소, 시아노기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_3은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{5-10} 아릴기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, 스피로 고리, 가교 고리, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬옥시시클로알킬기, 시클로아미드 C_{1-6} 히드로카르빌기, 시클로아미드시클로알킬기, 시클로술포닐 C_{1-6} 히드로카르빌기, 시클로술포닐시클로알킬기로부터

선택되고;

(4) R은 NH, 카르보닐기 또는 CR_4R_5로부터 선택되고, R_4 및 R_5는 수소, 시아노기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_4 및 R_5는 독립적으로 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노아미드기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고;

(5) R_6과 R이 연결되어 이들과 연결된 질소 원자와 함께 제6고리를 형성하고, 상기 제6고리는 스피로 고리 또는 4원, 5원, 6원, 또는 7원 단일고리이고, 선택적으로 R 및 R_6과 모두 연결된 질소 원자에 더하여, 헤테로 원자 및 C=O로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 기를 함유하거나; 또는

R_6은 제5고리이고; 상기 제5고리는 차단되지 않거나 헤테로 원자 및 C=O로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 그 이상에 의해 차단된 비치환 또는 치환된 탄소 고리이고, 상기 제5고리는 스피로 또는 가교 고리이며;

상기 제6고리가 스피로 고리인 경우, 상기 스피로 고리의 공통 탄소 원자 및 상기 스피로 고리와 모 고리에 의해 공유되는 질소 원자는 인접하거나 하나의 원자에 의해 이격되어 있고; 상기 스피로 고리 중 모 고리와 질소 원자를 공유하는 고리는 상기 질소 원자와 마주하는 위치에서 산소 원자 또는 질소 원자를 갖고;

상기 제6고리가 4원, 5원, 6원, 또는 7원 단일고리인 경우, 화학식 (I)는 추가로 다음 조건을 충족시키며: 상기 제6고리는 고리 내 탄소-탄소 에틸렌 결합을 갖거나, 상기 제6고리는 상기 제6고리와 하나의 탄소 원자를 공유하는 고리 외 탄소-탄소 에틸렌 결합을 갖음;

(6) m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐아미드기, 아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_7은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미드기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미드기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고;

(7) X는 N, O 또는 S로부터 선택되고;

(8) W는 하기의 기: (a) $-C(=O)-R_8$; (b) $-C(=O)-(CH_2)k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (c) $-C(=O)-O-(CH_2)k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (d) $-CH_2-O-R_8$; (e) $-CH_2-O-C(=O)-R_8$; (f) $-CH_2-O-C(=O)-O-R_8$; (g) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-R_8$; (h) $-CH(-CH_3)-O-C(C=O)-O-(CH_2)_k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (i) $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$; (j) $-CH_2-O-P(=O)(OPh)(NHR_8)$; (k) $-CH_2-O-P(=O)(OCH_2OC(=O)OR_8)_2$로부터 선택되고; R_8은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기,

C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고;

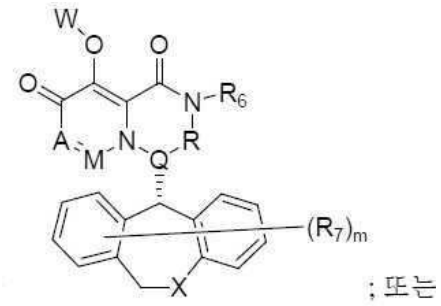
(9) Ar1과 Ar2는 페닐 고리, 또는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로 방향족 고리로부터 독립적으로 선택되고;

치환된 기는 이의 수소 원자가 시아노기, 할로겐기, 히드록실기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐기, 술포닐아미노기, 아미드기, 카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌 설피닐아미노기, 아미노기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실-치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, 아미드-치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시 C_{1-6} 히드로카르빌기 또는 C_{1-6} 히드로카르빌옥시 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 치환기로 치환된 기인 것을 특징으로 한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Ar1과 Ar2가 모두 페닐 고리이고, 상기 피리돈 유도체가 하기 화학식 (II)로 표시되거나:



; 또는

(II)

Ar1과 Ar2 중 적어도 하나는 헤테로 방향족 고리인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

헤테로 고리 또는 헤테로 방향족 고리에서, 헤테로원자가 독립적으로 N, O, 또는 S로부터 선택되고/거나;

R_1은 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 아미드기 또는 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_1은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기 또는 C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_2는 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 아미드기 또는 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_2는 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기

또는 C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_3은 수소, 시아노기, 카르복실기, 아미드기, 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기로부터 선택되고/거나;

R_4 및 R_5는 수소, 시아노기, 카르복실기 또는 아미드기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_4 및 R_5는 독립적으로 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기 또는 C_{1-6} 히드로카르빌아미노아미드기로부터 선택되고/거나;

R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, 카르복실기, 술포닐아미드기 또는 아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_7은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기 또는 C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_8은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

치환된 기는 이의 수소 원자가 시아노기, F, Cl, Br, 히드록실기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐기, 술포닐아미노기, 아미드기, 카르보닐기, 메틸설피닐아미노기, 에틸설피닐아미노기, 이소프로필설피닐아미노기, tert-부틸설피닐아미노기, 아미노기, 카르보닐 히드라지드기, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 시클로헥실, 할로겐화 메틸, 할로겐화 에틸, 할로겐화 n-프로필, 할로겐화 이소프로필, 할로겐화 시클로프로필, 할로겐화 n-부틸, 할로겐화 이소부틸, 할로겐화 tert-부틸, 할로겐화 시클로부틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시n-프로필, 히드록시이소프로필, 히드록시시클로프로필, 히드록시n-부틸, 히드록시이소부틸, 히드록시tert-부틸, 히드록시시클로부틸, 히드록시n-펜틸, 히드록시이소펜틸, 히드록시네오펜틸, 히드록시시클로헥실, 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 치환기로 치환된 기인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_1은 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 아미드기 또는 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_1은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬아미노기, C_{1-6} 알킬설피드릴기, C_{1-6} 알킬카르보닐기, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐기, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, C_{1-6} 알킬설피닐기 또는 C_{1-6} 알킬아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_2는 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 아미드기 또는 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_2는 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬아미노기, C_{1-6} 알킬설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 알킬카르보닐기, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐기, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, C_{1-6} 알킬설피닐기 또는 C_{1-6} 알킬아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_3은 수소, 시아노기, 카르복실기, 아미드기, 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되고/거나;

R_4 및 R_5는 독립적으로 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬아미노기, C_{1-6} 알킬설피드릴기, C_{1-6} 알킬카르보닐기, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐기, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, 카르복실기, 술포닐아미드기 또는 아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_7은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬아미노기, C_{1-6} 알킬설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 알킬카르보닐기, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐기, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, C_{1-6} 알킬설피닐기 또는 C_{1-6} 알킬아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고/거나;

R_8은 하기의 비치환 또는 치환된 기: C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬아미노기, C_{1-6} 알킬설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 알킬카르보닐기, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐기, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노기, C_{1-6} 알콕시카르보닐기, C_{1-6} 알킬설피닐기, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐아미노기, C_{1-6} 알킬설포닐기, C_{1-6} 알킬설포닐아미노기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고/거나;

A는 CR_1이고, R_1은 수소이고/거나;

M은 CR_2이고, R_2는 수소이고/거나;

Q는 N이고/거나;

R_6이 제5고리인 경우, R은 CR_4R_5이고, R_4 및 R_5는 둘 다 수소이고/거나;

X는 S이고/거나;

Ar1과 Ar2는 둘 다 페닐 고리인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

A는 CR_1이고, R_1은 수소이고;

M은 CR_2이고, R_2는 수소이고;

Q는 N이고;

X는 S이고;

Ar1과 Ar2는 둘 다 페닐 고리인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제6고리가 스피로 고리인 경우, 상기 스피로 고리 중 모 고리와 질소 원자를 공유하는 고리는 5원, 6원, 7원 또는 8원 고리이고, 다른 고리는 비치환되거나 할로겐, C_{1-3} 히드로카르빌기, 히드록시메틸기, 메톡시메틸기, 메톡시에틸기, 또는 C_{1-3} 할로겐화 히드로카르빌기로부터 선택된 치환기로 치환된, 3원, 4원, 5원 또는 6원 탄소 원자 고리, 산소 함유 헤테로 고리 또는 황 함유 헤테로 고리인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 8

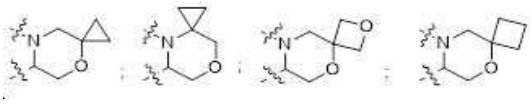
제7항에 있어서,

상기 다른 고리가 치환기를 갖는 경우, 치환기는 메틸, 불소, 염소, 브롬, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 클로로메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서,

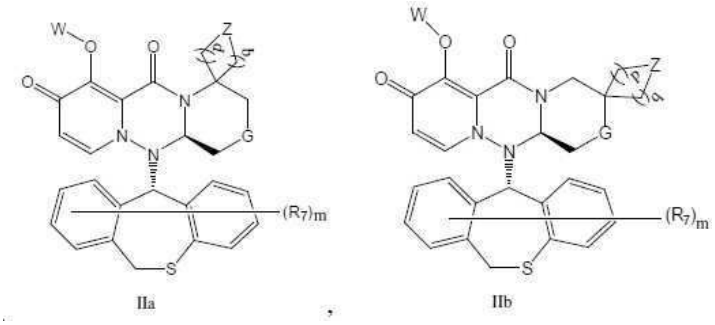
상기 제6고리가 하기 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



청구항 10

제1항에 있어서,

상기 피리돈 유도체가 하기 화학식 IIa 또는 화학식 IIb로 표시되고:



화학식 IIa 및 IIb에서,

G는 O이고;

Z는 CH_2, O 또는 S로부터 선택되고;

p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고, 양자는 동시에 0이 아니고, Z가 O 또는 S일 때, p+q는 2 이상이고;

W, R_7 및 m의 정의는 각각 청구항 1에 기재된 것과 동일한 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 11

제10항에 있어서,

화학식 IIa 및 화학식 IIb에서, p+q=1 또는 2 또는 3이고, Z는 CH_2이거나; 또는 p=1 또는 2이고, q=1 또는 2이고, Z는 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 12

제11항에 있어서,

화학식 IIa 및 화학식 IIb에서,

Z는 CH_2이고, p=0, q=1이거나; p=0, q=2이거나; p=1, q=0이거나; p=1, q=1이거나; p=1, q=2이거나; p=2, q=0이거나; p=2, q=1이거나;

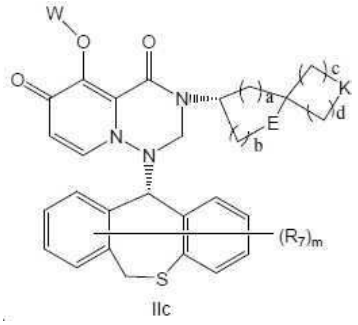
Z는 O이고, p=1, q=1이거나; p=1, q=2이거나; p=2, q=1이거나; p=2, q=2이거나; 또는

Z는 S이고, p=1이고, q=1이거나; p=1, q=2이거나; p=2, q=1이거나; p=2, q=2인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 피리돈 유도체가 하기 화학식 IIc로 표시되고:



IIc

화학식 IIc에서, a, b, c 및 d는 각각 0, 1, 2 또는 3이고, a와 b는 동시에 0 또는 3이 아니고, c와 d는 동시에 0 또는 3이 아니고;

E는 CH_2 또는 O이고;

K는 CH_2 또는 O이고;

W, R_7 및 m의 정의는 각각 청구항 1에 기재된 것과 동일한 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 14

제13항에 있어서,

화학식 IIc에서, a+b=1 또는 2 또는 3이고, c+d는 1 또는 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 제5고리가 가교 고리인 경우, 상기 가교 고리는 이환 또는 삼환이고, 상기 가교 고리의 가교 헤드 탄소 원자 또는 비가교 헤드 탄소 원자는 모 고리 상의 대응하는 질소에 연결되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 제5고리가 가교 고리인 경우, 상기 가교 고리는 비시클로[1.1.1]펜탄, 비시클로[2.1.0]펜탄, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.0]헥산, 비시클로[3.1.1]헵탄, 비시클로[3.2.0]헵탄, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[3.2.1]옥탄, 비시클로[3.3.0]옥탄으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항에 있어서,

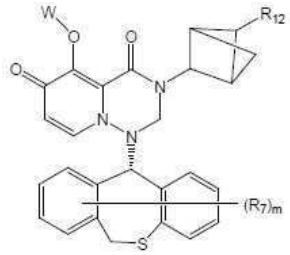
상기 제5고리가 가교 고리인 경우, 상기 가교 고리는 비치환되거나 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸,

$-CH_2OH$ 또는 $-CH_2OCH_3$로부터 선택된 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 치환기로 치환되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

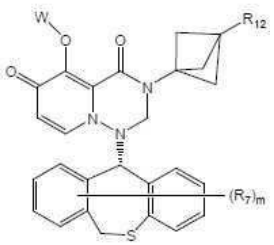
청구항 18

제1항에 있어서,

상기 피리돈 유도체가 하기 화학식 IId 또는 IIe로 표시되고:



IId



IIe

화학식 IId 및 IIe에서,

R_{12}는 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, 카르복실기, 아미드기 또는 에스테르기로부터 선택되고,

W, R_7 및 m의 정의는 각각 청구항 1에 기재된 것과 동일한 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 19

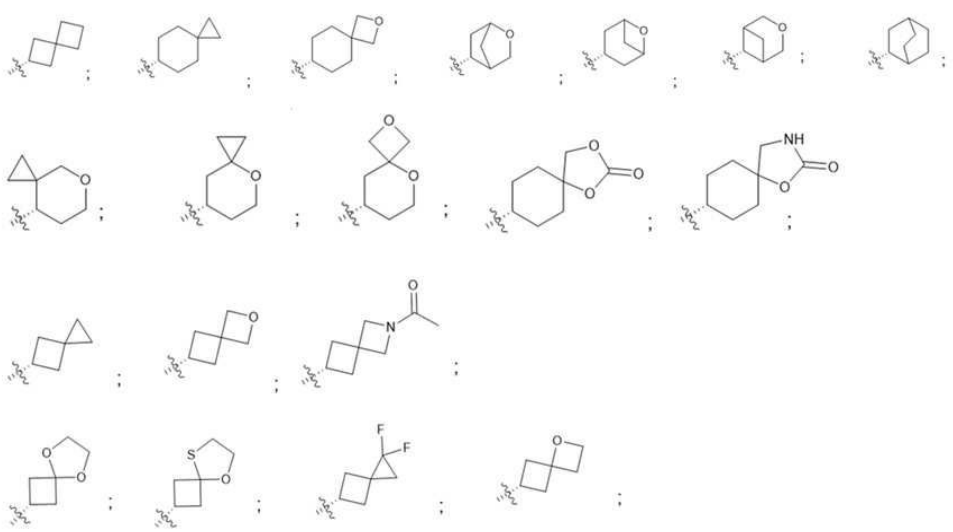
제18항에 있어서,

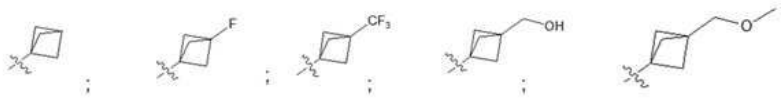
R_{12}가 수소, 불소, 염소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시메틸 또는 히드록시메틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 20

제1항에 있어서,

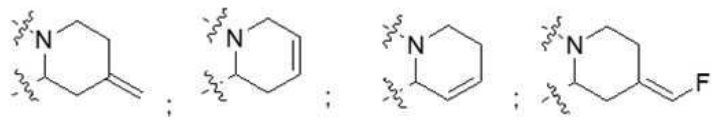
R_6는 하기 기로부터 선택되거나:



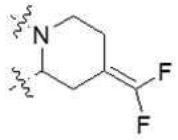


; 또는

상기 제6고리는 하기 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



;



.

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 제6고리가 4원, 5원, 6원 또는 7원 단일 고리인 경우, 상기 제6고리는 R 및 R_6과 모두 연결된 질소 원자인 총 1개의 헤테로 원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7이 페닐 고리에 연결되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 23

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록시 C_{1-6} 히드로카르빌기 또는 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7이 페닐 고리에 연결되고; R_7은 F, Cl, Br, 트리플루오로메틸 또는 메틸로부터 선택되고, m은 0, 1, 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 하기의 기: (e) $-CH_2-O-C(=O)-R_8$; (f) $-CH_2-O-C(=O)-O-R_8$; (g) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-R_8$; (h) $-CH(-CH_3)-O-C(C=O)-O-(CH_2)_k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (i) $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$; (j) $-CH_2-O-P(=O)(OPh)(NHR_8)$ 또

는 (k) $-CH_2-O-P(=O)(OCH_2OC(=O)OR_8)_2$로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

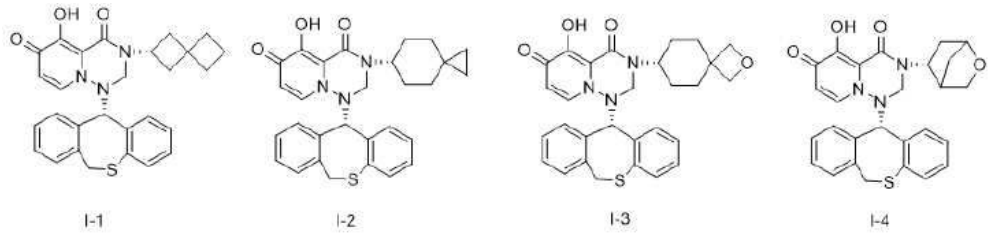
R_8은 C_{1-6} 히드로카르빌기 또는 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

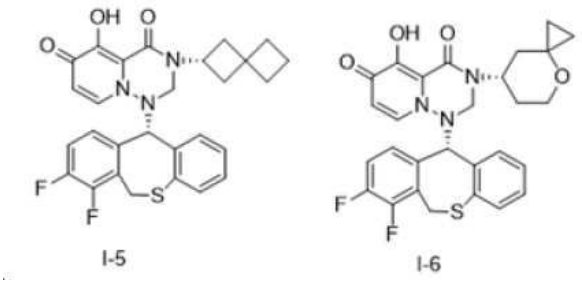
청구항 27

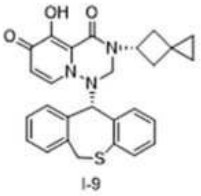
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R_8은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 부틸로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

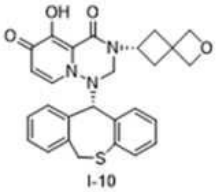
청구항 28

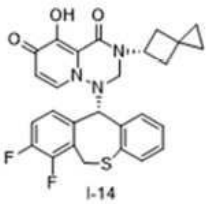
피리돈 유도체가 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

