



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월05일
(11) 등록번호 10-2575605
(24) 등록일자 2023년09월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/554 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
A61K 31/554 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7029525
(22) 출원일자(국제) 2018년03월13일
심사청구일자 2021년03월12일
(85) 번역문제출일자 2019년10월08일
(65) 공개번호 10-2019-0128675
(43) 공개일자 2019년11월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/022100
(87) 국제공개번호 WO 2018/169907
국제공개일자 2018년09월20일
(30) 우선권주장
62/470,560 2017년03월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02015138895 A1

(73) 특허권자
어셈블리 바이오사이언시스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
이스터 포인트 블러바드 331 4스 플로어
(72) 발명자
리, 레평
미국 46032 인디애나주 카멜 노스 메리디안 스트
리트 11711 스위트 310
아놀드, 리, 디.
미국 47401 인디애나주 블루밍턴 이스트 스틸링
애비뉴 3751
레디, 스리니바사
미국 46032 인디애나주 카멜 노스 메리디안 스트
리트 11711 스위트 310
(74) 대리인
양영준, 김영

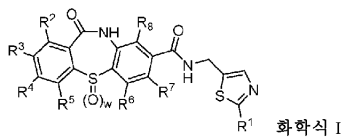
전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 B형 간염 코어 단백질 조정제의 제조 방법

(57) 요약

본 개시내용은, 부분적으로, B형 간염 바이러스 Cp에 대한 알로스테릭 이펙터 특성을 갖는 화합물 (I)의 제조 방법을 제공한다.



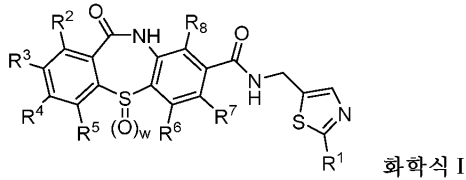
(52) CPC특허분류
A61P 31/20 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I로 나타내어지는 화합물을 제조하는 방법이며;



(여기서,

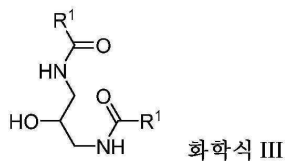
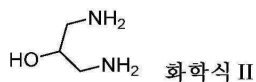
w는 0, 1, 또는 2이고;

R¹은 C₁₋₆알킬 (1, 2 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환됨), 페닐, 및 4-6원 모노시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐 및 4-6원 모노시클릭 헤테로아릴은 R¹¹로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

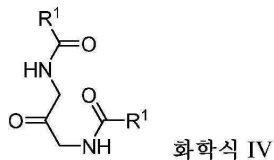
R¹¹은 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 및 -S(O)_w-C₁₋₆알킬 (여기서, w는 0, 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시는 할로겐, 히드록실, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있음)

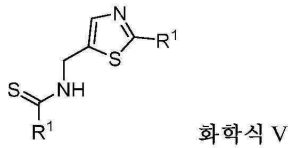
화학식 II의 화합물을 아미드화시켜 화학식 III의 화합물을 제공하고;



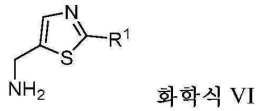
화학식 III의 화합물을 산화시켜 화학식 IV의 화합물을 제공하고;



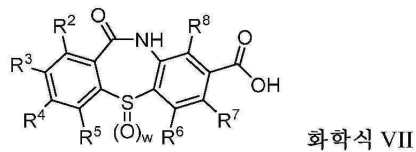
화학식 IV의 화합물을 고리화시켜 화학식 V의 티아졸 화합물을 제공하고;



화학식 V의 화합물을 가수분해하여 화학식 VI의 화합물을 제공하고;



화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 트리시클릭 화합물을 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 것



(여기서,

w는 0, 1 또는 2이고;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시는 할로젠, 히드록실, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있음)

을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 II의 화합물을 아미드화시키는 것이 화학식 II의 화합물과 아민 염기 및 아실화제를 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 아실화제가 산 무수물 또는 산 클로라이드인 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 아실화제가 트리플루오로아세트산 무수물인 방법.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 아민 염기가 트리에틸아민인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 III의 화합물을 산화시키는 것이 화학식 III의 화합물과 크로뮴-계 산화 시약을 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 크로뮴-계 산화 시약이 존스 시약인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 화합물을 고리화시키는 것이 화학식 IV의 화합물과 티

오화 시약을 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 티오화 시약이 오황화인인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 V의 화합물을 가수분해하는 것이 화학식 V의 화합물과 수성 아민 염기를 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 수성 아민 염기가 수성 메틸아민인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물을 커플링시키는 것이 커플링제의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 커플링제가 히드록시벤조트리아졸/ 에틸-(N',N'-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로라이드인 방법.