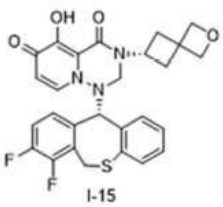


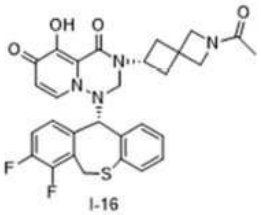


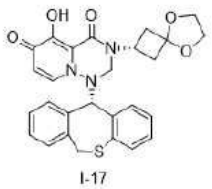

I-9

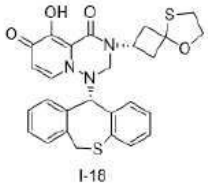

I-10

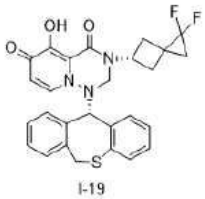

I-14

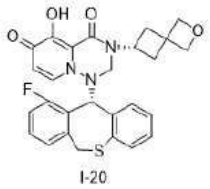

I-15

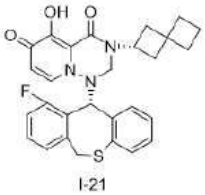

I-16

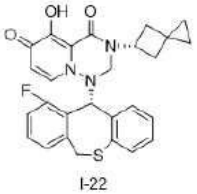

I-17

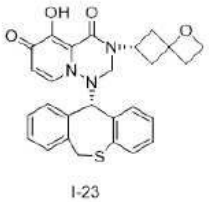

I-18

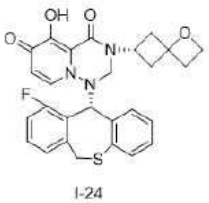

I-19

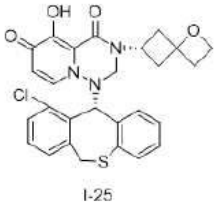

I-20

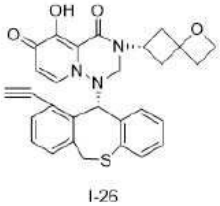

I-21

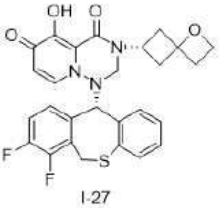

I-22

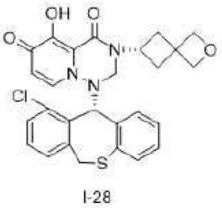

I-23


I-24


I-25


I-26

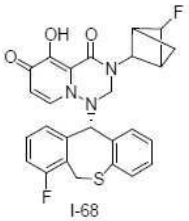

I-27

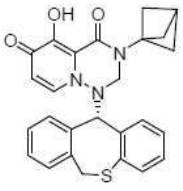

I-28


I-65

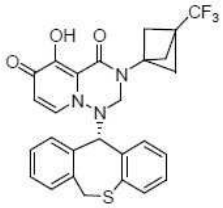

I-66

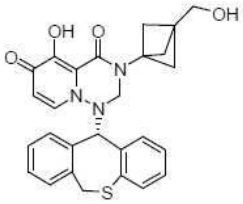

I-67

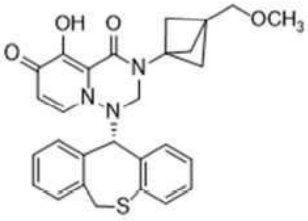

I-68

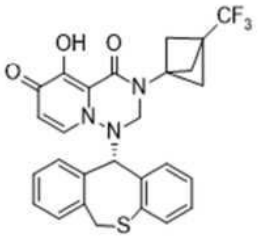

I-69

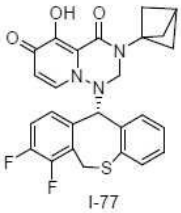

I-70


I-71


I-72

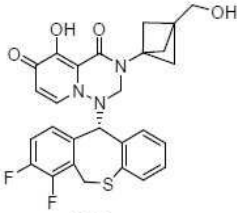

I-73


I-76


I-77


I-78


I-79

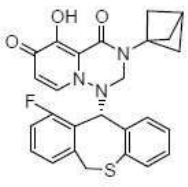

I-80


I-81

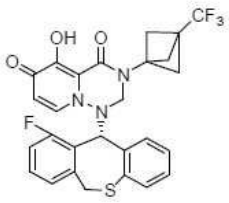

I-82

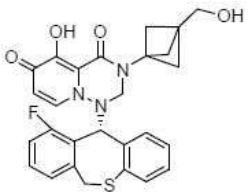

I-83

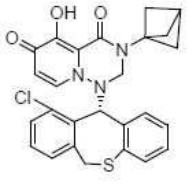

I-84


I-85

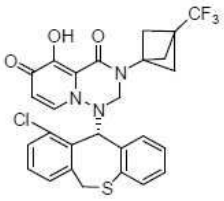

I-86

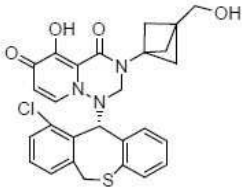

I-87

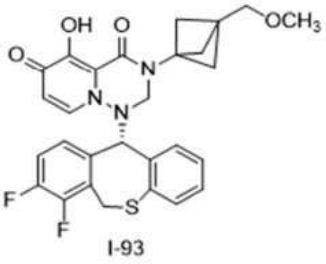

I-88

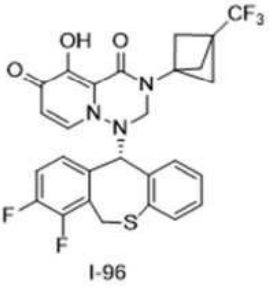

I-89

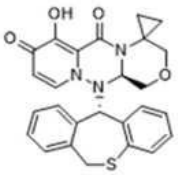

I-90

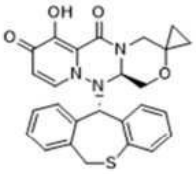

I-91

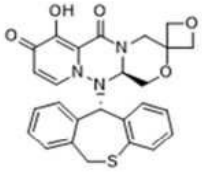

I-92


I-93

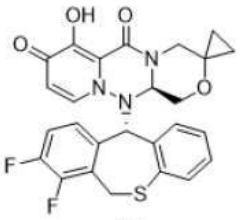

I-96

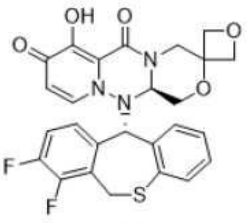

II-1

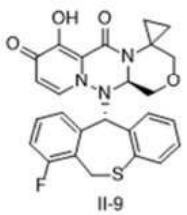

II-2


II-3

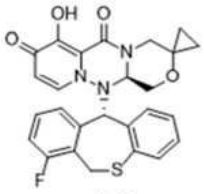

II-5


II-6

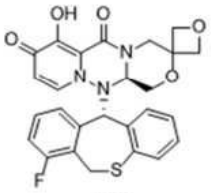

II-7



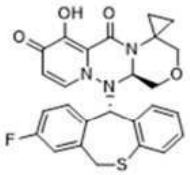
II-9



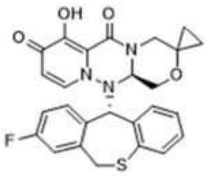
II-10



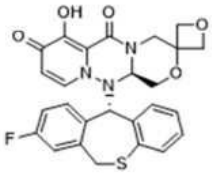
II-11



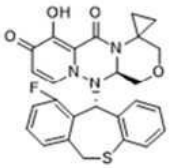
II-13



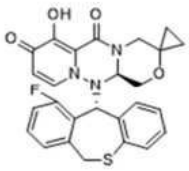
II-14



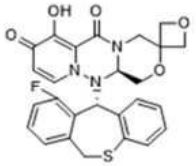
II-15



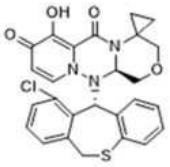
II-17



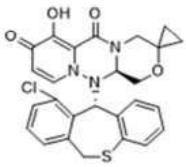
II-18



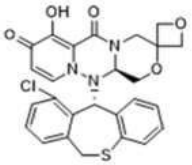
II-19



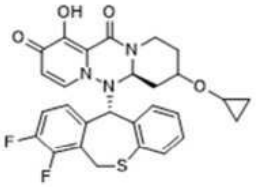
II-21



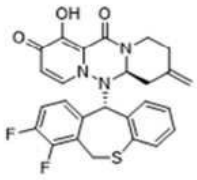
II-22



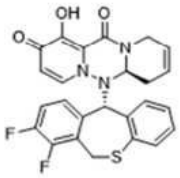
II-23



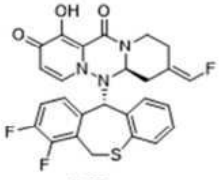
II-34



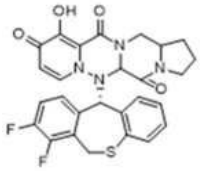
II-65



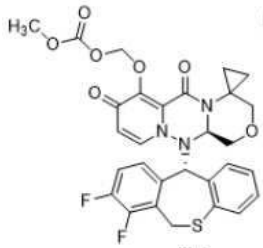
II-66



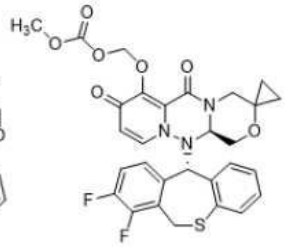
II-67



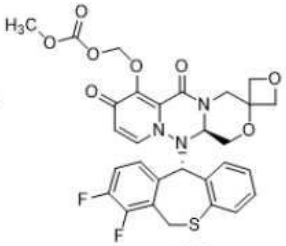
II-101



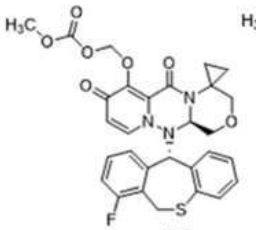
III-1



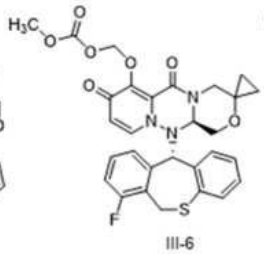
III-2



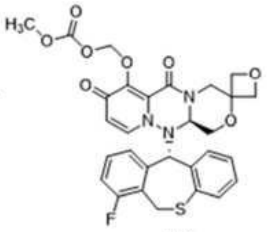
III-3



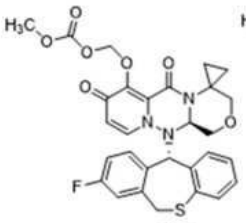
III-5



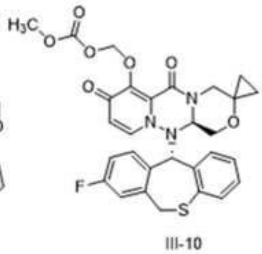
III-6



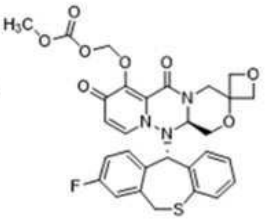
III-7



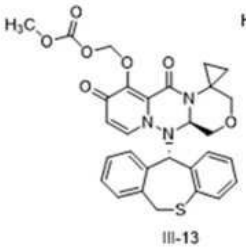
III-9



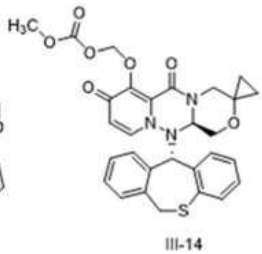
III-10



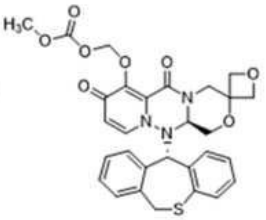
III-11



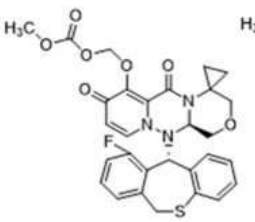
III-13



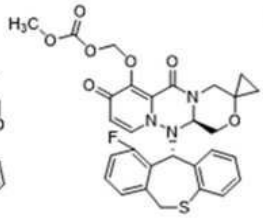
III-14



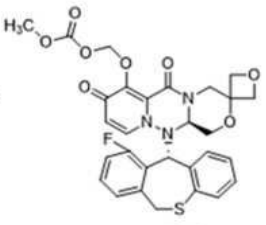
III-15



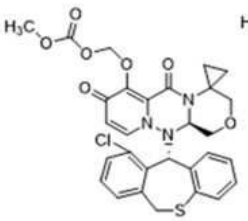
III-17



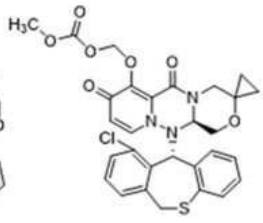
III-18



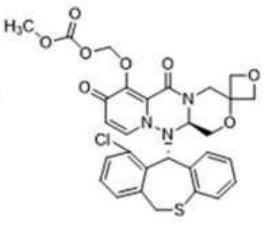
III-19



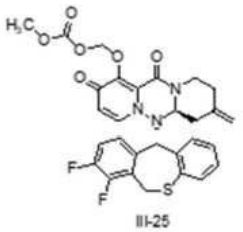
III-21



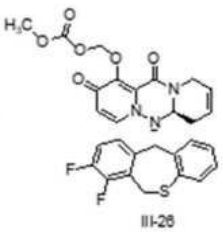
III-22



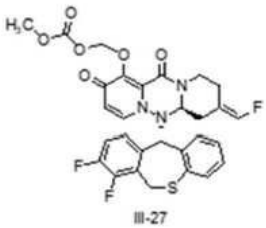
III-23



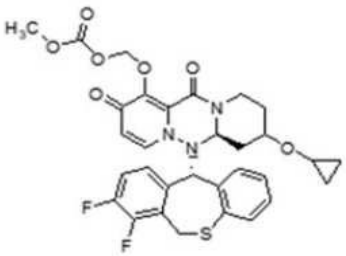
III-25



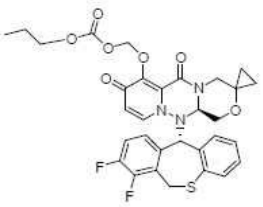
III-26



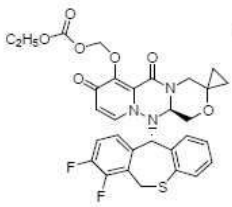
III-27



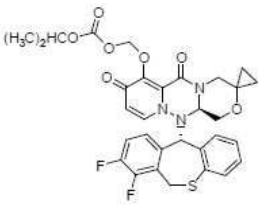
III-30



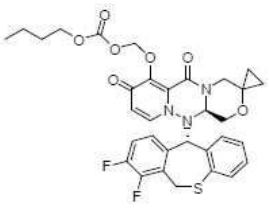
III-49



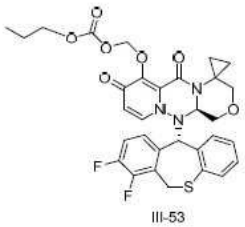
III-50

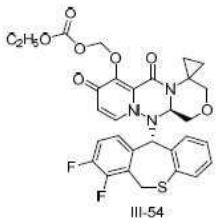


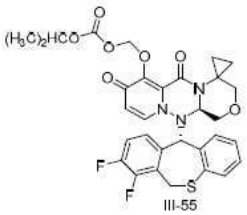
III-51

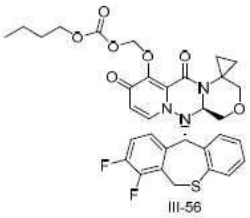


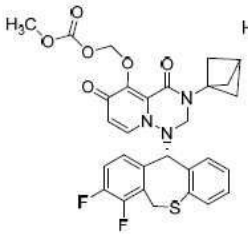
III-52

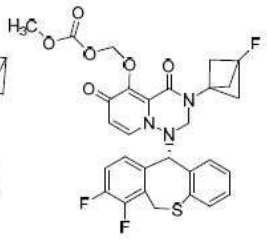

III-53

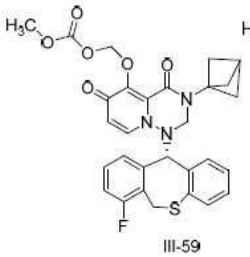

III-54

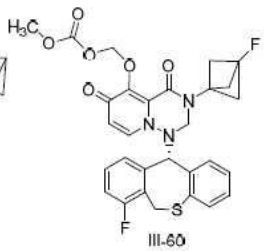

III-55

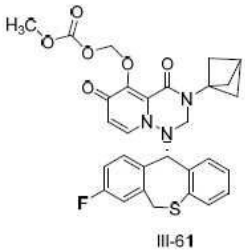

III-56

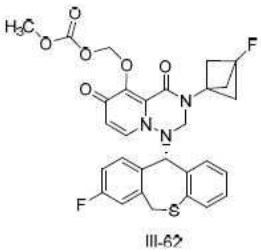

III-57

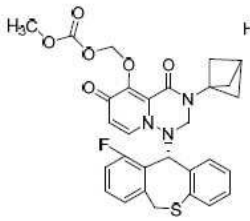

III-58

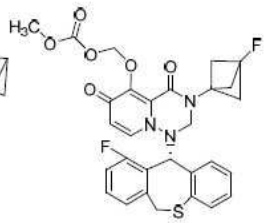

III-59

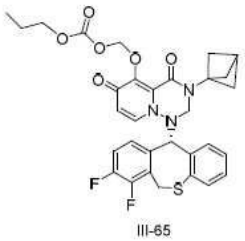

III-60

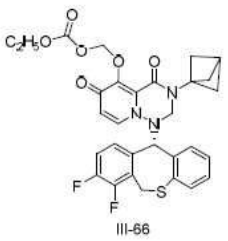

III-61

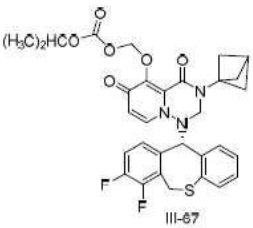

III-62

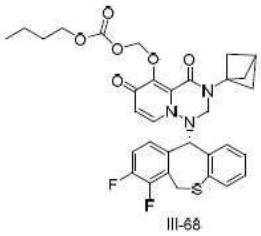

III-63

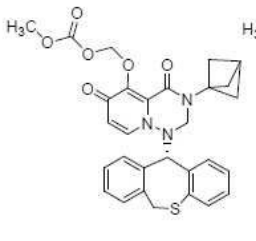

III-64

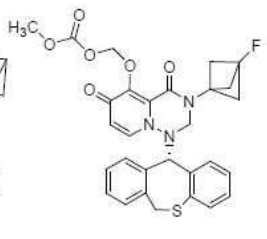

III-65

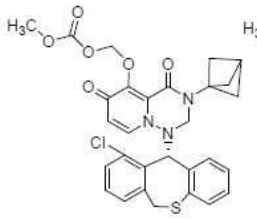

III-66

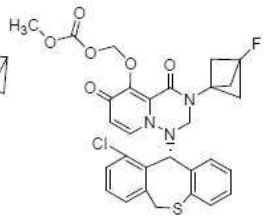

III-67

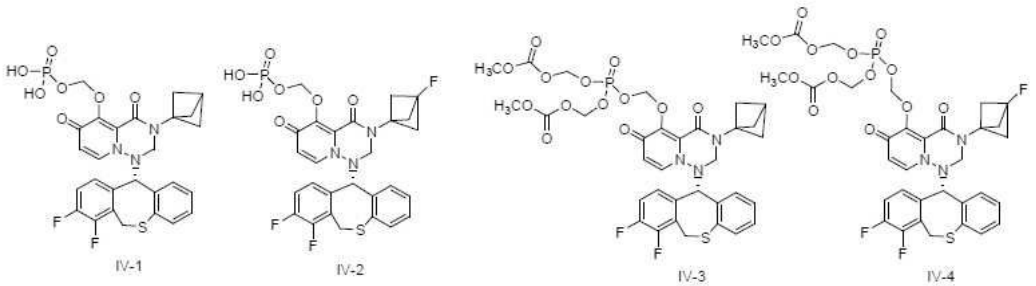

III-68

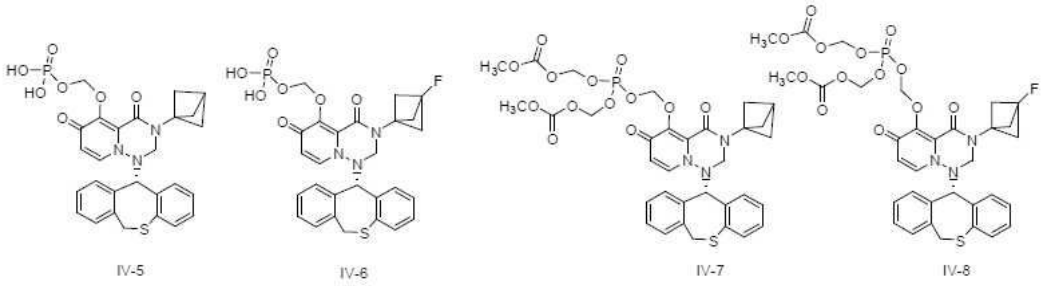

III-69

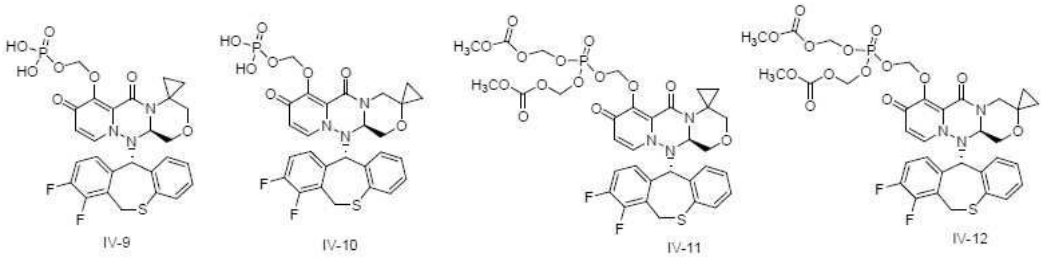

III-70

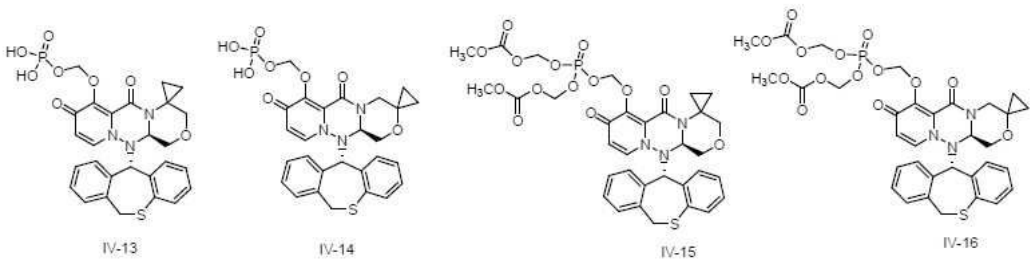

III-71

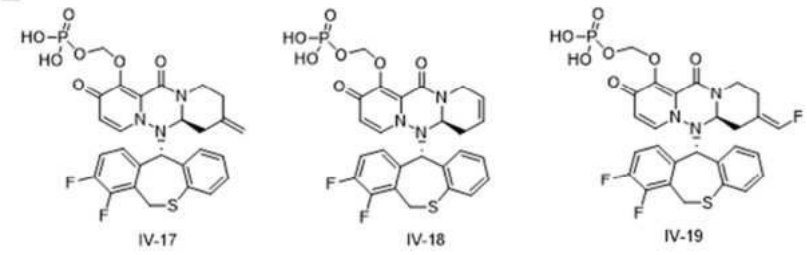

III-72

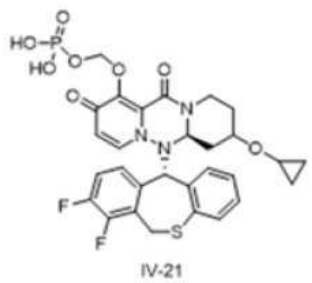






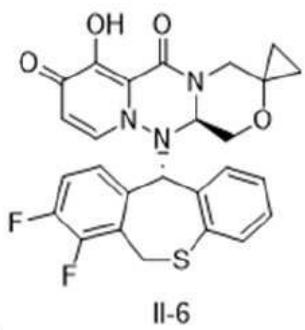






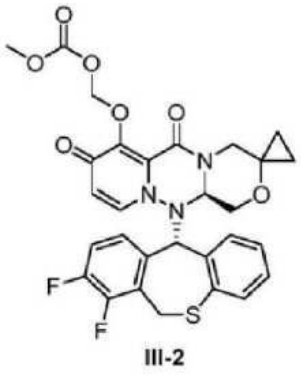
청구항 29

피리돈 유도체가 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



II-6

또는



III-2

.

청구항 30

제1항에 따른 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 바이러스성 감염병을 예방하고/거나 치료하기 위한 것이고, 상기 약학 조성물은 선택적으로 뉴라미다아제 억제제, 뉴클레오시드 약물, PB2 억제제, PB1 억제제, M2 억제제 또는 기타 항인플루엔자 약물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 31

제29항에 따른 피리돈 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 바이러스성 감염병을 예방하고/거나 치료하기 위한 것이고, 상기 약학 조성물은 선택적으로 뉴라미다아제 억제제, 뉴클레오시드 약물, PB2 억제제, PB1 억제제, M2 억제제 또는 기타 항인플루엔자 약물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서,

상기 약학 조성물은 정제, 분말제, 캡슐, 과립제, 경구액, 주사제, 좌제, 환제, 크림제, 페이스트제, 겔제, 산제, 흡입제, 현탁제, 건조 현탁제, 패치, 로션제 또는 나노 제제로부터 선택되는 약학 제제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 33

바이러스성 감염병을 예방하고/거나 치료하는데 사용하기 위한 제1항에 따른 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 바이러스성 감염병은 인플루엔자 A형 바이러스 감염병 및/또는 인플루엔자 B형 바이러스 감염병인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 35

바이러스성 감염병을 예방하고/거나 치료하기 위한 약물에 제조에 사용하기 위한 제29항에 따른 피리돈 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 바이러스성 감염병은 인플루엔자 A형 바이러스 감염병 및/또는 인플루엔자 B형 바이러스 감염병인 것을 특징으로 하는 피리돈 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

인플루엔자 캡 의존성 엔도뉴클레아제 활성을 억제하는 약물 또는 제제인 항바이러스 약물의 제조에 사용하기 위한 제1항에 따른 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체 또는 이의 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 38

인플루엔자 캡 의존성 엔도뉴클레아제 활성을 억제하는 약물 또는 제제인 항바이러스 약물의 제조에 사용하기 위한 제29항에 따른 피리돈 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약 화학 분야에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 신규한 피리돈 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 결정, 전술한 피리돈 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 결정을 함유하는 약학 조성물 및 이를 항바이러스 약물로 사용하는 용도, 특히 캡 의존성 엔도뉴클레아제 억제제(Cap dependent endonuclease inhibitor)의 약물로서 인플루엔자 바이러스 감염 예방 및/또는 치료를 위한 용도, 구체적으로 예를 들어 인플루엔자 바이러스 A형 및 인플루엔자 바이러스 B형 감염을 예방 및/또는 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인한 급성 호흡기 전염병이다. 유행성 감염은 매년 수천 명의 사망을 초래할 수 있으며, 대규모 인플루엔자의 발발은 전 세계적으로 수백만 명의 사망을 초래할 수 있다. 인플루엔자 백신 및 아만타딘(amantadine)과 같은 항바이러스 약물을 사용하여 인플루엔자를 예방하고 치료할 수는 있지만, 이는 예방과 치료 효능은 매우 제한적이므로 더 광범위한 백신과 보다 효과적인 항인플루엔자 약물의 개발이 시급하다.

[0003] 뉴라미다아제 억제제 오셀타미비르(Oseltamivir)와 자나미비르(Zanamivir)는 바이러스 출아 및 방출을 억제할 수 있으나, 중증 환자에 대한 뉴라미다아제 억제제의 임상 효능은 의심스러우며 광범위하게 존재하는 약물 내성도 뉴라미다아제 억제제에서 반드시 고려해야 하는 문제이다. 치명적인 신규한 인플루엔자 바이러스가 대유행할 수 있으므로 임상적으로 완전히 새로운 기제를 갖춘 항인플루엔자 약물이 필요하다.

[0004] 인플루엔자 바이러스의 생명 과정에서, 8개의 RNA 세그먼트 전사가 핵심 단계이다. 이 단계에서 RNA 중합 효소가 중요한 역할을 한다. RNA 중합효소는 PA, PB1 및 PB2의 3개 서브 유닛으로 구성된 삼량체이며, 감염된 숙주 세포핵 내에서 바이러스 RNA의 복제 및 전사를 담당한다. 인플루엔자 바이러스 RNA의 전사에는 특별한 "캡 빼앗기" 기제가 있으며, PB2 서브 유닛은 숙주 전구체 mRNA의 "캡 구조"를 인식하고 결합하는 역할을 하고, PA 서브 유닛은 숙주 mRNA를 프라이머로 전단하여 전사 과정을 개시한다. 전단된 mRNA 프라이머는 PB1 서브 유닛에서 바이러스 mRNA의 합성에 사용된다. PA 서브 유닛의 캡 의존성 엔도뉴클레아제는 인플루엔자 돌연변이 과정에서 매우 보수적이며 바이러스 생명 과정에 필수적이고 결합 부위는 특이성을 가지므로, 상기 결합 도메인은 항인플루엔자 약물의 표적으로서 신규한 항인플루엔자 약물 개발에 매우 적합하다. 인플루엔자 A형 및 인플루엔자 B형의 엔도뉴클레아제 결합 부위는 매우 유사하기 때문에, 캡 의존성 엔도뉴클레아제 억제제는 동시에 인플루엔자 A형

및 인플루엔자 B형 바이러스 활성을 갖는다. 시판되는 인플루엔자 치료 약물인 발록사비르 마르복실(Baloxavir marboxil)은 캡 의존성 엔도뉴클레아제 억제제로서, 인플루엔자 A/B형에 대해 임상적으로 매우 효과적인 치료 효과를 나타낸다. CN102803260A는 비치환된 다중 고리 포르밀 피리돈 유도체를 개시하였으며, 이는 캡 의존성 엔도뉴클레아제에 대하여 억제 활성을 가져 인플루엔자 감염의 치료제 및/또는 예방제로 사용할 수 있다.

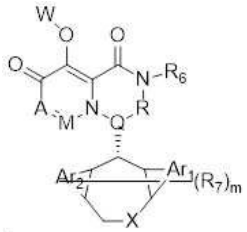
발명의 내용

[0005] 본 발명의 첫 번째 목적은 생체이용률 및 세포독성 등과 같은 활성, 약물동태학적 특성 중의 적어도 한 측면이 종래의 피리돈 유도체보다 우수한 캡 의존성 엔도뉴클레아제 억제제로서 신규한 피리돈 유도체를 제공하는 데에 있다.

[0006] 본 발명의 두 번째 목적은 우수한 캡 의존성 엔도뉴클레아제 억제 활성 및 낮은 세포독성을 가질 뿐만 아니라 약물동태학적 특성, 특히 생체이용률이 현저하게 개선된 피리돈 유도체를 제공하는 데에 있다.

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 다음의 기술적 해결책을 채택한다.

[0008] 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체 또는 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 결정에 있어서,

[0009] 

[0010] (I)

[0011] 여기에서,

[0012] (1) A는 N 또는 CR_1로부터 선택되고, R_1은 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기, 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_1은 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되고;

[0013] (2) M은 N 또는 CR_2로부터 선택되고, R_2는 수소, 시아노기, 히드록실기, 할로겐기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기, 술포닐아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_2는 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카

르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되거나; 또는 R_1과 R_2가 연결되어 이들과 서로 연결된 탄소와 함께 제1고리를 형성하거나 R_2와 R_7이 연결되어 이들과 서로 연결된 탄소와 함께 제2고리를 형성하고;

[0014] (3) Q는 N 또는 CR_3으로부터 선택되고, R_3은 수소, 시아노기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기로부터 선택되거나; 또는 R_3은 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{5-10} 아릴기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, 스피로 고리, 가교 고리, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6}히드로카르빌티오 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬 C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알킬옥시시클로알킬기, 시클로아미드 C_{1-6} 히드로카르빌기, 시클로아미드시클로알킬기, 시클로술포닐 C_{1-6} 히드로카르빌기, 시클로술포닐시클로알킬기로부터 선택되거나; 또는 R_3 및 R_4가 연결되어 이들과 서로 연결된 탄소와 함께 제3고리를 형성하고;

[0015] (4) R은 NH, 카르보닐기 또는 CR_4R_5로부터 선택되고, R_4, R_5는 수소, 시아노기, 카르복실기, 에스테르기, 아미드기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_4, R_5는 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노아크릴아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬메르캅토기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_4 및 R_5가 연결되어 이들과 서로 연결된 탄소와 함께 제4고리를 형성하고;

[0016] (5) R_6은 수소 및 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술폰기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되거나; 또는 R_6은 제5고리이거나; 또는 R_6과 R이 연결되어 이들과 연결된 질소와 함께 제6고리를 형성하고, 상기 제6고리는 단일고리, 스피로 고리, 융합 고리, 가교 고리 또는 다중 고리이고, 상기 제6고리는 R 및 R_6과 모두 연결된 질소 이외에

선택적으로 헤테로 원자, C=O, S=O 또는 -SO_2로부터 선택된 1개, 2개, 3개 이상을 더 함유할 수 있고;

[0017] (6) m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, 카르복실기, 에스테르기,술포닐아미드기, 아미드기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R_{72}은 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬술폰기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술폰기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기로부터 선택되거나; m은 2, 3, 4 또는 5이고, 한 쌍 또는 복수 쌍의 서로 인접한 2개의 R_7이 연결되어 이들과 서로 연결된 탄소와 함께 제7고리를 형성하거나; 또는 R_2와 R_7이 연결되어 이들과 서로 연결된 탄소와 함께 상기 제2고리를 형성하고;

[0018] (7) X는 $(CH_2)_n$, -CH(OCH_3), -CH(SCH_3), N, O 또는 S로부터 선택되고, Y는 화학 단일 결합, NH, O 또는 S이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고;

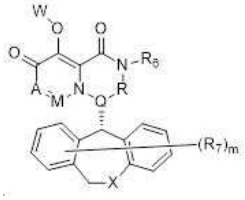
[0019] (8) W는 수소 또는 화학적 방법에 의해 및/또는 체내 효소의 작용에 의해 모 약물로 대사된 그룹이고;

[0020] (9) Ar1과 Ar2는 페닐 고리, 1개, 2개, 3개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로 방향족 고리로부터 독립적으로 선택되고;

[0021] (10) 상기 제1고리, 제2고리, 제3고리, 제4고리, 제5고리 및 제7고리는 독립적으로 차단되지 않거나 헤테로 원자, C=O, S=O, SO_2로부터 선택된 1개, 2개, 3개 이상에 의해 차단된 비치환 또는 치환된 탄소 고리이고, 상기 제1고리, 제2고리, 제3고리, 제4고리, 제5고리 및 제7고리는 독립적으로 단일 고리, 스피로 고리, 융합 고리, 가교 고리 또는 다중 고리이다.

[0022] 본 발명에 있어서, R_7이 복수일 때(즉, m이 1보다 큰 경우), R_7은 같거나 다르며 특별히 요구되는 바는 없다.

[0023] 본 발명의 구체적일 일 양상에 있어서, Ar1과 Ar2는 모두 페닐 고리이고, 피리돈 유도체는 하기 화학식 (II)로 표시된다.

[0024] 

[0025] (II)

[0026] 본 발명의 다른 일 측면에 있어서, Ar1과 Ar2 중 적어도 하나는 헤테로 방향족 고리이다.

[0027] 본 발명에 있어서, 상기 헤테로 고리 또는 헤테로 방향족 고리의 헤테로 원자는 바람직하게는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된다.

[0028] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, A는 CR_1이고, M은 CR_2이며, R_1와 R_2는 연결되어 이들과 연결되는 탄소 원자와 함께 상기 제1고리를 형성한다.

[0029] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, Q는 CR_3이고, R은 CR_4R_5이며, R_3와 R_4는 연결되어 이들과 연결되는 탄소 원자와 함께 상기 제2고리를 형성한다.

[0030] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, R은 CR_4R_5이고, R_4와 R_6는 연결되어 이들과 연결되는 질소 및 탄소 원자와 함께 상기 제6고리를 형성한다.

[0031] 본 발명의 추가 실시예에 있어서, 화학식 (I)의 상기 W는,

[0032] (a) $-C(=O)-R_8$; (b) $-C(=O)-(CH_2)k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (c) $-C(=O)-O-(CH_2)k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (d) $-CH_2-O-R_8$; (e) $-CH_2-O-C(=O)-R_8$; (f) $-CH_2-O-C(=O)-O-R_8$; (g) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-R_8$; (h) $-CH(-CH_3)-O-C(C=O)-O-(CH_2)k-R_8$, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (i) $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$; (j) $-CH_2-O-P(=O)(OPh)(NHR_8)$; (k) $-CH_2-O-P(=O)(OCH_2OC(=O)OR_8)_2$로부터 선택되고, 상기 R_8은 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌설피닐, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미노기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐아미노기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미노기, 아미노옥살릴아미노기, 아미노옥살릴기, C_{5-10} 아릴아미노카르보닐기 또는 C_{5-10} 아릴아미노카르보닐아미노기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

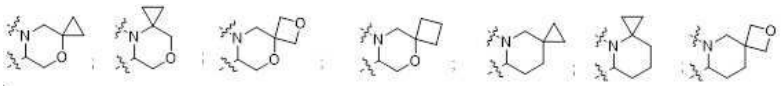
[0033] 본 발명의 바람직한 일 양상에 있어서, 상기 제6고리가 스피로 고리인 경우, 상기 스피로 고리의 공유 탄소 원자, 상기 스피로 고리와 모 고리(모 고리는 화학식 (I)에 나타나는 고리를 지칭하며 하기와 같음)가 공유하는 질소 원자 양자가 인접하거나 양자 간에 하나의 원자만 존재한다.

[0034] 본 발명의 다른 구체적인 실시예에 있어서, 상기 제6고리가 스피로 고리인 경우, 상기 스피로 고리에서 모 고리와 질소 원자를 공유하는 고리는 상기 질소 원자와 마주하는 위치가 산소 원자 또는 질소 원자이다.

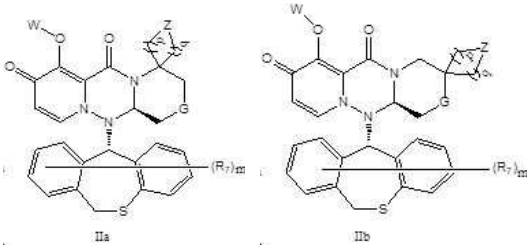
[0035] 본 발명의 다른 바람직한 양상에 있어서, 상기 제6고리가 스피로 고리인 경우, 상기 스피로 고리에서 모 고리와 질소 원자를 공유하는 고리는 5원, 6원, 7원 또는 8원 고리이고, 다른 고리는 비치환되거나 할로겐, C_{1-3}의 히드로카르빌기, C_{1-3}의 할로겐화 히드로카르빌기로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 3원, 4원, 5원 또는 6원 탄소 고리 또는 산소 헤테로 고리 또는 황 헤테로 고리이다.

[0036] 더욱 바람직하게는, 상기 다른 고리에 치환기가 있는 경우, 치환기는 메틸기, 불소, 염소, 브롬, 모노플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 클로로메틸로부터 선택된다.

[0037] 본 발명의 일부 구체적이고 바람직한 양상에 있어서, 화학식 (I)에서, R_6과 R이 연결되어 이들과 연결된 질소와 함께 제6고리를 형성하고, 상기 제6고리는 하기 그룹으로부터 선택된다.

[0038] 

[0039] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 있어서, 피리돈 유도체는 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)로 표시된다.

[0040] 

[0041] 화학식 (IIa) 및 (IIb)에 있어서,

[0042] G는 O 또는 CH_2이고;

[0043] Z는 CH_2 또는 O 또는 S이고;

[0044] p 및 q는 각각 0, 1 또는 2이고, 양자는 동시에 0이 아니고, Z가 O 또는 S일 때, p+q는 2 이상이고;

[0045] W, R_7 및 m의 정의는 각각 전술한 바와 같다.

[0046] 보다 바람직하게는, 화학식 (IIa) 및 (IIb)에 있어서, p+q=1 또는 2 또는 3이고, Z는 CH_2이거나; 또는 p=1 또는 2이고, q=1 또는 2이고, Z는 O 또는 S이다.

[0047] 본 발명의 일부 보다 구체적인 실시예에 있어서, 화학식 (IIa) 및 (IIb)에 있어서, R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택된다.

[0048] 보다 바람직하게는, 화학식 (IIa) 및 (IIb)에 있어서, R_7은 페닐 고리에 연결된다.

[0049] 바람직하게는, m은 1 또는 2 또는 3이다. 구체적인 일 실시예에 있어서, m은 1 또는 2이고 R_7은 불소, 염소, 브롬, 메틸 또는 트리플루오로메틸 등이다.

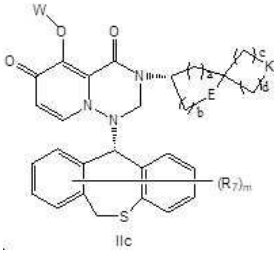
[0050] 바람직하게는, W는

[0051] C(=O)-R_8; (b) -C(=O)-(CH_2)k-R_8, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (c) -C(=O)-O-(CH_2)k-R_8, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (e) -CH_2-O-C(=O)-R_8; (f) -CH_2-O-C(=O)-O-R_8; (g) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-R_8; (h) -CH(-CH_3)-O-C(C=O)-O-(CH_2)k-R_8, -k는 0 내지 3으로부터 선택됨-; (i) -CH_2-O-P(=O)$(OH)_2$; (j) -CH_2-O-P(=O)(OPh)(NHR_8); (k) -CH_2-O-P(=O)$(OCH_2OC(=O)OR_8)_2$로부터 선택되고, 여기에서 상기 R_8은 메틸, 에틸, 이소프로필, 부틸로부터 선택된다.

[0052] 구체적인 일 실시예에 있어서, 화학식 (IIa) 및 (IIb)에 있어서, W는 (f) -CH_2-O-C(=O)-O-R_8이고, R_8은 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 부틸이다.

[0053] 상기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)로 표시되는 피리돈 유도체는 가장 우수한 활성을 나타내고 약물의 대사안정성이 현저하게 개선되었으며, 약물에 대한 2차 대사(phase II metabolism glucuronidation)가 유리할 것으로 예상된다.

[0054] 본 발명의 일 양상에 있어서, 피리돈 유도체는 하기 화학식 (IIc)로 표시된다.

[0055] 

[0056] 화학식 (IIc)에 있어서, a, b, c 및 d는 각각 0, 1, 2 또는 3이고, 여기에서 a와 b는 동시에 0 또는 3이 아니고,

c와 d는 동시에 0 또는 3이 아니고;

[0057] E는 CH_2 또는 O이고;

[0058] K는 CH_2 또는 O이고;

[0059] W, R_7 및 m의 정의는 각각 전술한 바와 같다.

[0060] 바람직하게는, 화학식 (IIc)에 있어서, a+b=1 또는 2 또는 3이고, c+d는 1 또는 2 또는 3이다.

[0061] 바람직하게는, 화학식 (IIc)에 있어서, R_7은 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택된다.

[0062] 보다 구체적으로, 화학식 (IIc)에 있어서, R_7은 예를 들어, 프로튬, 듀테륨, 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시메틸 등일 수 있다.

[0063] 바람직하게는, R_7은 페닐 고리에 연결된다.

[0064] 바람직하게는, 화학식 (IIc)에 있어서, m은 0 또는 1, 2 또는 3이다.

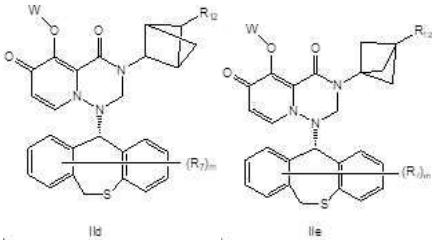
[0065] 화학식 (IIc)로 표시되는 화합물은 신규한 구조를 가지며, 항인플루엔자 A형 및 인플루엔자 B형 바이러스에 대한 고활성 화합물이다.

[0066] 본 발명의 일 양상에 있어서, 상기 제5고리가 가교 고리인 경우, 상기 가교 고리는 이환 또는 삼환이고, 상기 가교 고리의 가교 헤드 탄소 원자 또는 비가교 헤드 탄소 원자는 모 고리 상의 대응하는 질소에 연결된다.

[0067] 본 발명의 일부 구체적인 실시예에 있어서, 상기 제5고리가 가교 고리인 경우, 상기 가교 고리는 비시클로[1.1.1]펜탄, 비시클로[2.1.0]펜탄, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.0]헥산, 비시클로[3.1.1]헵탄, 비시클로[3.2.0]헵탄, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[3.2.1]옥탄, 비시클로[3.3.0]옥탄이다.

[0068] 또한 상기 제5고리가 가교 고리인 경우, 상기 가교 고리 상에 비치환되거나 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$으로부터 선택된 1개, 2개, 3개 이상의 치환기로 치환된다.

[0069] 본 발명의 다른 일 양상에 있어서, 피리돈 유도체는 하기 화학식 (IId) 또는 (IIe)로 표시된다.

[0070] 

[0071] 화학식 (IId) 및 (IIe)에 있어서,

[0072] R_{12}는 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드록실기 치환 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기부터 선택된다.

[0073] W, R_7 및 m의 정의는 각각 전술한 바와 같다.

[0074] 바람직하게는, R_{12}는 수소, 불소, 염소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시메틸, 히드록시메틸 등으로부터 선택된다.

[0075] 바람직하게는, 화학식 (IId) 또는 (IIe)에 있어서, R_7은 각각 수소, 히드록실기, 시아노기, 할로겐기, C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택된다. 바람직하게는, R_7은 페닐 고리에 연결된다.

[0076] 화학식 (IId) 및 (IIe)로 표시되는 화합물은 공간 부피와 그룹의 공간 구성이 기존 화합물보다 현저히 최적화되어, 강한 인플루엔자 A 활성 억제 효능을 나타내는 동시에 현저한 대사 강점이 있어(대사가 안정적) 개발 전망이 매우 밝다.

[0077] 본 발명의 일 양상에 있어서, R_6과 R이 연결되어 이들과 모두 연결된 질소와 함께 형성하는 제6고리가 4원, 5원, 6원 또는 7원 단일 고리인 경우, 화학식 (I)은

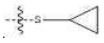
[0078] 상기 제6고리는 상기 R 및 R_6 모두에 연결된 질소 이외에 선택적으로 산소, 추가 질소, C=O, S=O 및 SO_2로부터 선택된 하나 또는 둘을 더 포함하는 조건 i);

[0079] 상기 제6고리는 히드록실기, 시아노기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐아미드기, 아미드기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 할로겐화 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기로부터 선택된 적어도 하나의 치환기를 갖는 조건 ii);

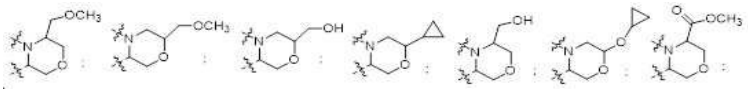
[0080] 상기 제6고리는 고리 내 탄소 탄소 에틸렌 결합을 갖거나, 상기 제6고리는 상기 제6고리와 하나의 탄소 원자를 공유하는 고리 외 탄소 탄소 에틸렌 결합을 갖는 조건 iii);

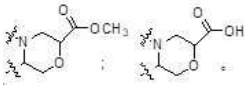
[0081] Ar1와 Ar2 중 적어도 하나는 질소 함유 헤테로 방향족 고리인 조건 iv); 및

[0082] A와 M 중 적어도 하나는 N인 조건 v) 중 적어도 하나를 더 충족시킨다.

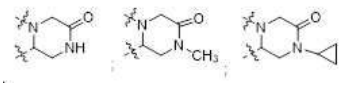
[0083] 또한 상기 ii)에 있어서, 상기 제6고리 상의 상기 치환기는 $OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCF_3$, $-CH_2OH$, -OH, -COOH, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CH_2OCH_3$, , , , , ,  등으로부터 선택된다.

[0084] 본 발명의 구체적인 일 양상에 있어서, 상기 제6고리는 4원, 5원, 6원 또는 7원 단일 고리이고, 상기 제6고리에 포함된 헤테로 원자 총 수는 2이고 상기 2개의 헤테로 원자는 파라 또는 메타 위치에 있고, 여기에서 하나의 헤테로 원자는 R, R_6과 모두 연결된 질소 원자이고, 다른 하나의 헤테로 원자는 산소 또는 질소이다. 대표적인 제6고리는 예를 들어 하기와 같다.

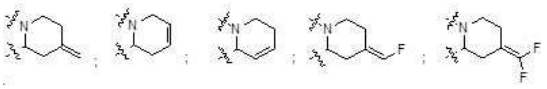
[0085] 

[0086] 

[0087] 본 발명의 보다 구체적인 일 실시예에 있어서, 상기 제6고리에 함유된 2개의 헤테로 원자는 모두 질소 원자이고 상기 2개의 질소 원자는 마주하는 위치에 있으며, 동시에 상기 제6고리는 하나의 C=O을 더 가진다. 대표적인 제6고리는 예를 들어 하기와 같다.

[0088] 

[0089] 본 발명의 다른 구체적인 양상에 있어서, 상기 제6고리는 4원, 5원, 6원 또는 7원 단일 고리이고, 상기 제6고리에 포함된 헤테로 원자 총 수는 1이며 즉 R, R_6과 모두 연결된 질소 원자이고(즉, 모 고리와 공유하는 질소 원자), 동시에 상기 제6고리는 하나의 고리 내 탄소 탄소 에틸렌 결합 또는 고리 외 탄소 탄소 에틸렌 결합을 갖는다. 대표적인 제6고리는 예를 들어 하기와 같다.

[0090] 

[0091] 본 발명의 일 양상에 있어서, 화학식 (I)에 있어서, 상기 제6고리는 비치환된 모르폴린 고리이고,

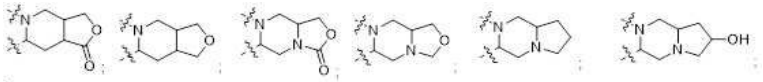
[0092] A와 M 중 하나는 N이고, 다른 하나는 상기 CR_1 또는 CR_2에 해당하고, 동시에 Q는 CH인 조건 i); 및

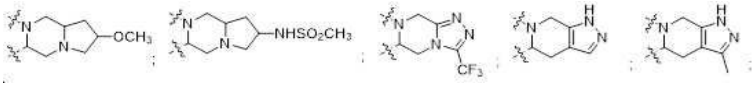
[0093] Ar1과 Ar2 중 적어도 하나는 1개 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 질소 함유 헤테로 방향족 고리인 조건 ii) 중 적어도 하나를 더 충족시킨다.

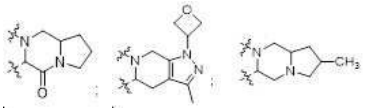
[0094] 본 발명의 다른 일 양상에 있어서, 상기 제6고리가 융합 고리인 경우, 상기 융합 고리는 이중 고리이고, 여기에서 모 고리와 질소 원자를 공유하는 고리는 포화 5원 또는 6원 고리이고 선택적으로 O, 다른 N, C=O, S=O, SO_2로부터 선택된 하나 또는 둘을 포함하고, 다른 고리는 3원, 4원, 5원 또는 6원 포화 또는 불포화 고리이고 선택적으로 O, N, C=O, S=O 및 SO_2 중 하나 또는 둘을 포함한다.

[0095] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 있어서, 상기 제6고리가 융합 고리인 경우, 상기 융합 고리 중의 모 고리와 질소 원자를 공유하는 N원자의 고리는 피페리딘 고리 또는 피페라진 고리이고, 다른 고리는 고리는 5원 또는 6원 헤테로 방향족 고리 또는 포화 헤테로 고리이다.또한 상기 5원 또는 6원 헤테로 방향족 고리 또는 포화 헤테로 고리는 비치환되거나 히드록실기, 시아노기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐아미드기, 아미드기, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{1-6} 할로겐화 히드로카르빌기, C_{1-3} 알콕시기, C_{3-6} 시클로히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미드기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시카르보닐기로부터 선택된 1개, 2개, 3개 이상의 치환기에 의해 치환된다.

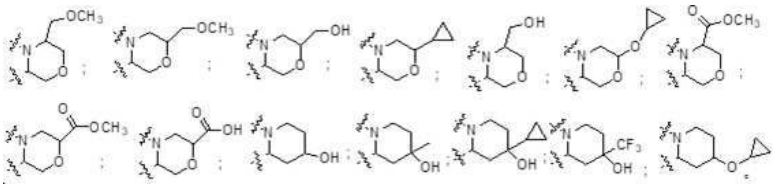
[0096] 본 발명의 일부 구체적인 실시예에 있어서, 제6고리는 하기 그룹으로부터 선택된다.

[0097] 

[0098] 

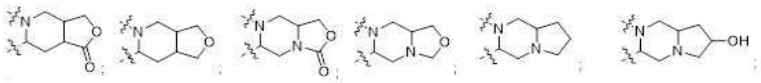
[0099] 

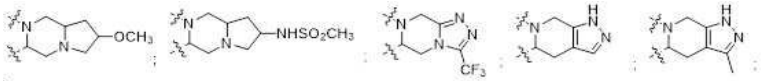
[0100] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, 제6고리는 피페리딘 고리 또는 모르폴린 고리이고, 고리 상의 치환기는 바람직하게는 알콕시알킬, 할로겐화 알콕시알킬, 히드록시알킬, 에스테르기, 카르복실기, 아미드기, 시아노기, 시클로알킬기, 시클로알콕시기, 할로겐화 시클로알킬기, 히드록실기, 히드록실기와 알킬기/할로겐화 알킬기가 동일한 탄소 원자에 부착되거나 시클로알킬기와 히드록실기가 동일한 탄소 원자에 부착되는 그룹이나 이에 한정되지 않는다. 피페리딘 고리 또는 모르폴린 고리는 바람직하게는 하기 그룹과 같다.

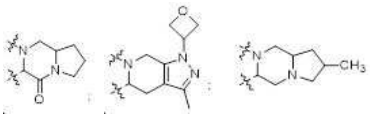
[0101] 

[0102] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, 제6고리는 피페리디노 헤테로 고리(방향족 헤테로 고리 또는 포화 헤테로 고리 포함) 또는 피페라진 헤테로 고리(방향족 헤테로 고리 또는 포화 헤테로 고리 포함)이고, 고리 상의 치환기는 바람직하게는 알킬기, 알콕시기, 할로겐화 알킬기, 히드록실기 또는 메탄술포닐아미노기이나 이에 한정되지 않는다. 피페리딘 헤테로 고리(방향족 헤테로 고리 또는 포화 헤테로 고리 포함) 또는 피페라진 헤테로 고리는

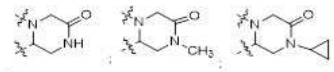
바람직하게는 하기 그룹과 같다.

[0103] 

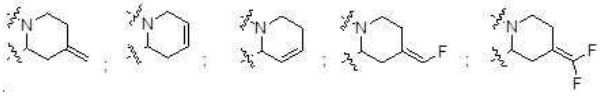
[0104] 

[0105] 

[0106] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, 제6고리는 피페라진 고리이고, 고리 상에는 oxo기(카르보닐기)가 포함되고, 이러한 피페라진 고리는 바람직하게는 하기 그룹이나 이에 한정되지 않는다.

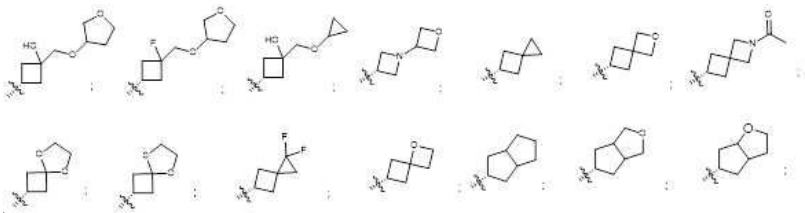
[0107] 

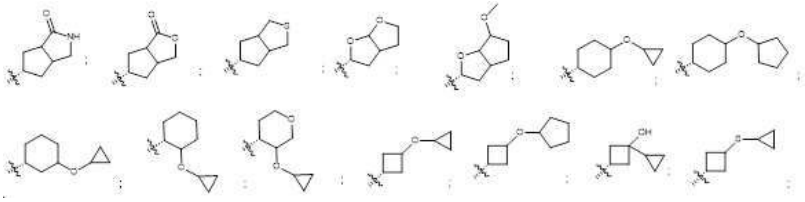
[0108] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, 제6고리는 불포화 피페리딘 고리이고, 불포화 결합은 고리 내부 또는 외부에 위치하고, 이러한 불포화 피페리딘 고리는 바람직하게는 하기 그룹이나 이에 한정되지 않는다.

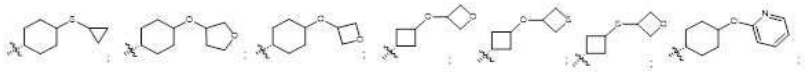
[0109] 

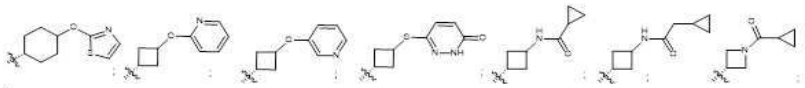
[0110] 본 발명의 일부 바람직한 실시예에 있어서, R_6은 하기 그룹으로부터 선택된다.

[0111] 

[0112] 

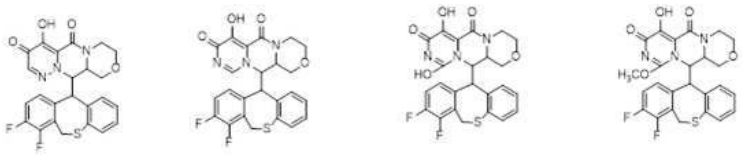
[0113] 

[0114] 

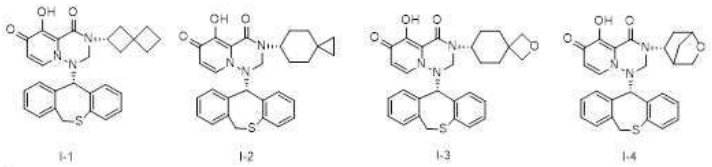
[0115] 

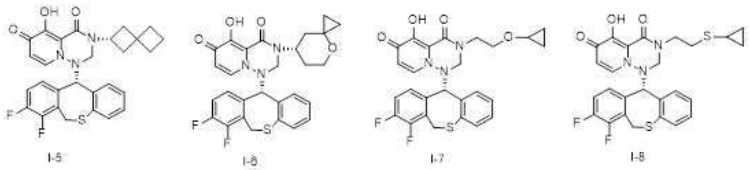
[0116] 

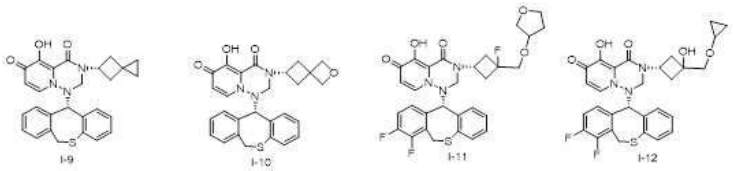
[0117] 본 발명의 일부 실시예에 있어서, 제6고리는 모르폴린 고리이고, 상기 화학식 (I) 화합물은 구체적으로 하기 4개의 화합물을 지칭한다.

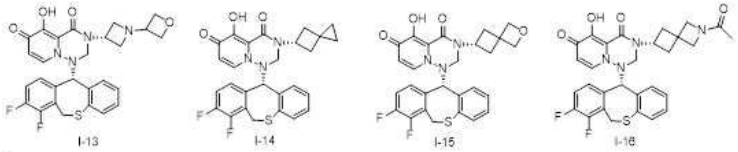
[0118] 

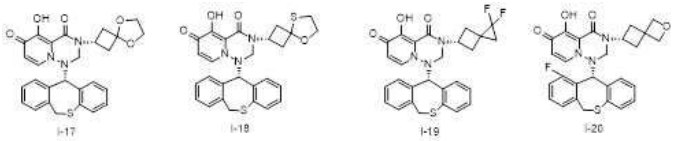
[0119] 본 발명에 있어서, 상기 피리돈 유도체는 바람직하게는 하기 화합물이다.

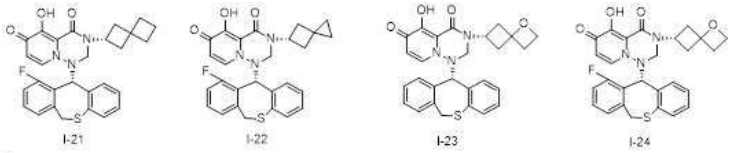
[0120] 

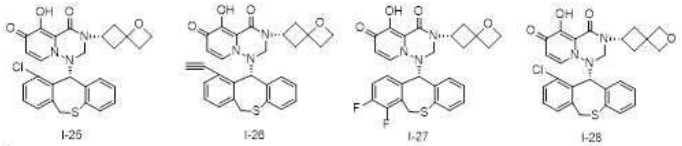
[0121] 

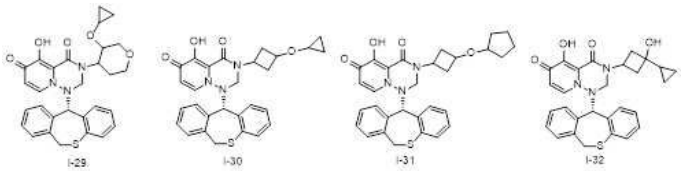
[0122] 

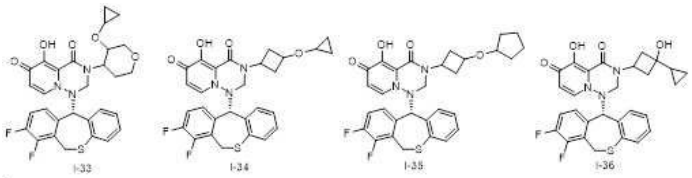
[0123] 

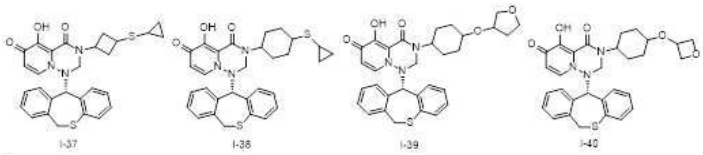
[0124] 

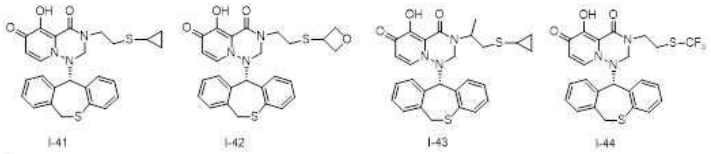
[0125] 

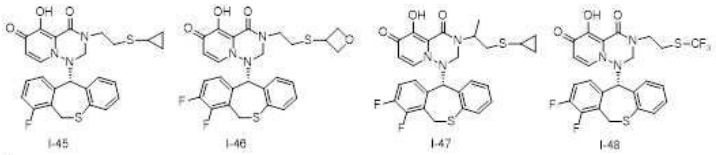
[0126] 

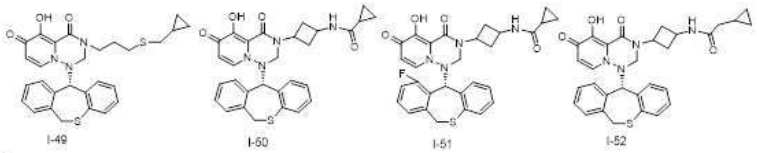
[0127] 

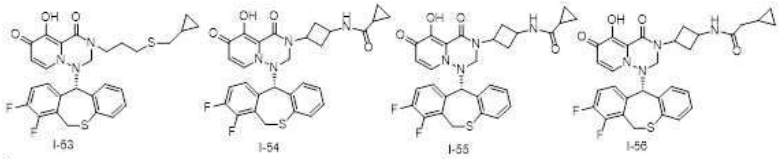
[0128] 

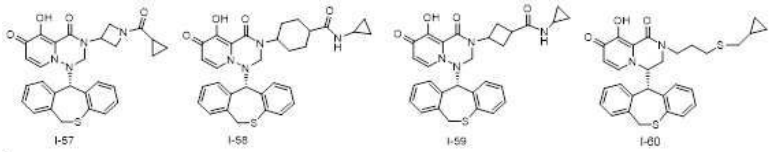
[0129] 

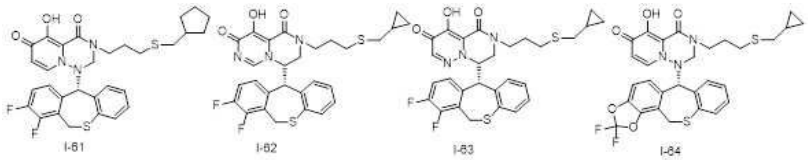
[0130] 

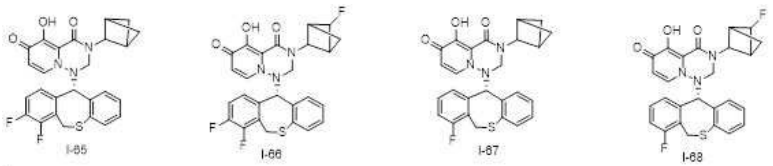
[0131] 

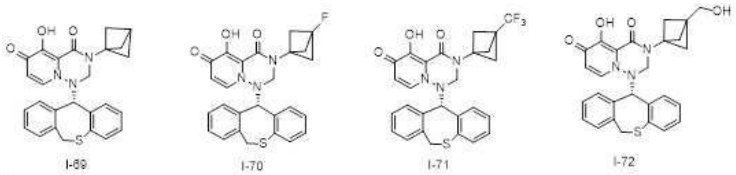
[0132] 

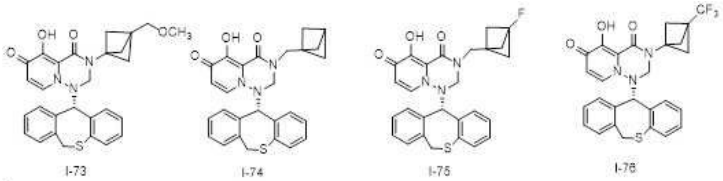
[0133] 

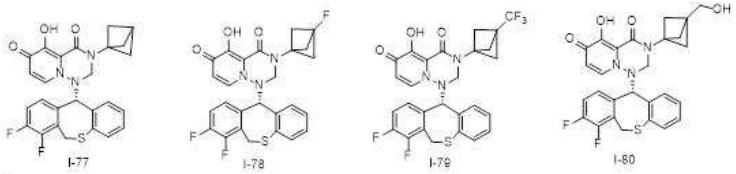
[0134] 

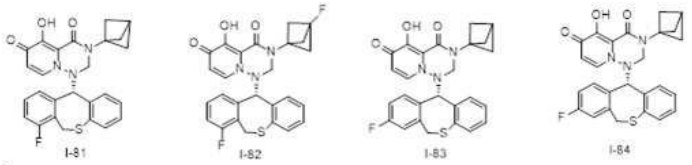
[0135] 

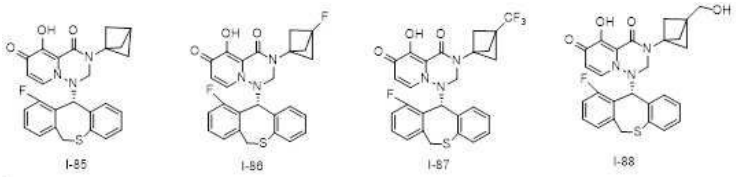
[0136] 

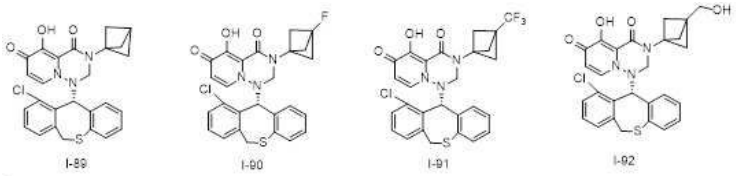
[0137] 

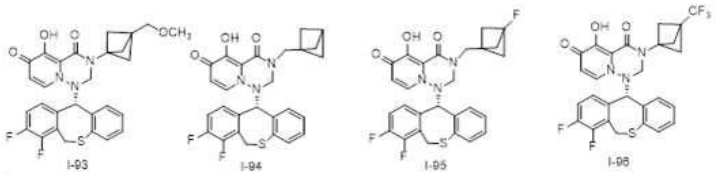
[0138] 

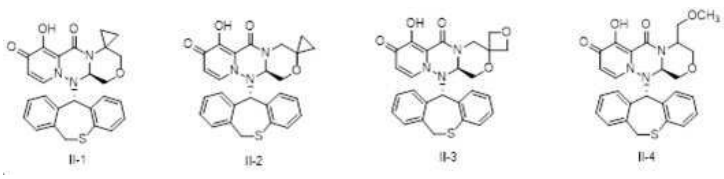
[0139] 

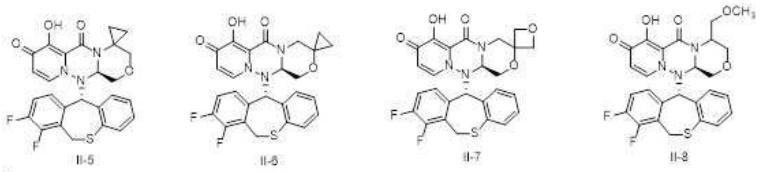
[0140] 

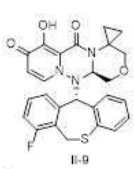
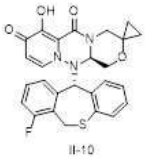
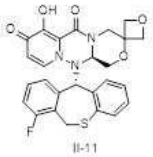
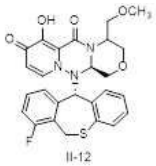
[0141] 

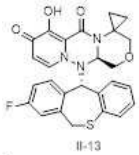
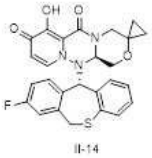
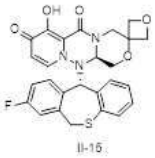
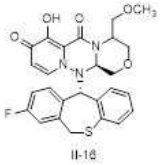
[0142] 

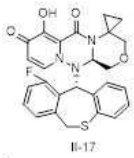
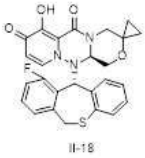
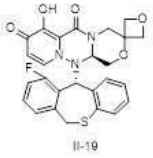
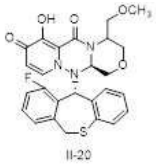
[0143] 

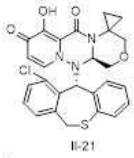
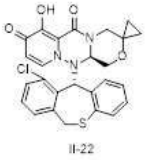
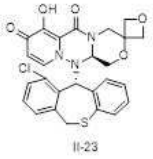
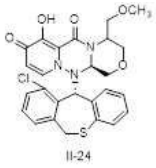
[0144] 

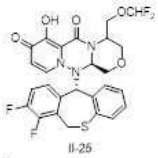
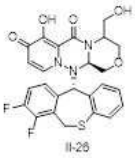
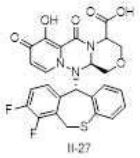
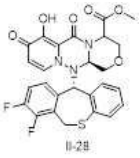
[0145] 

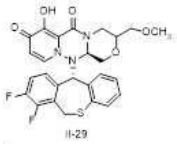
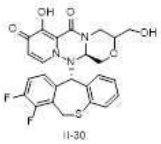
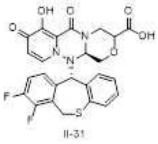
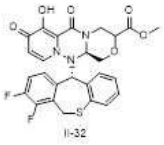
[0146] 




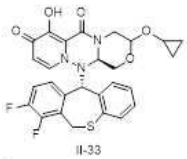
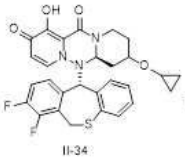
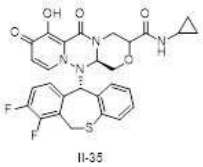
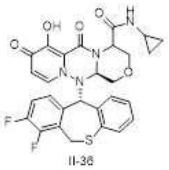
[0147] 




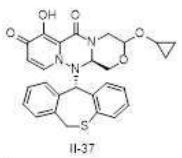
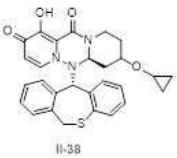
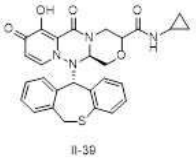
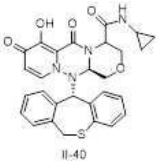
[0148] 




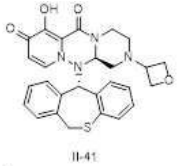
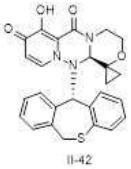
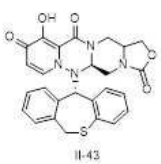
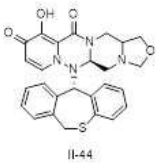
[0149] 




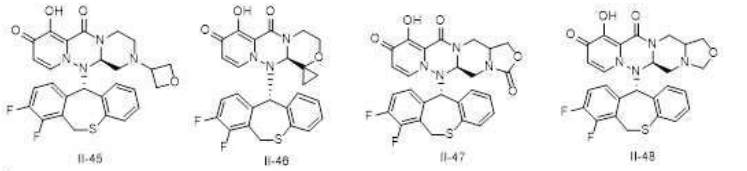
[0150] 




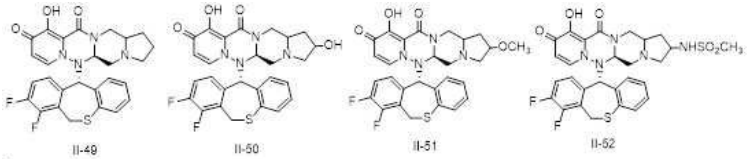
[0151] 




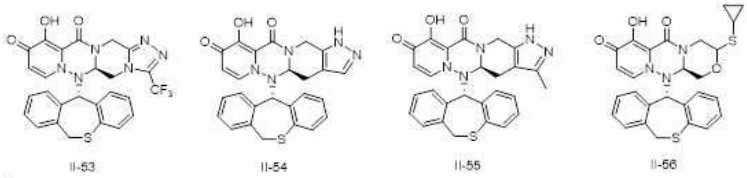
[0152] 




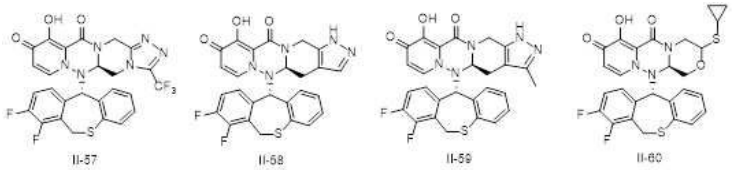
[0153] 




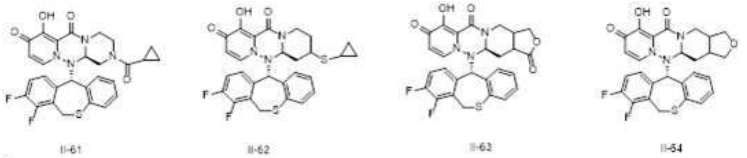
[0154] 




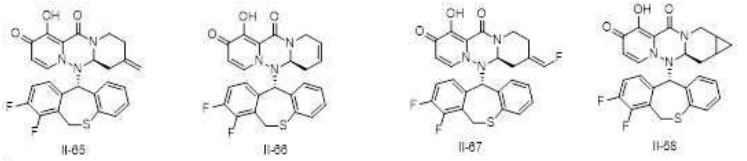
[0155] 

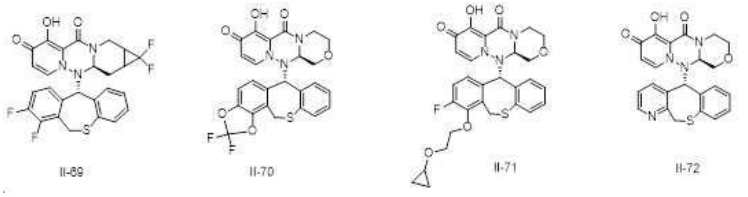
[0156] 

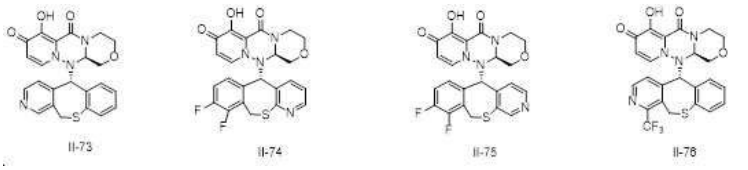
[0157] 

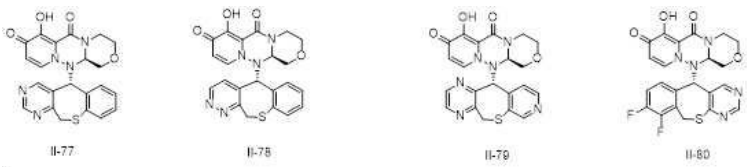
[0158] 

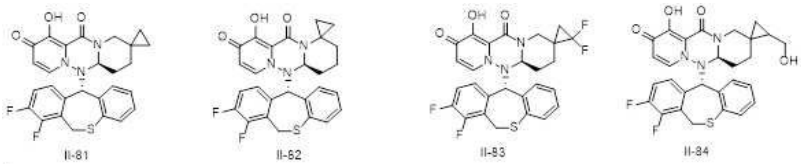
[0159] 

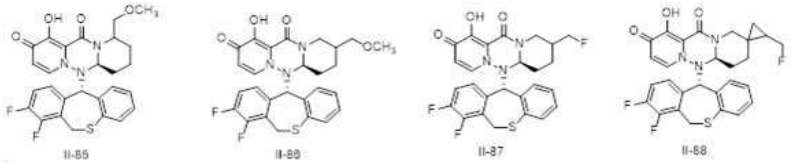
[0160] 

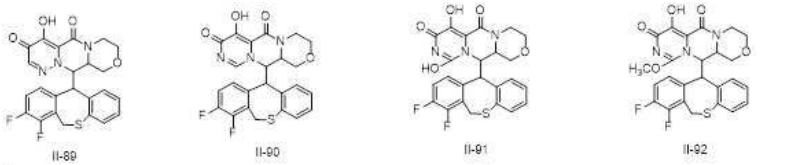
[0161] 

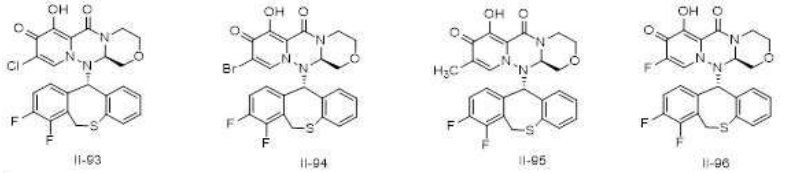
[0162] 

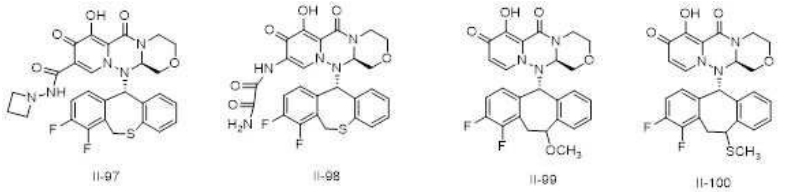
[0163] 

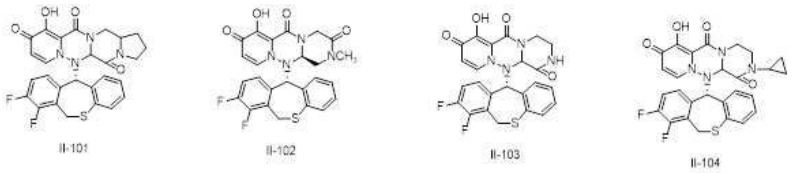
[0164] 

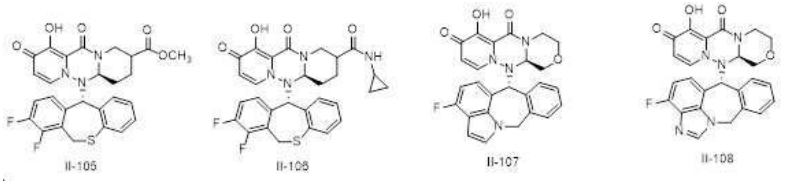
[0165] 

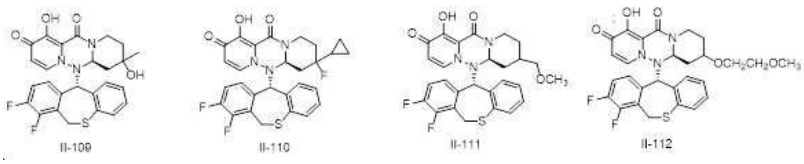
[0166] 

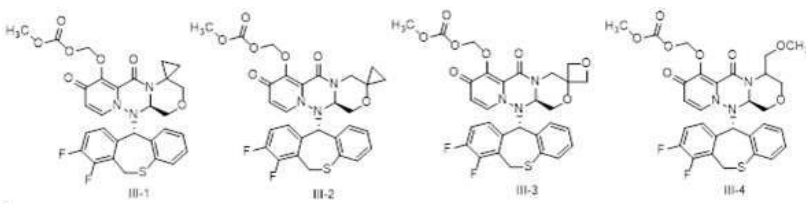
[0167] 

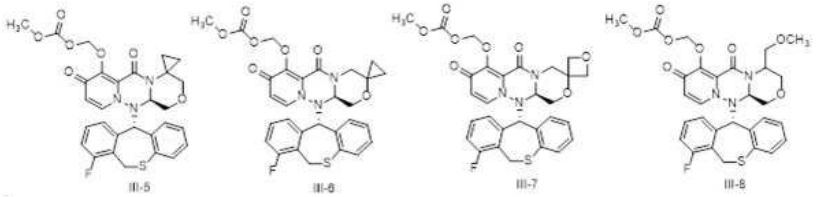
[0168] 

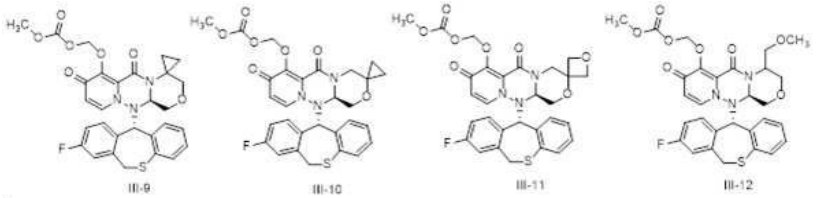
[0169] 

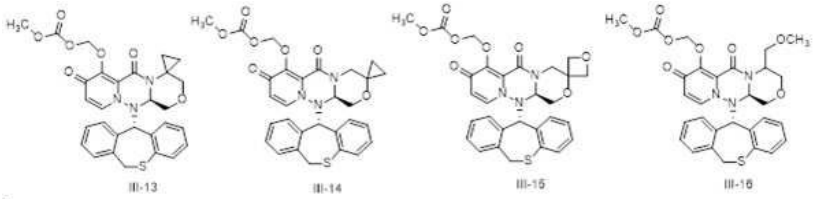
[0170] 

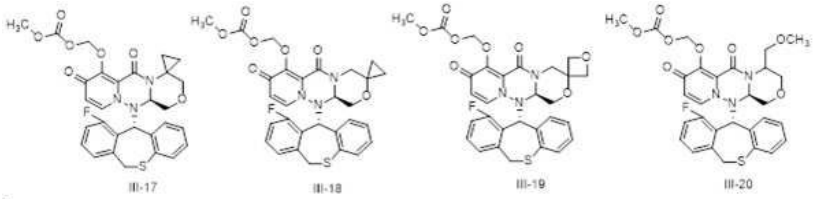
[0171] 

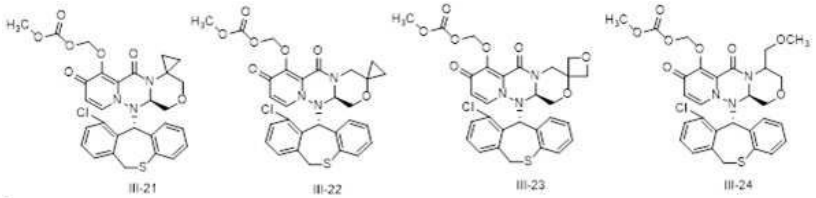
[0172] 

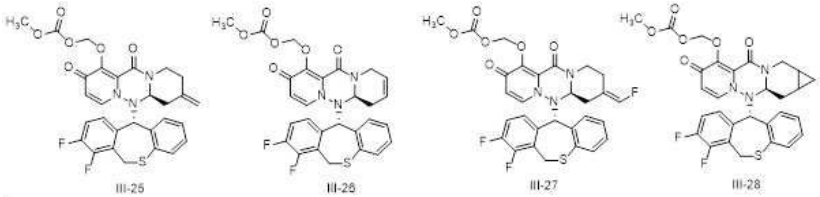
[0173] 

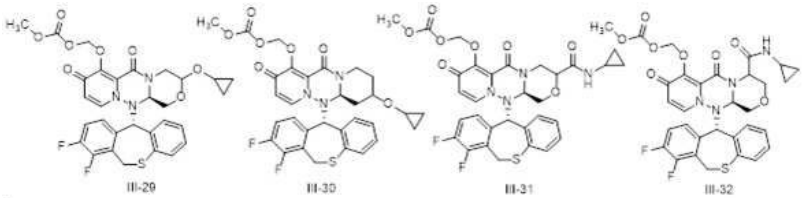
[0174] 

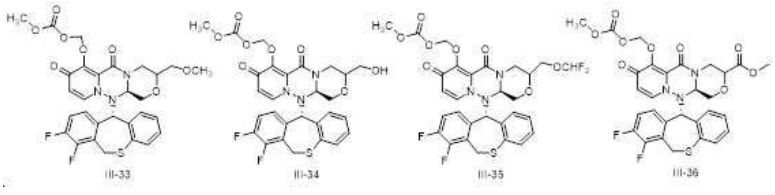
[0175] 

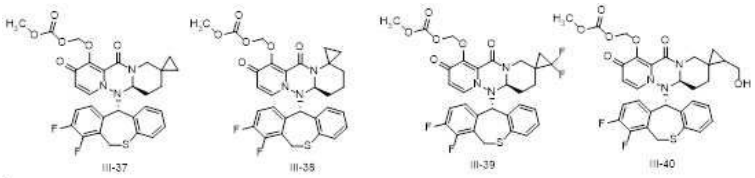
[0176] 

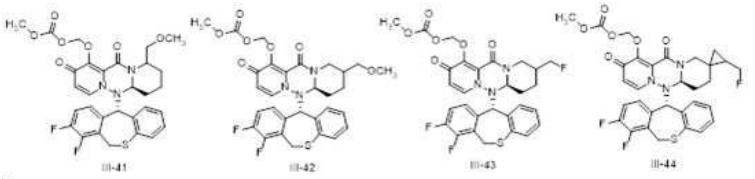
[0177] 

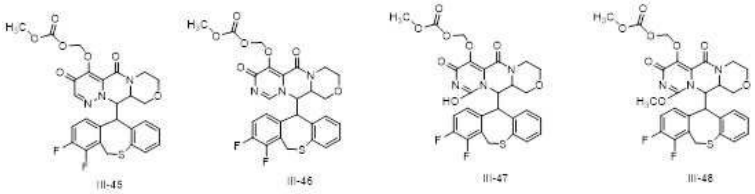
[0178] 

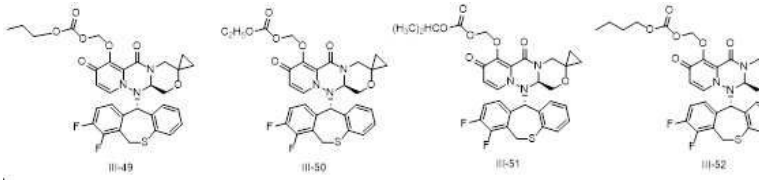
[0179] 

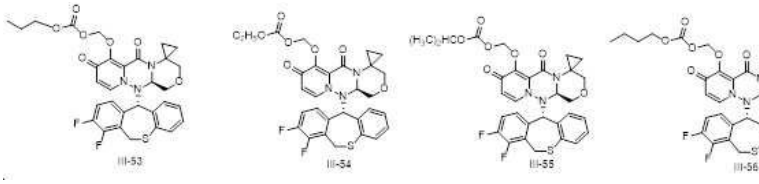
[0180] 

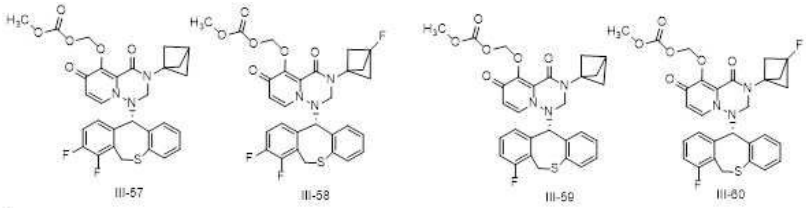
[0181] 

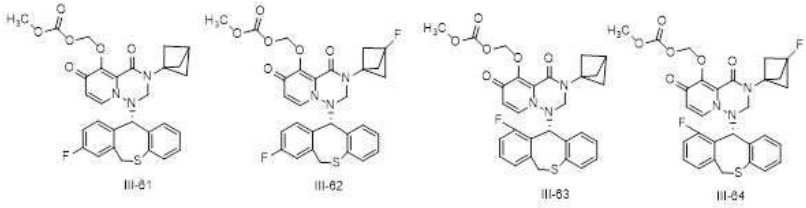
[0182] 

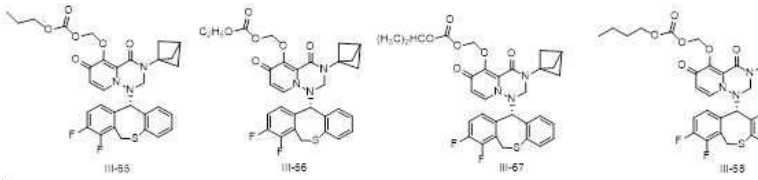
[0183] 

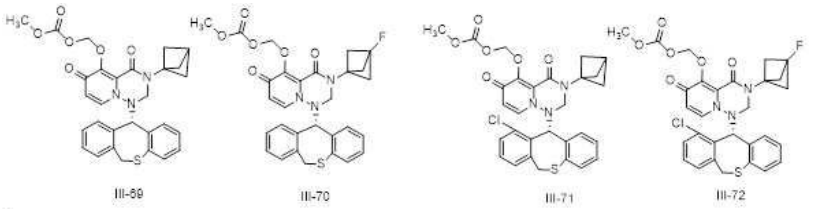
[0184] 

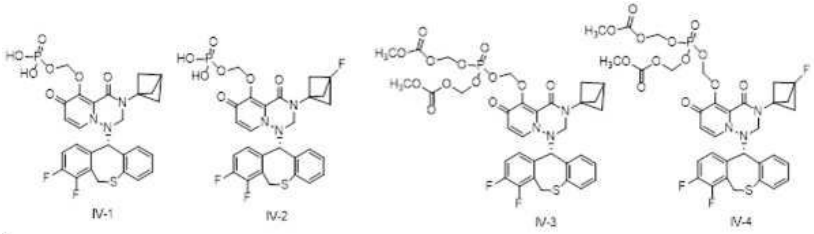
[0185] 

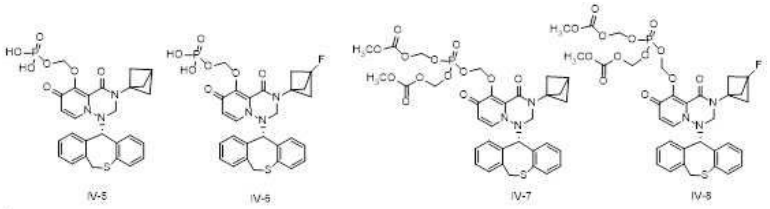
[0186] 

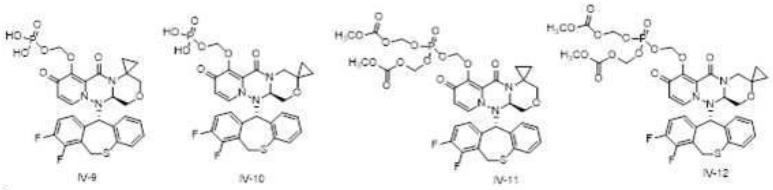
[0187] 

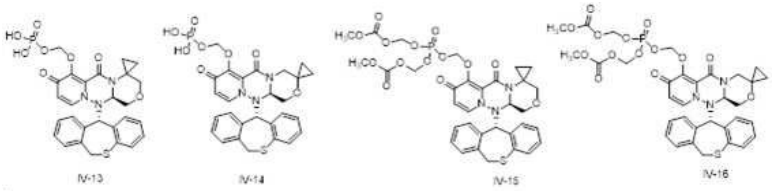
[0188] 

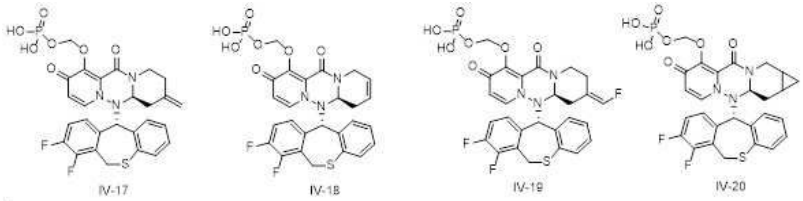
[0189] 

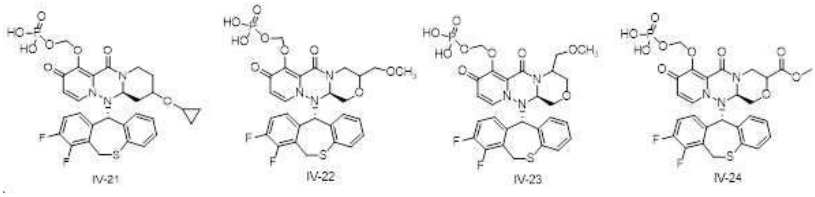
[0190] 

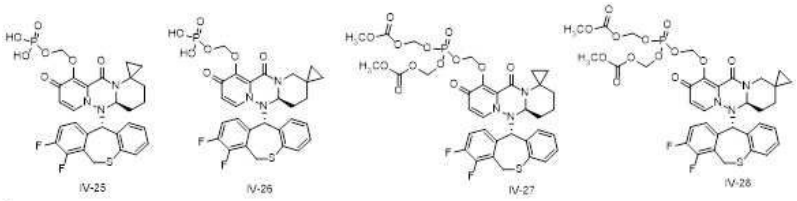
[0191] 

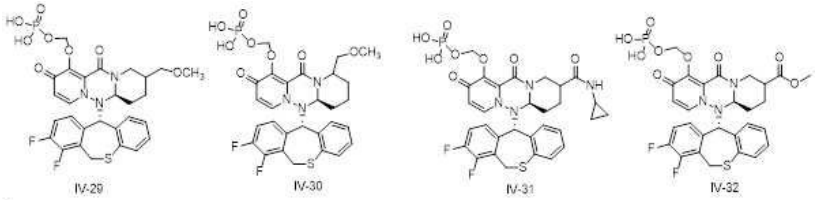
[0192] 

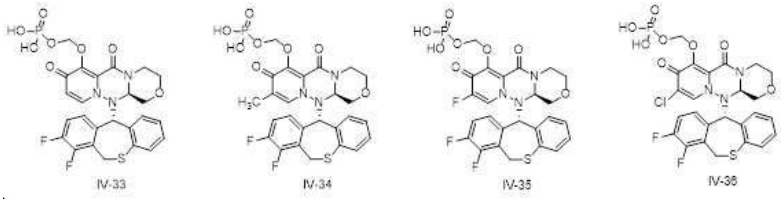
[0193] 

[0194] 

[0195] 

[0196] 

[0197] 

[0198] 

[0199] 본 발명은 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체, 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 결정을 포함하는 약학 조성물을 더 제공한다.

[0200] 또한 상기 약학 조성물은 항바이러스 약학 조성물이며, 여기에서 선택적으로 하나 이상의 치료제를 더 포함하고, 상기 치료제는 뉴라미다아제 억제제, 뉴클레오시드 약물, PB2 억제제, PB1 억제제, M2 억제제 또는 기타 항 인플루엔자 약물 등으로부터 선택될 수 있다.

[0201] 바람직하게는, 항바이러스 약학 조성물은 적어도 하나의 치료제를 포함한다.

[0202] 또한 본 발명은 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체, 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 결정 또는 약학 조성물을 바이러스성 감염병 예방 및/또는 치료 약물 제조에 사용하는 응용에 관한 것이며, 상기 바이러스성 감염병은 바람직하게는 인플루엔자 A형 또는 인플루엔자 B형에 의한 감염성 질환이다.

[0203] 또한 본 발명은 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체, 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 결정 또는 약학 조성물을 항바이러스 약물 제조에 사용하는 응용에 관한 것이며, 상기 항바이러스 약물은 바람직하게는 인플루엔자 캡 의존성 엔도뉴클레아제 활성을 억제하는 약물 또는 시약이다.

[0204] 본 발명에 있어서, 설명의 편의를 위하여 일부 장소에서 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 피리돈 유도체, 이들의 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 이들의 임의 조합을 본 발명의 화합물로 총칭한다.

[0205] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 치료 유효량으로 존재한다.

[0206] 상기 약학 조성물은 통상적으로 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하며, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 희석제, 부형제, 충전제, 접합제, 붕해제, 흡수촉진제, 계면활성제, 윤활제 및 향미제, 감미료 등이 있다.

[0207] 또한 약학 조성물은 어느 하나의 적합한 제형을 채택할 수 있으며, 구체적으로 정제, 분말제, 캡슐, 과립제, 경구액, 주사제, 분말제, 좌제, 환제, 크림제, 페이스트제, 겔제, 산제, 흡입제, 현탁제, 건조 현탁제, 패치, 로션제, 나노 제제 등일 수 있다. 약학 조성물의 제형은 바람직하게는 정제, 캡슐 또는 주사제이다.

[0208] 상기 각종 제형의 약물은 모두 약학 분야의 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0209] 구체적인 일 실시예에 있어서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 예를 들어 하기 배합비(질량비)로 구성될 수 있다.

[0210] 본 발명에 따른 화합물 5 내지 95%

[0211] 락토오스 1 내지 60%

[0212] 전분 0 내지 20%

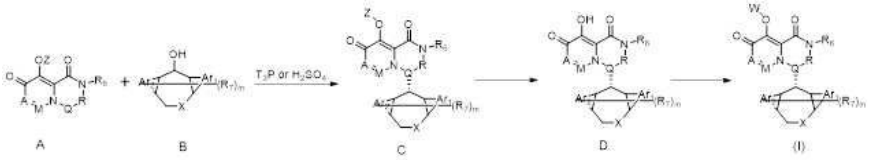
[0213] 미세결정 셀룰로오스 1 내지 40%

[0214] 카르복시 메틸 스타치 나트륨(sodium carboxy methyl starch) 1 내지 5%

[0215] 폴리에틸렌 글리콜(PEG6000) 0 내지 10%

[0216] 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate) 1 내지 5%

[0217] 본 발명은 본 발명에 따른 피리돈 유도체, 즉 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법을 더 제공하며 여기에는 하기 노선이 채택된다.

[0218] 

[0219] 본 발명의 구체적인 일 실시예에 따르면, 상기 반응은 하기 단계에 따라 실시할 수 있다.

[0220] 단계-1: A 및 B를 50% T_3P 에틸 아세테이트 용액에 용해시키고, 60 내지 100℃에서 1 내지 10시간 동안 반응시켜 중간체 C를 수득한다.

[0221] 단계-2: 중간체 C 및 염화리튬을 DMA 용액에서 100℃로 12시간 동안 반응시키고 정제하여 화합물 D를 수득한다.

[0222] 단계-3: 수득된 화합물 D 및 염화아실 또는 할로겐화물은 염기의 존재 하에서 하이드록실기 보호된 프로드러그 (I)을 수득하며, 여기에서 염기는 유기 염기와 무기 염기를 포함하고, 유기 염기는 트리에틸아민, DIPEA, DBU 및 피리딘 등으로부터 선택되고, 무기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 중탄산나트륨 등으로부터 선택된다.

[0223] 상기 기술적 해결책의 구현으로 인해, 본 발명은 종래 기술과 비교하여 하기와 같은 장점을 갖는다.

[0224] 본 발명은 신규한 피리돈 유도체를 제공하며, 상기와 같은 화합물은 인플루엔자 바이러스 A형 및 인플루엔자 바이러스 B형의 활성을 강력하게 억제하는 활성을 가지며, 임상 치료에 단독으로 또는 뉴라미다아제 억제제, 뉴클레오시드 약물, PB2 억제제와 같은 항인플루엔자 약물과 병용하여 사용할 수 있고, 임상적으로 인플루엔자 환자를 빠르게 치료할 수 있다. 이러한 화합물은 활성, 약물동태학적 특성(예를 들어 생체이용률) 및 세포독성 등 중 적어도 하나의 측면에서 종래의 피리돈 유도체보다 우수하다.

[0225] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0226] 용어 "비치환된"은, 이것이 특정 그룹을 한정하기 위해 사용될 경우, 상기 한정된 그룹에 수소 수소 원자 이외의 다른 그룹으로 치환되지 않은 것을 의미하며, 이 경우 상기 특정 그룹은 본 발명이 속한 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬기는 즉, 당업자에게 일반적으로 이해되는 메틸기, 에틸기 등이다.

[0227] 용어 "치환된"은, 이것이 특정 그룹을 한정하기 위해 사용될 경우, 상기 한정된 그룹 상의 특정 1개, 2개, 3개 이상의 수소 원자가 치환기로 치환됨을 의미하며, 이때 상기 특정 그룹의 의미는 치환기와 결합하여 이해되어야 한다. 본 발명에서 달리 언급되지 않는 한, "치환된"이 언급된 경우, 상기 한정된 그룹 중의 수소 원자가 하기 나열된 것으로부터 선택된 1개, 2개, 3개 이상의 치환기로 치환됨을 의미한다.

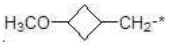
[0228] 시아노기, 할로겐기, 히드록실기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐기, 술포닐아미드기, 아미드기, 카르보닐기(-C(=O)-), C_{1-6} 히드로카르빌기S(=O)(=NH)-, 아미노기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실기 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, 아실아미노기 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌아미드기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌아미드기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시아실기, C_{1-6} 히드로카르빌아미노아실아미노기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미드기, 할로겐화된 C_{3-6} 시클로알킬기, C_{3-6} 시클로알콕시기, 할로겐화된 C_{3-6} 시클로알콕시기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알콕시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬아미노기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌아미노기, C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, 할로겐화된 C_{3-6} 시클로알킬설피드릴기, C_{3-6}

시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{3-6} 시클로알킬술포닐기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미드기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드록실술포닐아미드기, C_{3-6} 시클로알킬카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌아미노카르보닐기, C_{3-6} 시클로알킬아미드기, C_{3-6} 시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌아미드기, C_{3-6} 시클로알킬아미노아미드기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, 할로겐화된 C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, 할로겐화된 C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, 할로겐화된 C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{4-8} 헤테로시클로알콕시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬술포닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬술포닐아미드기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미드기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, 카르보닐기 치환된 C_{4-8} 헤테로시클로알킬기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미노카르보닐기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬아미드기, C_{4-8} 헤테로시클로알킬기 C_{1-6} 히드로카르빌아미드기, C_{5-10} 아릴기, C_{5-10} 아릴옥시기, C_{5-10} 아릴옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{5-10} 아릴기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{5-10} 아릴아미노기, C_{5-10} 아릴설피드릴기, C_{5-10} 아릴기 C_{1-6} 히드로카르빌설피드릴기, C_{5-10} 아릴술포닐기, C_{5-10} 아릴기 C_{1-6} 히드로카르빌술포닐기, C_{5-10} 아릴술포닐아미드기, C_{5-10} 아릴기 C_{1-6} 히드로카르빌술포닐아미드기, C_{5-10} 아릴카르보닐기, C_{5-10} 아릴기 C_{1-6} 히드로카르빌카르보닐기, C_{5-10} 아릴미노카르보닐기, C_{5-10} 아릴아미드기 또는 C_{5-10} 아릴미노아미드기.

[0229] 바람직하게는, 상기 치환기는 시아노기, 할로겐기(바람직하게는 F, Cl, Br), 히드록실기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐기, 술포닐아미노기, 카르보닐아미노기, 카르보닐기, C_{1-6} 히드로카르빌술피닐아미노기, 아미노기, 카르보닐 히드라지드기, C_{1-6} 히드로카르빌기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌기, 히드록실기 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, 아미드기 치환된 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, 할로겐화된 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌기, C_{1-6} 히드로카르빌옥시기 C_{1-6} 히드로카르빌옥시기로부터 선택된다.

[0230] 보다 바람직하게는, 상기 치환기는 시아노기, F, Cl, Br, 히드록실기, 카르복실기, 에스테르기, 술포닐기, 술포닐아미드기, 아미드기, 카르보닐기, 메틸술피닐아미노기, 에틸술피닐아미노기, 이소프로필술피닐아미노기, tert-부틸술피닐아미노기, 아미노기, 아실히드라지노기, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 시클로헥실, 할로겐화 메틸(예를 들어 트리플루오로메틸), 할로겐화 에틸, 할로겐화 n-프로필, 할로겐화 이소프로필, 할로겐화 시클로프로필, 할로겐화 n-부틸, 할로겐화 이소부틸, 할로겐화 tert-부틸, 할로겐화 시클로부틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시n-프로필, 히드록시이소프로필, 히드록시시클로프로필, 히드록시n-부틸, 히드록시이소부틸, 히드록시tert-부틸, 히드록시시클로부틸, 히드록시n-펜틸, 히드록시이소펜틸, 히드록시네오펜틸, 히드록시시클로헥실, 메톡시, 에톡시, 프로폭시로부터 선택된다.

[0231] 구체적인 명명을 언급할 때, 치환기는 통상적으로 치환된 그룹 앞에 배치되는데, 예를 들어 "C_{1-3} 알콕시 C_{3-8} 시클로알킬기 C_{1-6} 알킬기"는 C_{1-6} 알킬기를 지칭하고, 이는 C_{3-8} 시클로알킬기에 의해 치환되고, 상기 C_{3-8} 시클로알킬기는 또 C_{1-3} 알콕시로 치환된다. 예를 들어 메톡시 시클로부틸메틸기의 구조식은 하기와 같다.

[0232] 

[0233] 용어 "비차단된"은, 이것이 특정 그룹을 한정하기 위해 사용될 경우, 상기 한정된 그룹의 공유결합에 기타 그룹으로 차단되지 않은 것을 의미하며, 이 경우 상기 특정 그룹은 본 발명이 속한 기술분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 비차단된 시클로알킬기는 본 기술분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 시클로부틸기, 시클로펜틸기 등이다.

[0234] 용어 "차단"또는 "차단된"은 이것이 특정 그룹을 한정하는 데 사용될 경우, 상기 한정되는 그룹 상의 특정 하나

이상의 부위 공유결합이 차단 원자 또는 그룹에 의해 차단된 것을 의미하며, 이때 상기 특정 그룹의 의미는 차단 원자 또는 그룹과 결합하여 이해되어야 한다. 본 발명에서 달리 명시되지 않는 한, "차단된"이 언급된 경우, 이는 그 한정된 그룹 중의 공유결합이 헤테로 원자(O, N, S), C=O, S=O 또는 SO_2 로부터 선택된 1개, 2개, 3개 이상에 의해 차단된 것을 의미한다. 차단된 위치는 화학적으로 성립될 수 있는 임의 위치일 수 있으며, 차단 원자 또는 그룹이 복수인 경우, 복수의 차단 원자 또는 그룹 간의 상대 위치는 화학적으로 성립될 수만 있다면 제한되지 않는다.

[0235] 용어 "입체 이성질체"는 공간에서 분자의 상이한 원자 배열에 의해 생성되는 이성질체를 말하며, 여기에는 시스-트랜스 이성질체, 거울상 이성질체 및 형태 이성질체가 포함된다. 모든 입체 이성질체는 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명의 화합물은 단독 입체 이성질체 또는 라세미체와 같은 다른 이성질체의 혼합물, 또는 모든 다른 입체 이성질체의 혼합일 수 있다.

[0236] 용어 "염"은 본 발명의 화합물과 산에 의해 형성된 약학적으로 허용 가능한 염을 의미하며, 상기 산은 유기산 또는 무기산일 수 있고, 구체적으로는 예를 들어 인산, 황산, 염산 및 브롬화수소산, 시트르산, 말레산, 말론산, 만델산, 숙신산, 푸마르산, 아세트산, 락트산, 질산, 술폰산, p-톨루엔술폰산, 말산, 메탄술폰산 또는 이의 유사물로부터 선택될 수 있다.

[0237] 용어 "용매화물"은 용매 분자와의 배위를 통해 고체 또는 액체 복합물을 형성하는 본 발명에 따른 화합물의 형태를 지칭한다. 수화물은 물과 배위가 일어나는 특수한 형태의 용매화물이다. 본 발명의 범위 내에서, 용매화물은 바람직하게는 수화물이다.

[0238] 용어 "결정"은 본 발명의 화합물에 의해 형성된 다양한 고체 형태를 지칭하며, 여기에는 결정형 및 비정형이 포함된다.

[0239] 용어 "히드로카르빌기"는 알킬기 또는 알케닐기를 지칭한다.

[0240] 용어 "알킬기"는 직쇄, 분지쇄 또는 환형의 포화된 것으로 탄소와 수소로 구성되는 치환기를 지칭한다. 바람직하게는 1 내지 20개의 탄소 원자이며, 더욱 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자이다. 용어 "알킬기"는 직쇄, 분지쇄 또는 환형의 포화 히드로카르빌기를 지칭한다. 알킬기는 구체적으로 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 시클로헥실, n-헥실, 이소헥실, 2,2,-메틸부틸기 및 2,3-디메틸부틸기, 16-알킬기, 18-알킬기를 포함한다. 용어 "C_{1-20} 알킬기"는 1 내지 20개 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 분지쇄 또는 환형의 포화 히드로카르빌기를 지칭한다. 알킬기가 치환될 때, 치환기는 임의의 사용 가능한 연결 지점 상에서 치환될 수 있고, 치환기는 단일 치환 또는 다중 치환일 수 있다. 예를 들어, 치환기는 알킬기, 알케닐기, 알콕시기, 알킬티오기, 알킬아미노기, 듀테륨, 할로겐기, 티올기, 히드록실기, 니트로기, 카르복실기, 에스테르기, 시아노기, 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 시클로알콕시기, 헤테로시클로알콕시기, 시클로알킬티오기, 옥소일 수 있다.

[0241] 용어 "알케닐기"는 직쇄, 분지쇄 또는 환형의 이중 결합을 포함하는 불포화 히드로카르빌기를 지칭하며, 바람직하게는 2 내지 20개 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 12개 탄소 원자이다. 치환될 때, 치환기는 임의의 사용 가능한 연결 지점 상에서 치환될 수 있고, 치환기는 단일 치환 또는 다중 치환일 수 있다. 예를 들어, 치환기는 알킬기, 알케닐기, 알콕시기, 알킬티오기, 알킬아미노기, 듀테륨, 할로겐기, 티올기, 히드록실기, 니트로기, 카르복실기, 에스테르기, 시아노기, 시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 시클로알콕시기, 헤테로시클로알콕시기, 시클로알킬티오기, 옥소로부터 선택될 수 있다.

[0242] 용어 "시클로알킬기"는 포화 단일 고리 시클로알킬기를 말한다. 단일 고리는 일반적으로 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알킬기의 비제한적인 예시에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸 등이 포함된다. 본 발명에서 스피로 고리, 융합 고리 및 가교 고리의 시클로알킬기는 다중 고리 시클로알킬기로 총칭되기도 한다.

[0243] 용어 "고리"는 특별히 제한되지 않는 한 형태 및 구성 제한 없이 임의의 환형 구조를 지칭하며, 단일 고리, 가교 고리, 스피로 고리, 융합 고리 및 다중 고리 중 임의 형태일 수 있고, 탄소 고리 또는 헤테로 고리 또는 기타 형태의 고리일 수 있는데, 예를 들어 카르보닐기에 의해 차단된 탄소 고리가 있으며, 비치환된 것 또는 치환된 것일 수 있다. "고리에 특정 원자 또는 그룹이 포함되는" 경우, 상기 특정 원자 또는 그룹이 고리 자체의 일부가 된다는 것을 의미한다. 예를 들어, "제6고리는 C=O를 함유한다"는 상기 제6고리의 고리 자체의 구성 그룹에 C=O가 포함된다는 것을 의미하며, 단지 고리 상의 치환기에 C=O가 포함되는 경우는 여기에 포함되지 않는다.

[0244] 용어 "탄소 고리기" 또는 "탄소 고리"는 탄소 원자 수가 3 내지 20개, 바람직하게는 3 내지 16개, 더욱 바람직하게는 4 내지 12개인 탄소 고리기를 지칭하며, 여기에는 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 이중 고리 탄소 고리 및 다중 고리 탄소 고리기 등이 포함된다. 용어 "헤테로 고리기" 또는 "헤테로 고리"는 고리의 구조가 적어도 하나의 헤테로 원자, 구체적으로 예를 들어 1개 또는 1개 이상의 O, S 및 N으로부터 임의로 선택된 같거나 다른 헤테로 원자의 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로 고리기, 이중 고리 헤테로 고리기 및 다중 고리 헤테로 고리기 등을 포함한다는 것을 의미한다.

[0245] 용어 "아릴기"는 넓은 의미로 이해되며, 탄소 고리 아릴기뿐만 아니라 헤테로아릴기도 포함한다.

[0246] 용어 "탄소 고리 아릴기"는 6 내지 10가 전탄소 단일 고리 또는 다중 고리의 아릴기를 지칭하며, 여기에는 페닐, 나프틸기, 비페닐기 등이 포함된다. 탄소 고리 아릴기는 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있다. 치환기는 독립적으로 예를 들어 알킬기, 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필기, 시클로틸기 및 시클로펜틸기 등), 알케닐기, 아지드, 아미노기, 듀테륨, 알콕시, 알킬티오기, 알킬아미노기, 할로겐, 티올, 히드록실기, 니트로기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 시클로알콕시기, 헤테로시클로알콕시기, 시클로알킬티오기, 헤테로시클로알킬티오기, 알킬실릴기 등으로부터 선택된다.

[0247] 용어 "헤테로아릴기"는 1 내지 10개 헤테로 원자를 포함하는 헤테로 방향족계의 그룹을 지칭하며, 여기에는 단일 고리 헤테로 아릴기와 축합 고리 헤테로 아릴기가 포함된다. 헤테로 원자는 산소, 황, 질소, 인 등을 포함한다. 여기에서, 단일 고리 헤테로아릴기는 푸란, 티오펜, 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, 테트라히드로피롤, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 이속사옥사졸린 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 축합 고리 헤테로아릴기는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 퓨린, 아크리딘, 카르바졸, 플루오렌, 크로메논, 플루오레논, 퀴녹살린, 3,4-디하이드로나프탈렌, 디벤조푸란, 수소 첨가 디벤조푸란, 벤조옥사졸릴 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 헤테로 아릴기는 치환된 것 및 비치환된 것일 수 있다. 치환기는 예를 들어 알킬기, 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필기, 시클로부틸기 및 시클로펜틸기 등), 알케닐기, 아지드, 아미노기, 듀테륨, 알콕시, 알킬티오기, 알킬아미노기, 할로겐, 티올, 히드록실기, 니트로기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 시클로알콕시기, 헤테로시클로알콕시기, 시클로알킬티오기, 헤테로시클로알킬티오기, 알킬실리콘기 등으로부터 선택된다.

[0248] 용어 "수소"는, 특별히 언급되지 않은 경우, 모든 수소의 동위 원소를 포함하며, 구체적으로 프로튬(H), 듀테륨(D) 또는 트리튬(T)일 수 있고, 바람직하게는 상이한 위치의 수소는 독립적으로 프로튬 또는 듀테륨으로부터 선택된다. 여기에서 활성 수소 위치에서의 "수소"는 프로튬이다. 용어 "듀테륨"은 프로튬의 동위 원소이며, 원자 질량은 후자의 2배이고, 탄소와의 결합은 더욱 강하다. "듀테륨화" 및 "듀테륨"은 프로튬이 지정된 위치에서 듀테륨으로 치환된 것을 나타낸다.

[0249] 용어 "할로겐화 알킬기"는 적어도 하나의 할로겐 원자에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0250] 용어 "헤테로 고리기"는 적어도 하나의 헤테로 원자의 환형 그룹을 포함한다는 것을 의미하며, 여기에서 헤테로 원자는 질소, 산소, 황 등일 수 있다. 헤테로 고리기는 단일 헤테로 고리기와 다중 헤테로 고리기를 포함한다.

[0251] 용어 "헤테로 원자"는 구체적으로 언급되지 않은 경우 통상적으로 질소, 산소 및 황을 포함한다.

[0252] 용어 "할로겐"은 구체적으로 언급되지 않은 경우 통상적으로 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 및 브롬, 특히 바람직하게는 불소를 포함한다.

[0253] 용어 "복수"가 치환기 또는 차단 원자/그룹의 수를 한정하는 데 사용될 경우, 일반적으로 화학적으로 치환 가능한 그룹 또는 차단 가능한 결합의 수를 초과하지 않으며, 보다 구체적으로 "복수"는 바람직게는 6개 이하의 수를 말하며, 보다 바람직하게는 5개 이하의 수를 말하며, 더욱 바람직하게는 4개 이하의 수를 의미한다.

[0254] 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 "선택된" 및 "선택되지 않은"의 두 가지 병렬 방식을 포함한다. 예를 들어, "제6고리는 선택적으로 C=O를 포함한다"는 제6고리가 C=O를 포함하거나 C=O를 포함하지 않는다는 것을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0255] 하기 실시예를 통해 본 발명이 속한 기술분야의 당업자는 본 발명을 보다 전면적으로 이해할 수 있으나 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하지는 않는다. 모든 화합물의 구조는 ^{1}H NMR 또는 MS를 통해 확인하였다.

[0256] 실시예에 사용된 화합물 명칭의 약어는 하기와 같다.

[0257] DCM: 디클로로메탄; EA: 에틸 아세테이트; DMF: 디메틸포름아미드; THF: 테트라히드로푸란; TEA: 트리에틸아민

[0258] T3P: 1-프로판포스폰산 무수물; Boc 히드라진: tert-부톡시카르보닐히드라진;

[0259] HATU: 2-(7-옥소벤조트리아졸)-N, N, N', N'-테트라메틸루론 헥사플루오로포스페이트

[0260] TFA: 트리플루오로아세트산

[0261] DMA: N, N-디메틸아세트아미드

[0262] DPPP: 1,3- 비스(디페닐포스피노)프로판

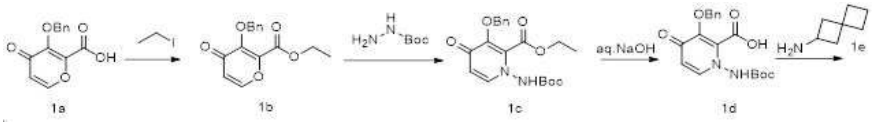
[0263] DPPA: 디페닐포스포릴아지드

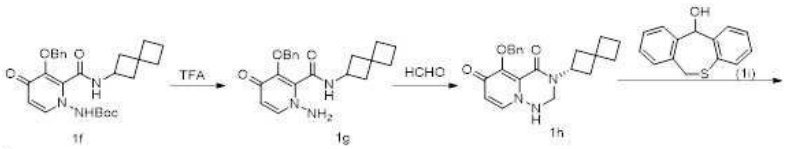
[0264] DBU: 1,8-디아자비시클로-비시클로(5,4,0)-7-운데센

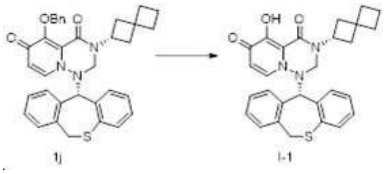
[0265] DIPEA: N, N-디이소프로필에틸아민

[0266] 이하에서는 본 발명은 구체적인 실시예를 참고하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[0267] 실시예 1: 화합물 I-1의 제조

[0268] 

[0269] 

[0270] 

[0271] 화합물 1b의 제조: 화합물 1a(2.0g, 8.1mmol), DBU(1.85g, 12.2mmol) 및 아이오도에탄(2.28g, 14.6mmol)을 실온에서 16시간 동안 20mL DMF에서 반응시킨다. 그런 다음 100mL 물을 첨가하여 희석하고 EA로 추출한다. 유기상을 합하고, 티오황산나트륨, 0.5N HCl 및 포화 식염수로 순차적으로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음 스핀 건조하여 2.1g의 유상 생성물, 즉 화합물 1b를 수득한다.

[0272] 화합물 1c의 제조: N, N-디메틸아세트아미드(20mL)에서 화합물 1b(2.1g, 7.7mmol), Boc 히드라진(1.53g, 11.6mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(5.78g, 23.1mmol)를 60℃에서 16시간 동안 반응시킨다. 반응 종료 후, 100mL의 물을 반응액에 첨가한 후, 에틸 아세테이트(50mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 농축한 후, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 1.9g의 황색 유상물, 즉 화합물 1c를 수득한다. ESI-MS *m/z* 389.2(M+H)

[0273] 화합물 1d의 제조: 화합물 1c(1.9g, 4.9mmol)를 에탄올 10mL에 용해시키고, 1N aq.NaOH 용액(14.7mL, 14.7mmol)을 첨가한 후 60℃에서 24시간 동안 반응시킨다. 3N HCl로 산성화시키고 DCM으로 추출한다. 유기상을 합하고, 포화 식염수로 세정하여 건조시킨 후 농축시킨다. 조생성물을 디클로로메탄/석유에테르(5mL/50mL)로 슬러리화하여 1.1g의 백색 고체, 즉 화합물 1d를 수득한다. ESI-MS m/z 361.2$(M+H)^+$

[0274] 화합물 1f의 제조: DCM에서 화합물 1d(360mg, 1mmol), 1e(133mg, 1.2mmol), TEA(303mg, 3.0mmol) 및 HATU(570mg, 1.5mmol)를 실온에서 밤새 교반한 다음, 물을 첨가해 희석하고 DCM로 추출한다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 건조 및 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 350mg의 백색 고체, 즉 화합물 1f를 수득한다. ESI-MS m/z 454.2$(M+H)^+$

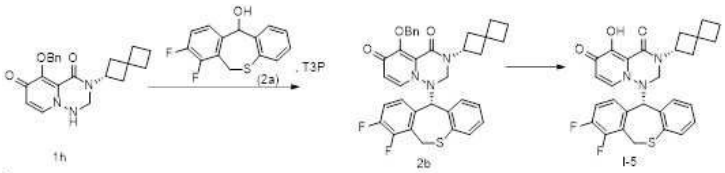
[0275] 화합물 1g의 제조: 화합물 1f(350mg, 0.77mmol)를 4mL DCM에 용해시키고, 1mL TFA를 첨가하여 0℃에서 6시간 동안 반응시킨다. 스핀 건조한 후 1N NaOH를 첨가하여 염기성으로 맞추고 DCM/iPrOH로 추출한다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 210mg의 유상물을 수득한 다음 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0276] 화합물 1h의 제조: 화합물 1g(210mg, 0.59mmol)을 5mL의 톨루엔에 용해시키고, 30mg의 파라포름알데히드 및 100mg의 아세트산을 첨가하고,100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 농축 및 박층 크로마토그래피를 통해 145mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z 366.2$(M+H)^+$

[0277] 화합물 1j의 제조: T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 1h(140mg, 0.38mmol) 및 1i(114mg, 0.5mmol)을 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각시킨 후 포화 $NaHCO_3$로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 170mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z 576.2$(M+H)^+$

[0278] 화합물 I-1의 제조: 5mL DMA에서 화합물 1j(170mg, 0.29mmol) 및 염화리튬(50mg, 1.18mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 120mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ:7.46-7.53(m, 2H), 7.36(s, 2H), 7.13-7.17(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.76(s, 1H), 5.76-5.88(m, 2H), 5.14(s, 1H), 4.88-4.91(m, 1H), 4.77-4.80(m, 1H), 4.48-4.51(m, 1H), 3.66-3.69(m, 1H), 2.30(s, 2H), 2.16(s, 2H), 1.78-1.90(m, 6H); ESI-MS *m/z* 486.2$(M+H)^+$.

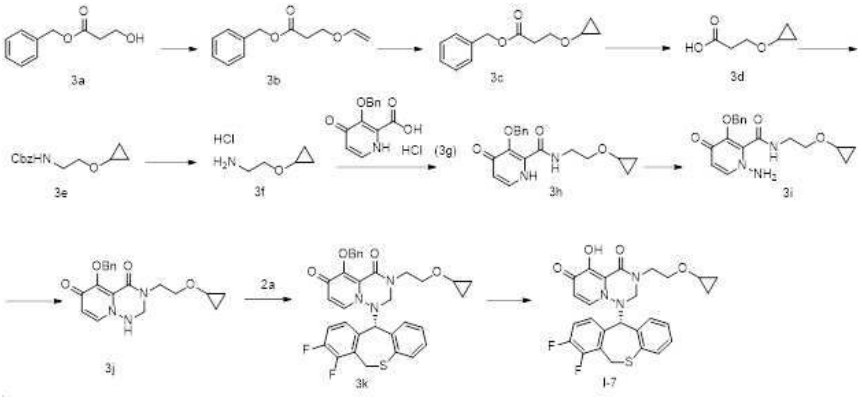
[0279] 실시예 2: 화합물 I-5의 제조

[0280] 

[0281] 화합물 2b의 제조: T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 1h(180mg, 0.49mmol) 및 2a(264mg, 1.0mmol)을 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각시킨 후 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 190mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z 612.2$(M+H)^+$

[0282] 화합물 I-5의 제조: 5mL DMA에서 화합물 2b(190mg, 0.31mmol) 및 염화리튬(50mg, 1.18mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 136mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ:7.04-7.12(m, 3H), 7.00-7.02(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 6.90-6.93(m, 1H), 6.79-6.83(m, 1H), 6.63-6.64(d, 1H, *J*=7.2 Hz), 5.74-5.76(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.42-5.46(m, 1H), 5.06(s, 1H), 4.82-4.86(m, 1H), 4.69-4.77(m, 1H), 4.37-4.40(m, 1H), 4.04-4.07(m, 1H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.06-2.09(m, 2H), 1.74-1.85(m, 6H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 522.2

[0283] 실시예 3: 화합물 I-7의 제조



[0284]

[0285] 화합물 3b의 제조: 화합물3a(5.0g, 27.8mmol)를 n-부틸비닐에테르(10mL)에 첨가한 다음, 팔라듐 트리플루오로아세테이트(100mg, 0.3mmol), 트리에틸아민(3.03g, 30mmol) 및 DPPP(124mg, 0.3mmol)를 첨가하고, 밀봉시켜 반응시킨 후 75℃에서 밤새 교반한다. TLC은 반응이 완료되었음을 나타낸다. 50mL의 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하며, 유기상을 포화 식염수로 세정한 후 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 4.8g의 생성물을 수득하며, 이는 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0286] 화합물 3c의 제조: 화합물 3b(4.8g, 23.3mmol)를 무수 톨루엔 50mL에 용해시키고, 질소 기체 보호 하에서 -40℃에서 1N 디에틸아연 용액(70mL, 70mmol)을 첨가한다. 첨가한 후 교반하여 1시간 동안 반응시키고, 클로로아이오도메탄(8.22g, 46.6mmol)을 첨가한다. 첨가 후 계속 교반하여 2시간 동안 반응시키며, 실온으로 천천히 승온시켜 밤새 교반 및 반응시키고, TLC로 원료 반응 종료를 확인하며, 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 붓고 에틸 아세테이트(100mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 조생성물 4.9g을 수득한다.

[0287] 화합물 3d의 제조: 중간체 3c(4.9g, 22.2mmol)를 50mL 메탄올에 용해시키고, 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 실온에서 5시간 동안 교반하고, TLC은 원료가 소실되었음을 나타내면 HCl을 첨가하여 pH를 2 내지 3으로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후(100mLx3), 유기 상을 건조 및 농축시켜 조생성물 2.3g을 수득한다.

[0288] 화합물 3e의 제조: 화합물 3d(2.3g, 17.7mmol)를 15mL 톨루엔에 용해시키고, DPPA(5.84g, 21.2mmol) 및 TEA(3.58g, 35.4mmol)를 첨가하며, 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 벤질 알코올(5.73g, 53.1mmol)을 첨가하고 90℃에서 2시간 동안 반응시킨다. TLC이 반응 완료를 나타내면 실온으로 냉각시킨 후 물 100mL로 담금질 반응을 수행하고, 에틸 아세테이트(80mLx3)로 추출하고 유기상을 합한 후 건조 및 농축시키며, 조생성물은 컬럼 크로마토그래피를 거쳐 생성물과 벤질 알코올의 혼합물 1.5g을 수득하고, 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0289] 화합물 3f의 제조: 화합물 3e 조생성물 1.5g을 10mL 메탄올에 용해시키고, 150mg Pd/C 및 0.2mL 진한 염산을 첨가한다. 수소를 3회 교체하고 5시간 동안 반응시킨다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 규조토로 여과하고, 여액은 염산을 첨가하여 pH를 1 내지 2로 조절하고, 농축 건조시켜 0.6g을 수득하며, 이는 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0290] 화합물 3h의 제조: 15mL 디클로로메탄에서 화합물 3f(0.6g, 4.36mmol), 화합물 3g(1.12g, 4.0mmol), HATU(1.82g, 4.8mmol), TEA(1.21g, 12.0mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(30mL X 2)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 0.85g의 생성물을 수득한다.

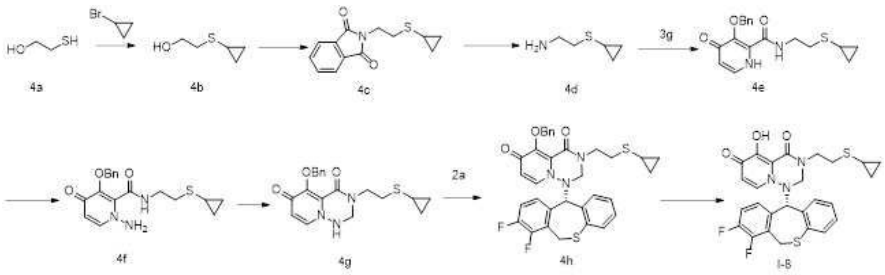
[0291] 화합물 3i의 제조: 5mL DMF에서 화합물 3h(0.85g, 2.6mmol), 탄산칼륨(718mg, 5.2mmol) 및 2,4-디니트로페닐히드록실아민(0.78g, 3.9mmol)을 실온에서 교반하여 5시간 동안 반응시킨다. TLC로 반응 완료를 확인하고, 물 20mL를 첨가하여 디클로로메탄(20mL X 3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 0.73g의 생성물을 수득한다.

[0292] 화합물 3j의 제조: 화합물 3i(0.73g, 2.1mmol), 아세트산(120mg, 2.1mmol) 및 파라포름알데히드(0.23g, 2.52mmol)를 톨루엔에서 2시간 동안 환류시킨다. TLC로 반응 완료를 확인한다. 농축하고 잔여물에 물 10mL를 첨가한 후 디클로로메탄(20mL X 3)으로 추출하며, 유기상을 합하여 건조 및 농축한 후, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 0.45g의 생성물을 수득한다.

[0293] 화합물 3k의 제조: 3mL의 T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 3j(450mg, 1.27mmol) 및 2a(660mg, 2.54mmol)를 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각시킨 후 포화 $NaHCO_3$로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 290mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z 602.2$(M+H)^+$

[0294] 화합물 I-7의 제조: 5mL DMA에서 화합물 3k(290mg, 0.48mmol) 및 염화리튬(50mg, 1.18mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 876mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ:7.05-7.15(m, 3H), 7.00-7.02(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 6.94-6.98(m, 1H), 6.81-6.85(m, 1H), 6.65-6.67(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 5.80-5.82(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 5.38-5.42(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.96-5.00(m, 1H), 4.21-4.27(m, 2H), 4.02-4.06(m, 1H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.22-3.25(m, 1H), 2.84-2.91(m, 1H), 0.44-0.47(m, 4H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 512.2.

[0295] 실시예 4: 화합물 I-8의 제조

[0296] 

[0297] 화합물 4b의 제조: 30mL의 디메틸술폭시드에서 화합물 4a(2.24g, 28.7mmol), 브로모시클로프로페인(3.47g, 28.7mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드(3.22g, 28.7mmol)를 80℃에서 밤새 반응시킨다. 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO3 용액을 첨가하여 담금질 반응을 수행한 후, 에틸 아세테이트(50mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고 포화 식염수로 세정하여, 건조 및 농축시켜 2.8g의 황색 액체를 수득한다. 이는 다음 반응에 곧바로 사용한다.

[0298] 화합물 4c의 제조: 20mL의 테트라히드로푸란에서 화합물 4b(1.60g, 13.6mmol), 프탈이미드(2.39g, 16.2mmol), 트리페닐포스핀(5.34g, 20.4mmol) 및 이소프로필 아조디카르복실레이트(4.12g, 20.4mmol)를 실온에서 밤새 반응시킨다. 물을 첨가하여 담금질 반응을 수행한 후, 에틸 아세테이트(20mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 건조 및 농축시키고, 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2.4g의 유상물을 수득한다. 이는 다음 반응에 곧바로 사용한다.

[0299] 화합물 4d의 제조: 화합물 4c(2.40g, 10mmol)를 30mL 메탄올에 용해시키고, 2g의 히드라진 수화물을 첨가하고 75℃에서 2시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 종료된다. 냉각 후 여과한다. 여액을 농축시킨 후 에테르로 슬러리화한다. 여과하여 여액을 스핀 건조하여 1.04g의 조생성물을 수득한다. 이는 다음 반응에 곧바로 사용한다.

[0300] 화합물 4e의 제조: 10mL 디클로로메탄에서 화합물 4d(420mg, 3.6mmol), 화합물 3g(864mg, 2.4mmol), HATU(1.37g, 3.6mmol), TEA(720mg, 7.2mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 물 30mL를 첨가하고 디클로로메탄(30mL X2)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 제조 플레이트로로 분리하여 900mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 344.1

[0301] 화합물 4f의 제조: 5mL DMF에서 화합물 4e(900mg, 2.4mmol), 탄산칼륨(1.08g, 7.8mmol) 및 2,4-디니트로페닐히드록실아민(780mg, 3.9mmol)을 교반하여 60℃에서 5시간 동안 반응시킨다. 물 20mL를 첨가하고, 디클로로메탄(20mLx3)으로 추출하고, 유기상을 합하여 건조시킨 후, 농축시키고 조생성물은 제조 플레이트로 분리하여 120mg의 생성물을 수득한다.

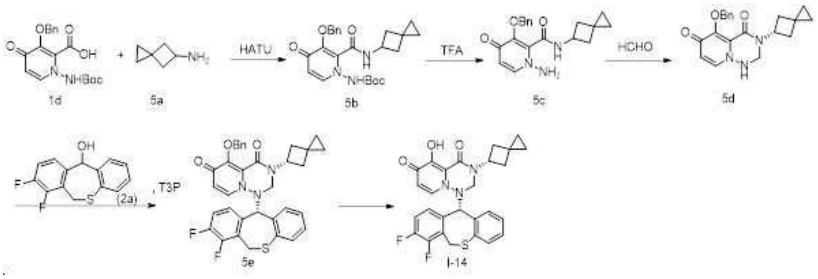
[0302] 화합물 4g의 제조: 톨루엔에서 화합물 4f(120mg, 0.33mmol), 아세트산(36mg, 0.06mmol) 및 파라포름알데히드(100mg, 1.1mmol)를 6시간 동안 환류시킨다. 농축하고 잔여물에 물 10mL를 첨가한 후 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출하며, 유기상을 합하여 건조 및 농축한 후, 조생성물을 제조 플레이트로 분리하여 85mg의 생성물을 수득한다.

[0303] 화합물 4h의 제조: 3mL의 T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 4g(85mg, 0.23mmol) 및 2a(90mg, 0.34mmol)를 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각한 후 포화 탄산수소나트륨으로 희석한 다음 에틸 아세테이

트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 20mg의 생성물을 수득한다.

[0304] 화합물 I-8의 제조: 1mL DMA에서 화합물 4h(20mg, 0.03mmol) 및 염화리튬(50mg, 1.18mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 3 내지 4 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 5mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ:7.02-7.12(m, 5H), 6.85(m, 1H), 6.77(m, 1H), 5.81(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.43(m, 1H), 5.20(s, 1H), 5.10(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 4.25(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 4.06(d, 2H, *J*=14 Hz), 3.31(m, 1H), 2.73(t, 2H, *J*=6.8 Hz), 1.95(m, 1H), 0.89(m, 2H), 0.56(m, 2H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 528.1.

[0305] 실시예 5: 화합물 I-14의 제조

[0306] 

[0307] 화합물 5b의 제조: DCM에서 화합물 1d(360mg, 1mmol), 5a(116mg, 1.2mmol), TEA(303mg, 3.0mmol) 및 HATU(570mg, 1.5mmol)를 실온에서 밤새 교반한 다음, 물을 첨가해 희석하고 DCM로 추출한다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 건조 및 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 320mg의 백색 고체를 수득한다.

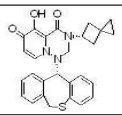
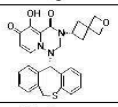
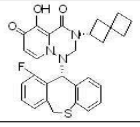
[0308] 화합물 5c의 제조: 화합물 5b(320mg, 0.73mmol)를 4mL DCM에 용해시키고, 1mL TFA를 첨가하여 0℃에서 6시간 동안 반응시킨다. 스핀 건조한 후 1N NaOH를 첨가하여 염기성으로 맞추고 DCM/iPrOH로 추출한다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 건조 및 농축시켜 195mg의 유상물을 수득한 다음 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0309] 화합물 5d의 제조: 화합물 5c(195mg, 0.57mmol)를 5mL의 톨루엔에 용해시키고, 30mg의 파라포름알데히드 및 100mg의 아세트산을 첨가하고, 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 농축 및 박층 크로마토그래피를 통해 130mg의 생성물을 수득한다.

[0310] 화합물 5e의 제조: T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 5d(130mg, 0.37mmol) 및 2a(114mg, 0.5mmol)를 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각한 후 포화 탄산수소나트륨으로 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 130mg의 생성물을 수득한다.

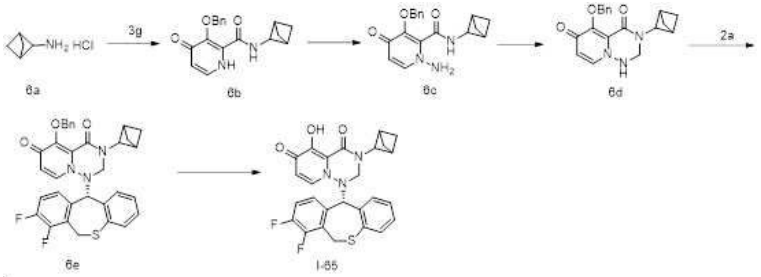
[0311] 화합물 I-4의 제조: 1mL DMA에서 화합물 5e(130mg, 0.23mmol) 및 염화리튬(50mg, 1.18mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 3 내지 4 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 35mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ:7.03-7.11(m, 4H), 6.94(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.67(m, 1H), 5.78(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.43(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 5.19(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.12(s, 1H), 4.93(d, 1H, *J*=13.2 Hz), 4.56(d, 1H, *J*=13.6 Hz), 4.08(d, 1H, *J*=14 Hz), 2.24(m, 1H), 2.13(m, 3H), 0.54(t, 2H, *J*=8.0 Hz), 0.34(m, 2H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 508.2.

[0312] 같은 방법으로 우리는 하기와 같은 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	LCMS ([M+H]+)	순도
I-9		472.2	96%
I-10		488.2	93%
I-21		504.2	95%

[0313]

[0314] 실시예 6: 화합물 I-65의 제조

[0315] 

[0316] 화합물 6b의 제조: 5mL 디클로로메탄에서 화합물 6a(600mg, 2.13mmol), 화합물 3g(280mg, 2.34mmol), HATU(1.21g, 3.20mmol), TEA(850mg, 8.5mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(30mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 455mg의 생성물을 수득한다.

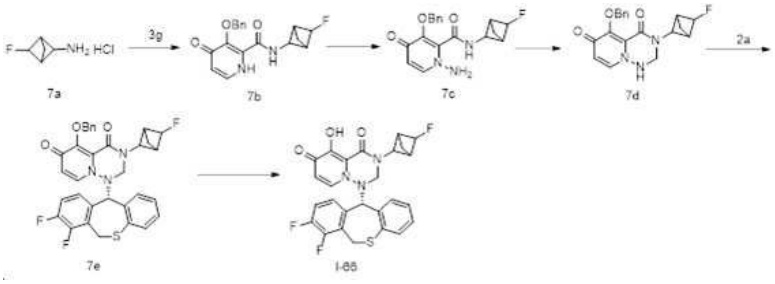
[0317] 화합물 6c의 제조: 15mL DMF에서 화합물 6b(455mg, 1.46mmol), 탄산칼륨(543mg, 4.38mmol) 및 2,4-디니트로페닐히드록실아민(392g, 2.19mmol)을 실온에서 교반하여 16시간 동안 반응시킨다. TLC에서 반응 완료를 확인하면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 제조 플레이트로로 분리하여 200mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 326.1

[0318] 화합물 6d의 제조: 화합물 6c(200mg, 0.62mmol), 아세트산(200mg, 3.3mmol) 및 파라포름알데히드(18mg, 0.62mmol)를 10mL 톨루엔에서 2시간 동안 환류시킨다. TLC로 반응 완료를 확인한다. 농축하고 잔여물에 물 10mL를 첨가한 후 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출하며, 유기상을 합하여 건조 및 농축한 후, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 190mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 338.1

[0319] 화합물 6e의 제조: 3mL의 T_3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 6d(190mg, 0.56mmol) 및 2a(223mg, 0.84mmol)를 100℃에서 밀봉하여 1.5시간 동안 반응시킨다. 냉각한 후 물을 첨가해 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 227mg의 생성물을 수득한다.

[0320] 화합물 I-65의 제조: 5mL DMA에서 화합물 6e(227mg, 0.4mmol) 및 염화리튬(86mg, 2.0mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 100mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10(m, 3H), 6.99(m, 2H), 6.84(m, 1H), 6.70(m, 1H), 5.75(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.40(d, 1H, *J*=15.2), 5.14(s, 1H), 4.82(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 4.25(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 4.04(d, 1H, *J*=14.0 Hz), 3.76(m,3H), 2.98(m, 2H), 2.54(s, 1H), 2.05-2.15(m, 6H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 494.1.

[0321] 실시예 7: 화합물 I-66의 제조

[0322] 

[0323] 화합물 7b의 제조: 10mL 디클로로메탄에서 화합물 7a(250mg, 1.82mmol), 화합물 3g(465mg, 1.65mmol), HATU(941mg, 2.48mmol), TEA(660mg, 6.6mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(30mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 430mg의 생성물을 수득한다.

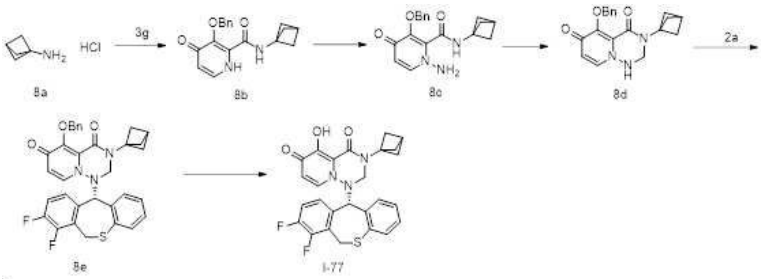
[0324] 화합물 7c의 제조: 15mL DMF에서 화합물 7b(430mg, 1.30mmol), 탄산칼륨(538mg, 3.9mmol) 및 2,4-디니트로페닐히드록실아민(391g, 1.96mmol)을 실온에서 교반하여 16시간 동안 반응시킨다. TLC에서 반응 완료를 확인하면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 제조 플레이트로로 분리하여 220mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 344.1

[0325] 화합물 7d의 제조: 화합물 7c(220mg, 0.64mmol), 아세트산(200mg, 3.3mmol) 및 파라포름알데히드(20mg, 0.64mmol)를 10mL 톨루엔에서 2시간 동안 환류시킨다. TLC로 반응 완료를 확인한다. 농축하고 잔여물에 물 10mL를 첨가한 후 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출하며, 유기상을 합하여 건조 및 농축한 후, 조생성물을 제조 플레이트로 분리하여 165mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 356.1

[0326] 화합물 7e의 제조: 3mL의 T_3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 7d(165mg, 0.46mmol) 및 2a(184mg, 0.70mmol)를 100℃에서 밀봉하여 1.5시간 동안 반응시킨다. 냉각한 후 물을 첨가해 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 100mg의 생성물을 수득한다.

[0327] 화합물 I-66의 제조: 3mL DMA에서 화합물 7e(100mg, 0.17mmol) 및 염화리튬(35mg, 0.83mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 45mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.11 (m, 3H), 6.96(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.63(m, 1H), 5.98(d, 1H, *J*=9.2 Hz), 5.39(m, 1H), 5.02-5.12(m, 2H), 4.23(d, 1H, *J*=12.8 Hz), 4.06(d, 1H, *J*=14.0 Hz), 2.39-2.49(m, 5H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 512.1

[0328] 실시예 8: 화합물 I-77의 제조

[0329] 

[0330] 화합물 8b의 제조: 10mL 디클로로메탄에서 화합물 8a(250mg, 2.5mmol), 화합물 3g(705mg, 2.5mmol), HATU(1.19g, 3.1mmol), TEA(1.01g, 10.5mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(30mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 780mg의 생성물을 수득한다.

[0331] 화합물 8c의 제조: 10mL DMF에서 화합물 8b(780mg, 2.5mmol), 탄산칼륨(1.04g, 7.5mmol) 및 2,4-디니트로페닐히드록실아민(752mg, 3.8mmol)을 실온에서 교반하여 16시간 동안 반응시킨다. TLC에서 반응 완료를 확인하면 물 20mL를 첨가하고 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 제

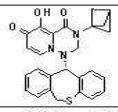
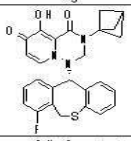
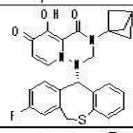
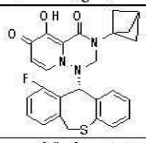
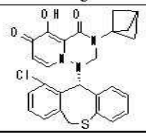
조 플레이트로로 분리하여 390mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 326.1

[0332] 화합물 8d의 제조: 화합물 8c(390mg, 1.2mmol), 아세트산(500mg, 8.3mmol) 및 파라포름알데히드(36mg, 1.2mmol)를 10mL 톨루엔에서 2시간 동안 환류시킨다. TLC로 반응 완료를 확인한다. 농축하고 잔여물에 물 10mL를 첨가한 후 디클로로메탄(20mL X3)으로 추출하며, 유기상을 합하여 건조 및 농축한 후, 조생성물을 제조 플레이트로 분리하여 280mg의 생성물을 수득한다. ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 338.1

[0333] 화합물 8e의 제조: 1.5mL의 T_3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 8d(99mg, 0.30mmol) 및 2a(117mg, 0.45mmol)를 100℃에서 밀봉하여 1.5시간 동안 반응시킨다. 냉각한 후 물을 첨가해 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 150mg의 생성물을 수득한다.

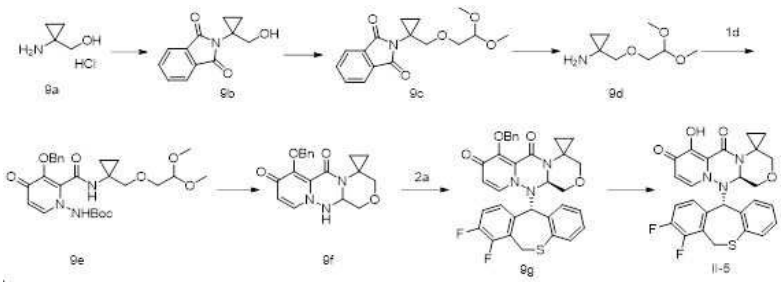
[0334] 화합물 I-77의 제조: 3mL DMA에서 화합물 8e(150mg, 0.26mmol) 및 염화리튬(70mg, 1.66mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 75mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.13-7.14(m, 3H), 7.1-7.03(d, 2H, *J*=8.0), 6.84-6.88(m, 1H), 6.70-6.72(d, 1H, *J*=8.0), 5.81-5.83(d, 1H, *J*=8.0), 5.42-5.44(m, 1H), 5.15(s, 1H), 4.84-4.87(m, 1H), 4.29-4.32(m, 1H), 4.06-4.09(m, 1H), 2.09-2.19(m, 7H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 494.1

[0335] 같은 방법으로 우리는 하기와 같은 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	LCMS ([M+H]+)	순도
I-69		458.2	95%
I-81		476.1	94%
I-83		476.2	97%
I-85		476.2	97%
I-89		492.1	96%

[0336]

[0337] 실시예 9: 화합물 II-5의 제조

[0338] 

[0339] 화합물 9b의 제조: DMF(7.5ml) 및 톨루엔(7.5ml)의 혼합 용매에서 화합물 9a(250mg, 2.02mmol), 프탈산 무수물(300mg, 2.02mmol), 트리에틸아민(408mg, 4.04mmol)를 130℃에서 5시간 동안 반응시키고, TLC이 반응 완료를

나타내면 물을 첨가하여 1시간 동안 교반한 후 여과하여 백색 고체 332mg을 수득하고 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0340] 화합물 9c의 제조: 화합물 9b(332mg, 1.53mmol) 및 브로모아세트알데하이드 다이메틸 아세탈(517mg, 3.06mmol)을 15ml DMA에 용해시키고 40℃로 가열 한 다음, 소듐 tert-부톡시드(294mg, 3.06mmol)를 첨가하여 40℃에서 5시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후 물 10mL로 담금질 반응을 수행하고, 빙초산으로 추출하며 건조 및 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 265mg의 생성물을 수득한다.

[0341] 화합물 9d의 제조: 화합물 9c(265mg, 0.87mmol)를 30mL 메탄올에 용해시키고, 2g의 히드라진 수화물을 첨가하고 75℃에서 2시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 종료된다. 냉각 후 여과한다. 여액을 농축시킨 후 에테르로 슬러리화한다. 여과하여 여액을 스핀 건조하여 96mg의 조생성물을 수득한다. 이는 다음 반응에 곧바로 사용한다.

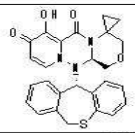
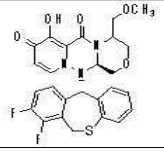
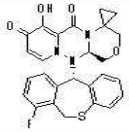
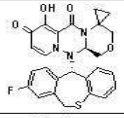
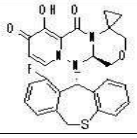
[0342] 화합물 9e의 제조: DCM에서 화합물 1d(137mg, 0.38mmol), 화합물 9d(96mg, 0.55mmol), TEA(115mg, 1.14mmol) 및 HATU(289mg, 0.76mmol)를 실온에서 밤새 교반한 다음, 물을 첨가해 희석하고 DCM로 추출한다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하고, 건조 및 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 155mg의 생성물을 수득한다.

[0343] 화합물 9f의 제조: 화합물 9e(155mg, 0.3mmol)에 18ml의 아세토니트릴 및 3ml의 물을 첨가하고, 60℃로 가열하여 메탄술폰산(81mg, 0.9mmol)을 점적하고, 6시간 동안 반응을 계속한다. TLC에서 반응 종료를 나타냈다. 탄산수소나트륨 수용액을 약염기성으로 첨가하여 농축시키고, 디클로로메탄을 첨가하여 추출하고, 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 60mg의 백색 고체를 수득한다.

[0344] 화합물 9g의 제조: T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 9f(60mg, 0.17mmol) 및 2a(69mg, 0.26mmol)를 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각시킨 후 포화 $NaHCO_3$로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 카이랄 칼럼으로 분리하여 15mg의 생성물을 수득한다.

[0345] 화합물 II-5의 제조: 1mL DMA에서 화합물 9g(15mg, 0.025mmol) 및 염화리튬(10mg, 0.24mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 3 내지 4 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 5mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28-7.34(m, 1H), 7.09-7.16(m, 2H), 6.83-7.01(m, 2H), 6.66-6.68(d, 1H, J=8.0); 6.56-6.59(m, 1H), 5.77-5.90(m, 1H), 5.28-5.37(m, 1H), 5.02-5.18(m, 1H), 4.61-4.71(m, 1H), 3.91-4.17(m, 3H), 3.59-3.68(m, 1H), 2.95-3.07(m, 1H), 0.23-0.89(m, 4H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 510.1.

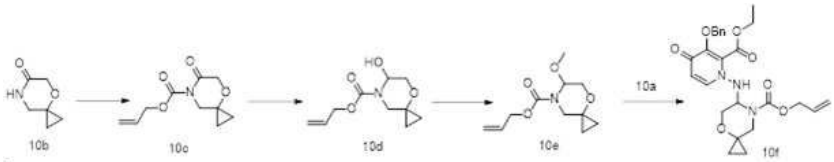
[0346] 같은 방법으로 하기와 같은 화합물을 합성하였다.

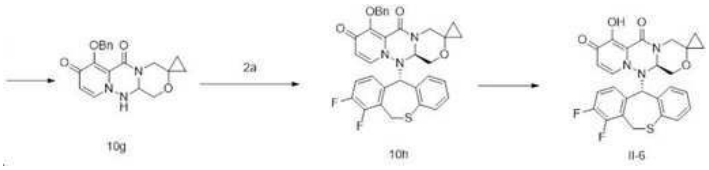
화합물	구조	LCMS ([M+H]+)	순도
II-1		474.2	95%
II-8		528.1	94%
II-9		492.1	94%
II-13		492.1	95%
II-17		492.1	96%

[0347]

[0348] 실시예 10: 화합물 II-6의 제조

[0349] 

[0350] 

[0351] 

[0352] 화합물 10a의 제조: 화합물 1c(388mg, 1mmol)를 3mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 1mL의 트리플루오로아세트산을 첨가한 후, 실온에서 3시간 동안 교반한다. TLC이 반응 완료를 나타내면 3N 수산화나트륨 용액을 첨가하여 pH를 9 내지 10으로 조절한다. 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 합하여 포화 식염수로 세정하며, 건조 및 농축시켜 270mg의 고체를 수득하고, 곧바로 다음 단계에 사용한다.

[0353] 화합물 10c의 제조: 화합물 10b(1.0g, 7.8mmol)를 10mL 무수 테트라히드로푸란에 용해시키고, -78℃의 질소 기체 보호 하에서 3회 가스 교환하고, 2.5M의 n-부틸리튬 용액(3.1mL, 7.8mmol)을 천천히 점적한다. 점적 완료 후 이 온도에서 계속하여 교반하며 2시간 동안 반응시킨다. 그 다음 알릴 클로로포르메이트(0.94g, 7.8mmol)를 점적한다. 점적 완료 후 계속 교반하여 2시간 동안 반응시키고, TLC에서 원료가 기본적으로 반응 완료되었음을 확인하면, 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 부어 담금질하고, 에틸 아세테이트(15mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 농축 및 증발 건조시켜 1.65g의 유상물을 수득한다.

[0354] 화합물 10d의 제조: 화합물 10c(1.65g, 7.8mmol)를 15mL 무수테트라히드로푸란에 용해시키고, 질소 기체 보호 하의 -78℃에서 1M 디이소부틸알루미늄 히드라이드 용액(11.7mL, 11.7mmol)을 천천히 점적한다. 점적 완료 후 이 온도에서 계속하여 교반하며 2시간 동안 반응시킨다. TLC에서 원료가 기본적으로 반응 완료되음을 확인하면 반응액을 포화 타르타르산나트륨칼륨 용액에 부어 담금질하고 에틸 아세테이트(20mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 농축 및 증발 건조시켜 1.57g의 유상물을 수득한다.

[0355] 화합물 10e의 제조: 화합물 10d(1.57g, 7.4mmol)를 15mL 메탄올에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 일수화물(140mg, 0.74mmol)을 첨가하며, 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 원료 반응이 기본적으로 완료되었음을 확인하면 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중성으로 조절하고 농축시킨다. 잔여물은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 0.86g의 황색 유상물을 수득한다.

[0356] 화합물 10f의 제조: 화합물 10a(270mg, 0.94mmol) 및 10e(255mg, 1.13mmol)를 5mL의 아세토니트릴에 용해시킨다. 질소 기체 보호 하의 -20℃에서 1M의 틴 테트라클로라이드의 디클로로메탄 용액(1.4mL, 1.41mmol)을 점적한다. 점적 완료 후 이 온도에서 3시간 동안 교반한다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 30분 동안 교반한 후 액체를 분리하며, 수상은 디클로로메탄으로 추출한다. 유기상을 합하고 포화 식염수로 세정하여, 건조 및 농축시켜 428mg의 조생성물을 수득한다.

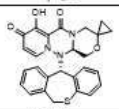
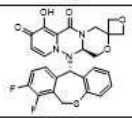
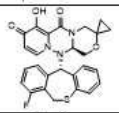
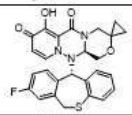
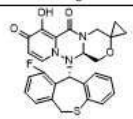
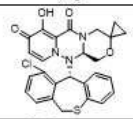
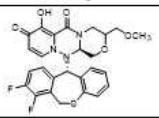
[0357] 화합물 10g의 제조: 화합물 10f(428mg, 0.89mmol)를 5mL 테트라히드로푸란에 용해시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(104mg, 0.09mmol) 및 모르폴린(774mg, 8.9mmol)을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 종료된다. 농축 후, 잔여물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 216mg 생성물을 수득한다.

[0358] 화합물 10h의 제조: 3mL의 T3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 10g(216mg, 0.61mmol) 및 2a(242mg, 0.92mmol)를 100℃에서 밀봉하여 3시간 동안 반응시킨다. 냉각시킨 후 포화 $NaHCO_3$로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하고, 건조 및 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 200mg의 조생성물을 수득한 다음, 키랄 컬럼으로 분리하여 40mg의 생성물을 수득한다.

[0359] 화합물 II-6의 제조: 1mL DMA에서 화합물 10h(40mg, 0.067mmol) 및 염화리튬(20mg, 0.48mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 3 내지 4 조정한

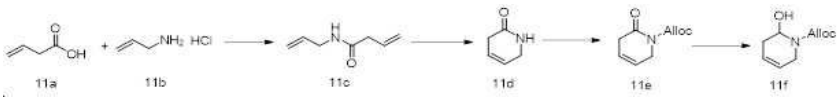
다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 25mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.05-7.15(m, 5H), 6.85(m, 1H), 6.70(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.78(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.3(m, 2H), 4.69(d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.17(d, 1H, *J*=14 Hz), 4.09(d, 1H, *J*=14 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.44 (d, 1H, *J*=15.2 Hz), 0.95(m, 1H), 0.74(m, 3H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 510.1.

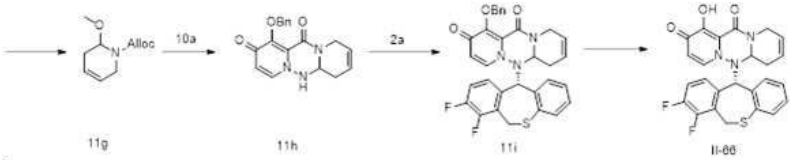
[0360] 같은 방법으로 하기와 같은 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	LCMS ([M+H]+)	순도
II-2		474.2	95%
II-7		526.2	94%
II-10		492.1	95%
II-14		492.1	96%
II-18		492.1	95%
II-22		508.1	96%
II-29		528.1	96%

[0361]

[0362] 실시예 11: 화합물 II-66의 제조

[0363] 

[0364] 

[0365] 화합물 11c의 제조: 100mL의 디클로로메탄에서 화합물 11a(5.00g, 58mmol), 화합물 11b(5.98g, 64mmol), HATU(33.0g, 87mmol), DIPEA(30mL, 174mmol)를 실온에서 밤새 교반한다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 물 100mL를 첨가하고 디클로로메탄(30mL X3)으로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 6.0g의 생성물을 수득한다.

[0366] 화합물 11d의 제조: 화합물 11c(1.00g, 8.0mmol)를 240mL의 디클로로메탄에 용해시키고, Grubbs II 촉매(260mg, 0.32mmol)를 첨가하고, 질소 기체 보호 하에서 12시간 동안 환류시킨다. TLC에서 반응 완료를 나타내면 농축시키고, 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 150mg의 생성물을 수득한다.

[0367] 화합물 11e의 제조: 화합물 11d(150mg, 1.54mmol)를 4mL 무수 테트라히드로푸란에 용해시키고, -78℃의 질소 기체 보호 하에서 3회 가스 교화하고, 2.5M의 n-부틸리튬 용액(0.62mL, 1.54mmol)을 천천히 점적한다. 점적 완료 후 이 온도에서 계속하여 교반하며 2시간 동안 반응시킨다. 그 다음 알릴 클로로포르메이트(186mg, 1.54mmol)를

점적한다. 점적 완료 후 계속 교반하여 2시간 동안 반응시키고, TLC에서 원료가 기본적으로 반응 완료되었음을 확인하면, 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 부어 담금질하고, 에틸 아세테이트(15mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 농축 및 증발 건조시켜 235mg의 유상물을 수득한다.

[0368] 화합물 11f의 제조: 화합물 11e(234mg, 1.3mmol)를 3mL 무수 테트라히드로푸란에 용해시키고, 질소 기체 보호 하의 -78℃에서 1M 디이소부틸알루미늄 히드라이드 용액(1.7mL, 1.7mmol)을 천천히 점적한다. 점적 완료 후 이 온도에서 계속하여 교반하며 2시간 동안 반응시킨다. TLC에서 원료가 기본적으로 반응 완료되음을 확인하면 반응액을 포화 타르타르산나트륨칼륨 용액에 부어 담금질하고 에틸 아세테이트(20mLx3)로 추출한다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키며, 농축 및 증발 건조시켜 200mg의 유상물을 수득한다.

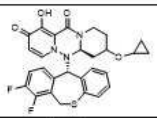
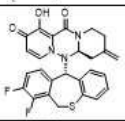
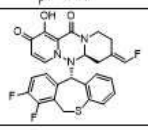
[0369] 화합물 11g의 제조: 화합물 11f(200mg, 1.1mmol)를 3mL 메탄올에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 일수화물(21mg, 0.11mmol)을 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반한다. TLC에서 원료 반응이 기본적으로 완료되었음을 확인하면 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 중성으로 조절하고 농축시키며, 디클로로메탄(20mLx3)으로 추출한다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 농축시키며, 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 180mg의 유상물을 수득한다.

[0370] 화합물 11h의 제조: 화합물 11g(180mg, 0.65mmol) 및 10a(150mg, 0.75mmol)를 15mL 아세토니트릴에 용해시킨다. 질소 기체 보호 하의 -20℃에서 1M의 틴 테트라클로라이드의 디클로로메탄 용액(0.95mL, 0.95mmol)을 점적한다. 점적 완료 후 이 온도에서 3시간 동안 교반한다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 30분 동안 교반한 후 액체를 분리하며, 수상은 디클로로메탄으로 추출한다. 유기상을 합하고 포화 식염수로 세정하여, 건조 및 농축시켜 300mg의 고체를 수득한다. 이 고체를 5mL의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(55mg, 0.065mmol) 및 모르폴린(5g, 55mmol)을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 종료된다. 농축 후, 잔여물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 150mg 생성물을 수득한다.

[0371] 화합물 11i의 제조: 3mL의 T_3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 11h(70mg, 0.22mmol) 및 2a(86mg, 0.32mmol)를 100℃에서 밀봉하여 1.5시간 동안 반응시킨다. 냉각시킨 후 포화 $NaHCO_3$로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 100mg의 조생성물을 수득한다.

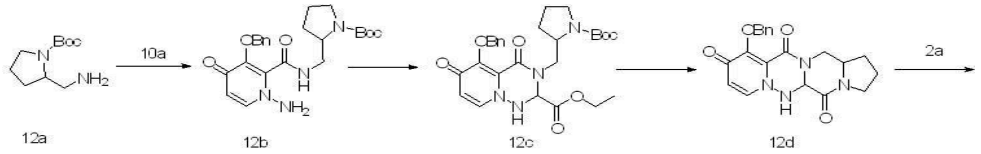
[0372] 화합물 II-66의 제조: 3mL DMA에서 화합물 11i(100mg, 0.18mmol) 및 염화리튬(37mg, 0.88mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 3 내지 4 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 30mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.21(m, 1H), 7.05-7.15 (m, 5H), 6.98-7.01(m, 1H), 6.91(q, 1H, *J*=8.4 Hz), 6.85(m, 1H), 6.69(m, 1H), 6.63(m, 1H), 5.88(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.78(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.69(m, 4H), 5.46(m, 1H), 5.32(m, 1H), 5.28(s, 1H), 5.15(s, 1H), 5.03(m, 2H), 4.62(dd, 1H, *J*=3.6, 11.2 Hz), 4.49(dd, 1H, *J*=4.0, 10.8 Hz), 4.07(t, 2H, *J*=14.4 Hz), 3.44(d, 1H, *J*=18.8 Hz), 3.27(m, 1H), 2.57(m, 2H), 2.30(m, 2H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 480.1.

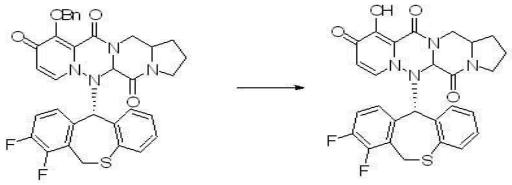
[0373] 같은 방법으로 하기와 같은 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	LCMS ([M+H]+)	순도
II-34		538.2	96%
II-65		494.1	94%
II-67		512.2	93%

[0374]

[0375] 실시예 12: 화합물 II-101의 제조





[0376]

[0377] 화합물 12b의 제조: 10mL의 테트라히드로푸란에서 화합물 12a(520mg, 2.6mmol), 10a(570mg, 2.0mmol) 및 DBU(490mg, 3.3mmol)를 55℃에서 밤새 교반한다. 농축시켜 물 30mL를 첨가하고 에틸 아세테이트(30mL X3)로 추출한 후 유기상을 합하여 건조시킨 다음 농축하여 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 720mg의 생성물을 수득한다.

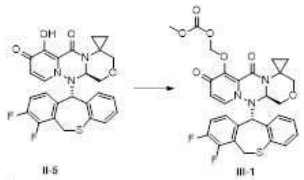
[0378] 화합물 12c의 제조: 화합물 12b(720mg, 1.6mmol), 에틸 글리옥살레이트(50% 톨루엔 용액, 1.66g, 8.3mmol) 및 아세트산(20mg, 0.3mmol)을 10mL의 톨루엔에서 6시간 동안 환류시킨다. 반응 종료 후, 30mL 에틸 아세테이트를 첨가하여 희석한 다음, 탄산수소나트륨 용액 및 포화 식염수로 세정한다. 유기상을 건조 및 농축시키고, 조생성물은 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 450mg의 생성물을 수득한다.

[0379] 화합물 12d의 제조: 화합물 12c(400mg, 0.76mmol)를 15mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 5mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨다. 스핀 건조하여 물 10mL를 첨가하고, 빙수조에서 냉각시키며, 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 pH를 9 내지 10으로 만든 후 실온에서 밤새 교반한다. 반응액은 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상은 스핀 건조한 후 제조 플레이트로 분리하여 150mg의 생성물을 수득한다.

[0380] 화합물 12e의 제조: 6mL의 T_3P의 에틸 아세테이트 용액에서 화합물 12d(15m0g, 0.39mmol) 및 2a(156mg, 0.59mmol)를 100℃에서 밀봉하여 1.5시간 동안 반응시킨다. 냉각한 후 물을 첨가해 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 합하여 건조 및 농축시킨 후 제조 플레이트로 분리하여 100mg의 생성물을 수득한다.

[0381] 화합물 II-101의 제조: 1mL DMA에서 화합물 12e(100mg, 0.16mmol) 및 염화리튬(35mg, 0.83mmol)을 100℃에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응이 완료된 후, 10mL의 물을 첨가하여 희석시키고, 2N 염산으로 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 여과 후, 고체를 흡인 건조시켜 27mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.72 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 7.30(m, 1H), 7.10-7.17(m, 2H), 6.85-7.02(m, 2H), 6.66-6.78(m, 1H), 6.38-6.51(m,1H), 6.19(d, 1H, *J*=6.0 Hz), 5.09(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.42(m, 1H), 3.84-4.00(m, 2H), 3.73(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.40(m, 2H), 2.88(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.52(m, 2H); ESI-MS *m/z* $(M+H)^+$ 537.2.

[0382] 실시예 13: 화합물 III-1의 제조

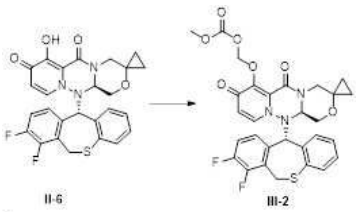


[0383]

[0384] 화합물 III-1의 제조: 1mL의 N, N-디메틸아세트아미드에서 화합물 II-5(50mg, 0.1mmol), 클로로메틸 메틸 카르보네이트(25mg, 0.2mmol), 탄산칼륨(28mg, 0.2mmol) 및 요오드화칼륨(3mg, 0.02mmol)을 60℃에서 5시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 완료되면 물을 첨가하여 담금질 반응을 수행한 후, 1N 희석된 염산으로 pH를 3 내지 4로 조정한다. 고체를 여과 및 건조하여 컬럼 크로마토그래피로 48mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 7.37-7.44(m, 2H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.85 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 5.66(m, 2H), 5.43(d, 1H, *J*=14.8 Hz), 4.43(dd, 1H, *J*=2.4, 9.6 Hz), 4.10(dd,

1H, *J*=2.8, 10.8 Hz), 4.07(d, 1H, *J*=14.4 Hz), 3.75(d, 1H, *J*=12.0 Hz), 3.72(s, 3H), 3.44(m, 1H), 3.02(d, 1H, *J*=11.2 Hz), 1.76(m, 1H), 1.13(m, 1H), 0.48(m, 1H), 0.24(m, 1H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 598.1.

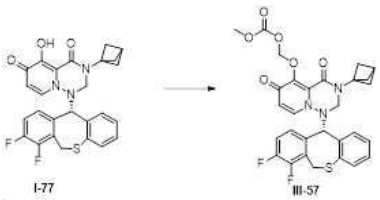
[0385] 실시예 14: 화합물 III-2의 제조



[0386]

[0387] 화합물 III-2의 제조: 1mL의 N, N-디메틸아세트아미드에서 화합물 II-6(40mg, 0.08mmol), 클로로메틸 메틸 카르보네이트(25mg, 0.2mmol), 탄산칼륨(28mg, 0.2mmol) 및 요오드화칼륨(3mg, 0.02mmol)을 60℃에서 5시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 완료되면 물을 첨가하여 담금질 반응을 수행한 후, 1N 희석된 염산으로 pH를 3 내지 4로 조정한다. 고체를 여과 및 건조하여 컬럼 크로마토그래피로 35mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 7.40-7.42(m, 2H), 7.25(d, 1H, *J*=7.6 Hz), 7.15 (m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.00 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 6.84(t, 1H, *J*=7.6 Hz), 5.75(m, 4H), 5.43(d, 1H, *J*=16.4 Hz), 4.57(dd, 1H, *J*=3.2, 9.6 Hz), 3.96-4.03(m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51(t, 1H, *J*=10.0 Hz), 3.41(s, 1H), 0.75(t, 2H, *J*=8.4 Hz), 0.50(m, 2H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 598.1.

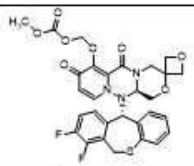
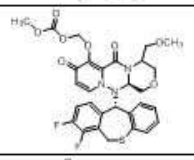
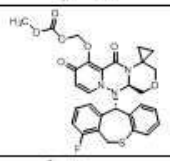
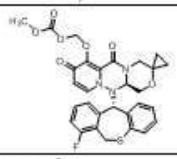
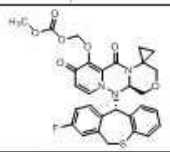
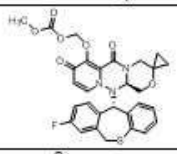
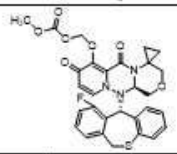
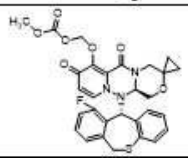
[0388] 실시예 15: 화합물 III-57의 제조



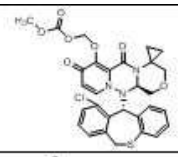
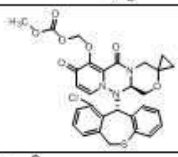
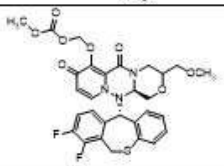
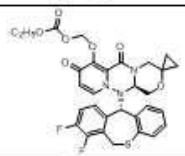
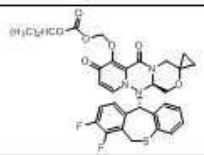
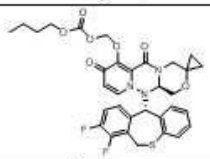
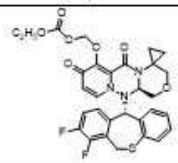
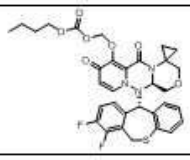
[0389]

[0390] 화합물 III-57의 제조: 1mL의 N, N-디메틸아세트아미드에서 화합물 I-77(49mg, 0.1mmol), 클로로메틸 메틸 카르보네이트(25mg, 0.2mmol), 탄산칼륨(28mg, 0.2mmol) 및 요오드화칼륨(3mg, 0.02mmol)을 60℃에서 5시간 동안 반응시킨다. 점적판 반응이 완료되면 물을 첨가하여 담금질 반응을 수행한 후, 1N 희석된 염산으로 pH를 3 내지 4로 조정한다. 고체를 여과 및 건조하여 컬럼 크로마토그래피로 43mg의 생성물을 수득한다. ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 7.40(m, 2H), 7.16(m, 3H), 6.91(m, 2H), 5.83(d, 1H, *J*=7.2 Hz), 5.74(m, 1H), 5.57(m, 1H), 5.44(m, 1H), 5.29(s, 1H), 4.94(d, 1H, *J*=13.6Hz), 4.21(d, 1H, *J*=14.4Hz), 3.74(s, 3H), 2.45(s, 1H), 2.05(m, 4H), 1.93(m, 2H); ESI-MS m/z $(M+H)^+$ 582.1.

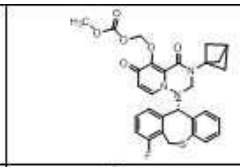
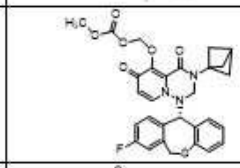
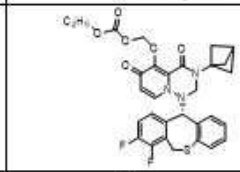
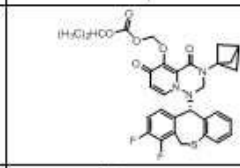
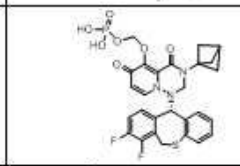
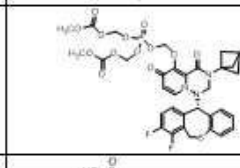
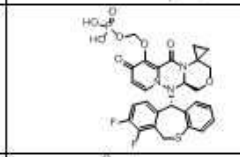
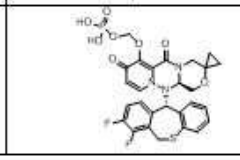
[0391] 같은 방법으로 하기와 같은 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	LCMS ([M+H]+)	순도
III-3		614.2	93%
III-4		616.2	97%
III-5		580.2	95%
III-6		580.2	95%
III-9		580.2	94%
III-10		580.2	95%
III-17		580.2	95%
III-18		580.2	97%

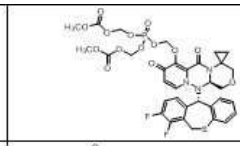
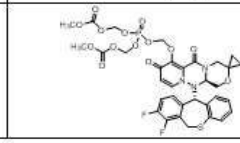
[0392]

III-21		596.2	96%
III-22		596.2	95%
III-33		616.2	94%
III-50		612.2	96%
III-51		626.2	97%
III-52		640.2	97%
III-54		612.2	96%
III-56		640.2	95%

[0393]

III-59		564.2	95%
III-61		564.2	96%
III-66		596.2	95%
III-67		610.2	94%
IV-1		604.2	93%
IV-3		780.2	95%
IV-9		620.5	93%
IV-10		620.5	92%

[0394]

IV-11		796.2	96%
IV-12		796.2	95%

[0395]

[0396] 실시예 16 체외 생물학적 활성 연구 및 세포독성 연구

[0397] 시험 대상 화합물: 본 발명의 화합물: 화합물 (I-1), 화합물 (I-5), 화합물 (I-7), 화합물 (I-8), 화합물 (I-9), 화합물 (I-10), 화합물 (I-14), 화합물 (I-21), 화합물 (I-65), 화합물 (I-66), 화합물 (I-69), 화합물 (I-77), 화합물 (I-81), 화합물 (I-83), 화합물 (I-85), 화합물 (I-89), 화합물 (II-1), 화합물 (II-2), 화합물 (II-5), 화합물 (II-6), 화합물 (II-7), 화합물 (II-8), 화합물 (II-9), 화합물 (II-10), 화합물 (II-13), 화합물 (II-14), 화합물 (II-17), 화합물 (II-18), 화합물 (II-22), 화합물 (II-29), 화합물 (II-34), 화합물 (II-65), 화합물 (II-66), 화합물 (II-67), 화합물 (II-101); 대조군 화합물: VX-787, Baloxavir acid.

[0398] 체외 생물학적 활성 연구 시험 방법: MDCK 세포를 웰당 2,000세포의 밀도로 384웰 세포 배양 플레이트에 시딩한 다음, 37℃, 5% CO_2 배양상자에서 밤새 배양한다. 다음 날, 화합물을 희석한 후 각각 세포웰 내에 첨가하고(3배 배율 희석, 8개의 시험 농도점), 인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34(H1N1) 균주는 이어서 웰당 2*TCID90으로 세포 배양웰에 첨가하고, 배지에서 DMSO 최종 농도는 0.5%이다. 세포 플레이트를 37℃, 5% CO_2 배양상자에 넣고 5일 동안 배양한다. 배양 5일 후, 세포 생존력 시험 키트 CCK8을 사용하여 세포 활성을 검출한다. 원시 데이터는 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 화합물의 억제율과 세포독성에 대하여 비선형 피팅 분석을 부행함으로써 EC_{50} 값을 수득한다(결과는 표 1 참고).

[0399] 세포독성 연구의 연구 방법: 화합물의 세포독성 시험과 항바이러스 활성 측정을 병행하여 수행하며, 바이러스 첨가 외에 다른 실험 조건은 항바이러스 활성 시험과 일치한다. 배양 5일 후, 세포 생존력 시험 키트 CCK8을 사용하여 세포 활성을 검출한다. 원시 데이터는 화합물 세포 독성(CC_{50}) 계산에 사용된다(결과는 표 1 참고).

[0400] 표 1. 인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34(H1N1)에 대한 화합물의 억제 활성 및 독성

Results (nM)								
CPD ID	EC_{50}	CC_{50}	CPD ID	EC_{50}	CC_{50}	CPD ID	EC_{50}	CC_{50}
I-1	0.50	>1000	I-81	0.19	>1000	II-13	0.38	>1000
I-5	0.44	>1000	I-83	0.21	>1000	II-14	0.31	>1000
I-7	0.83	>1000	I-85	0.18	>1000	II-17	0.26	>1000
I-8	0.75	>1000	I-89	0.17	>1000	II-18	0.28	>1000
I-9	0.40	>1000	II-1	0.45	>1000	II-22	0.36	>1000
I-10	0.70	>1000	II-2	0.51	>1000	II-29	0.57	>1000
I-14	0.32	>1000	II-5	0.22	>1000	II-34	0.39	>1000
I-21	0.60	>1000	II-6	0.26	>1000	II-65	0.45	>1000
I-65	0.37	>1000	II-7	0.93	>1000	II-66	0.18	>1000
I-66	0.58	>1000	II-8	0.47	>1000	II-67	0.48	>1000
I-69	0.35	>1000	II-9	0.28	>1000	II-101	0.94	>1000
I-77	0.16	>1000	II-10	0.24	>1000	VX-787	1.4	>100
Baloxavir acid	1.4	>1000						

[0401]

[0402] 결과는 본 발명에 따른 화합물이 대조군 화합물보다 우수한 H1N1 억제 활성을 가지며, 세포 독성이 매우 낮음을 나타낸다.

[0403] 실시예 17 큰 쥐 PK 연구

[0404] 정맥 주사: 화합물 (II-5), 화합물 (II-6) 및 화합물 (I-77) 시험 샘플 약 2mg의 무게를 정확하게 측정하고, 적절한 양의 DMA를 첨가하며, 와류 진탕으로 고체 물질을 완전히 용해시킨 다음, 적절한 부피의 30% solutol HS-15 수용액을 첨가하고, 와류 진탕 후 다시 saline을 첨가하여 DMA:30% solutol HS-15:saline=20:20:60(v/v/v)으로 만들고, 와류 진탕으로 액체를 균일하게 혼합하고 여과하여, 농도가 0.05mgmL^{-1}인 투약 제제를 수득한다. SD 큰 쥐에게 0.25mgkg^{-1}의 II-5, II-6, I-77 정맥 투약 제제를 1회 정맥 투사한다. 각각 투약 전 및 투약 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 경정맥으로부터 0.20mL를 채혈하여 EDTA-K_2 항응고제 튜브에 넣는다. 즉시 150μL 전혈을 정확하게 흡취하고, 450μL 아세토니트릴을 이미 첨가한 시험관에 첨가하여 단백질을 침전시키고, 와류 진탕하여 얼음 위에 놓는다. 생물학적 시료 분석을 위해 -90 내지 -60℃의 냉장고에 보관한다. LC-MS/MS 분석 방법을 사용하여, S-D 큰 쥐 혈장에서 대응하는 화합물의 농도를 측정한다. Pharsight Phoenix 7.0의 비구획 모델을 사용하여 상응하는 약물동태학적 파라미터를 계산한다.결과는 표 2a를 참고한다.

[0405] 위내 투여: 화합물 (III-2) 시험 샘플 4mg의 무게를 정확하게 측정하고, 적절한 양의 PEG400을 첨가하며, 와류 진탕으로 고체 물질을 완전히 용해시킨 다음, 적절한 부피의 30% solutol HS-15 수용액을 첨가하고, 와류 진탕 후 다시 saline을 첨가하여 PEG400:30% solutol HS15(w/v):saline=2:2:6(v/v/v)으로 만들고, 와류 진탕으로 액체를 균일하게 혼합하여, 농도가 0.3mg·mL^{-1}인 투약 제제를 수득한다. SD 큰 쥐에게 3.0mg·kg-1의 III-2 경구 투약 제제를 1회 위내 투여한 후, 투여 전 및 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 SD 큰 쥐 혈장에서의 대응하는 화합물 (II-6)의 농도를 측정한다. 결과는 표 2b를 참고한다.

[0406] 표 2a. 시험 화합물의 PK 파라미터(정맥 주사)

PK (i.v.)	화합물		
	II-5	II-6	I-77
T1/2 (h)	2.49	2.97	2.96
AUC0-t (ng·h·mL-1)	187	276	307
CL (mL·kg-1·min-1)	20.9	13.6	13.0
Vdss (L·kg-1)	3.69	3.12	2.77

[0407]

[0408] 표 2b. 시험 화합물의 PK 파라미터(위내 투여)

PK (i.g.)	화합물
	III-2
T1/2 (h)	3.32
Tmax (h)	1.67
Cmax (ng·mL-1)	253
AUC0-t (ng·h·mL-1)	1377
F (%)	47.2

[0409]

[0410] 상기 결과는 본 발명에 따른 화합물이 생체 내 제거율이 낮고 반감기가 길다는 것을 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물은 효과적으로 프로드러그화될 수 있고, 체내 흡수율이 비교적 높다.

[0411] 실시예 18 작은 쥐 약효

[0412] 암컷 BALB/c 작은 쥐는 비강 점적 방식을 통해 A형 인플루엔자 바이러스(H1N1, A/WSN/33)를 접종하여 IAV 작은 쥐 감염 모델을 구축한다. 매일 2회 용매, 화합물 (III-2)(15mpk) 또는 오셀타미비르(Oseltamivir)(15mpk)를 경구 복용한다. 실험 동안 매일 동물 체중과 생존 상태를 모니터링하고, 5일째에 일부 동물을 죽여 폐 조직을 수집하여 바이러스 역가 검출에 사용하며, 나머지 작은 쥐는 생존율 모니터링에 사용한다. 폐 조직 바이러스 역가를 통해, 작은 쥐 체중 변화 및 생존율로 시험 화합물의 체내 항인플루엔자 바이러스 효능을 확정한다.

[0413] 폐 조직 바이러스 역가: 바이러스 감염 후 5일째, 용매군 작은 쥐 폐 조직에서 바이러스 역가 평균값은 7.20 Log 10(폐 조직 그램당 플라크 수)이고, 오셀타미비르군 작은 쥐 폐 조직에서 바이러스 역가 평균값은 3.74 Log 10(폐 조직 그램당 플라크 수)이었다. 용매군과 비교하여, 오셀타미비르는 작은 쥐 체내에서 바이러스의 복제를 현저하게 억제하였고, 바이러스의 역가 평균값은 3.46 Log 10(폐 조직 그램당 플라크 수) 감소하였으며, 그 결과는 통계적으로 매우 유의미한 차이를 나타냈고($P<0.01$), 예상을 뛰어넘는 약효를 보였다. 감염된 작은 쥐를 시험 화합물 (III-2)로 치료한 후, 5일째에 작은 쥐 폐 조직 중 바이러스 역가 평균값은 3.28 Log 10(폐 조직 그램당 플라크 수)이었는데, 용매군과 비교하여, 시험 화합물은 작은 쥐 체내에서 바이러스의 복제를 현저하게 억제하였고, 바이러스 역가 평균값은 3.92 Log 10(폐 조직 그램당 플라크 수) 감소하였으며, 그 결과는 통계적으로 매우 유의미한 차이를 나타냈고($p<0.001$), 대조군 화합물 오셀타미비르보다 우수한 것으로 나타났다(표 3).

[0414] 표 3. 폐 조직 바이러스 역가

군별	인플루엔자 바이러스 역가 Log10(플라크수/폐조직 그램)	통계학적 분석 (용매군과 비교)	
		평균값 차이	통계학적 차이
용매	7.20±0.1024	NA	NA
오셀타미비르	3.74±0.5205	3.46	**(p<0.01)
화합물 III-2	3.28±0.2813	3.92	***(p<0.001)

[0415]

[0416] * P<0.01은 매우 현저한 차이를 나타내고, *** P<0.001은 극히 현저한 차이를 나타낸다.

[0417] 체중 변화 및 결과 분석: 용매군 작은 쥐는 감염 후 3일째부터 현저한 체중 감소가 나타나기 시작했으며, 이후 계속하여 감소하다가 심지어 사망하기도 하였다. 오셀타미비르와 화합물 (III-2)군 작은 쥐는 실험 동안 안정적인 체중을 유지하였으며, 현저한 감소가 없었고, 작은 쥐 건강 상태가 양호하였다.

[0418] 생존율 및 결과 분석: 용매군 작은 쥐는 감염 후 7일째에 사망하였고, 10일째에 작은 쥐가 모두 사망하거나 체중 감소로 인해 인도적 종료시점까지 도달하여 안락사되었고, 생존율은 0%였다. 오셀타미비르와 화합물 (III-2)군 작은 쥐는 실험 동안 건강을 유지하였고, 모든 동물이 예정된 실험 종료시점까지 생존하였으며, 생존율은 100%였다. 이는 극히 우수한 체내 인플루엔자 효능을 나타낸다.

[0419] 상기 실시예에 대한 설명은 본 발명의 방법 및 그 핵심 사상에 대한 이해를 돕기 위한 것이다. 본 발명이 속한 기술분야의 당업자는 본 발명의 원리를 벗어나지 않으면서 본 발명에 대한 몇몇 개선 및 수정을 수행할 수 있으며, 이러한 개선 및 수정은 본 발명의 특허보호범위에 속한다는 점에 유의해야 한다.