청구항 14

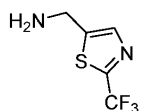
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 플루오라이드, 클로라이드, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 트리플루오로메틸인 방법.

청구항 16

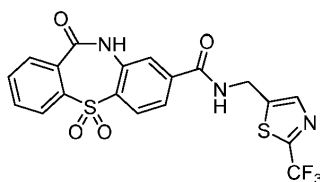
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 VI의 화합물이



인 방법.

청구항 17

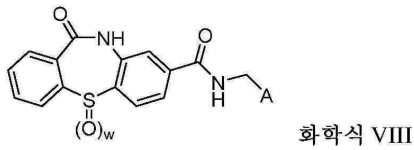
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이



인 방법.

청구항 18

화학식 VIII로 나타내어지는 화합물을 제조하는 방법이며;



(여기서,

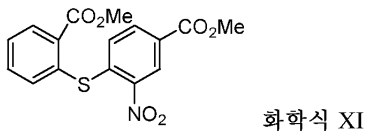
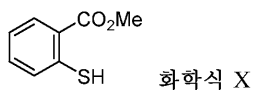
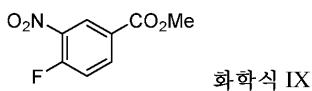
w는 1 또는 2이고;

A는 S, N, 및 O로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 상기 헤테로아릴은 R^f로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

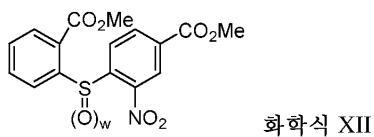
R^f는, 각 경우에, 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, R^aR^bN-, R^aR^bN-카르보닐-, R^aR^bN-SO₂-, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬-S(O)_w- (여기서 w는 0, 1 또는 2임), C₁₋₆알킬카르보닐-N(R^a)- 및 C₁₋₆알콕시카르보닐-N(R^a)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬-S(O)_w-, C₁₋₆알킬카르보닐-N(R^a)-, C₁₋₆알콕시카르보닐-N(R^a)-는 할로겐, 히드록실, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^a 및 R^b는, 각 경우에, 독립적으로 수소 및 C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₃알킬은 플루오린, 히드록실, C₁₋₃알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있음)

화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물을 커플링시켜 화학식 XI의 화합물을 제공하고;

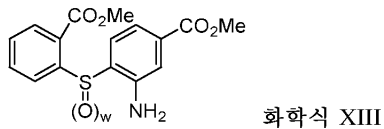


화학식 XI의 화합물을 산화시켜 화학식 XII의 화합물을 제공하고;



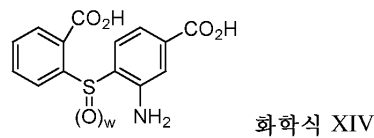
(여기서 w는 1 또는 2임)

화학식 XII의 화합물을 환원시켜 화학식 XIII의 화합물을 제공하고;

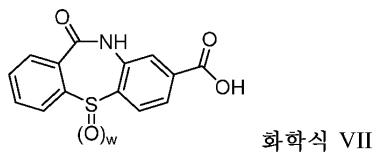


(여기서 w는 1 또는 2임)

화학식 XIII의 화합물을 가수분해하여 화학식 XIV의 화합물을 제공하고;



화학식 XIV의 화합물을 고리화시켜 화학식 VII의 트리시클릭 화합물을 제공하고;



화학식 VII의 화합물을 아미드화시켜 화학식 VIII의 화합물을 제공하는 것을 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물을 커플링시키는 것이 염기의 존재 하에 수행되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 염기가 탄산세슘인 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XI의 화합물을 산화시키는 것이 화학식 XI의 화합물과 소성 과산화수소를 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XI의 화합물을 산화시키는 것이 화학식 XI의 화합물과 소듐 메타퍼아이오데이트 및 촉매 루테튬 (III) 클로라이드를 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XII의 화합물을 환원시키는 것이 수소 기체 하에 화학식 XII의 화합물과 Pd/C를 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XIII의 화합물을 가수분해하는 것이 화학식 XIII의 화합물과 수성 염기를 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 수성 염기가 수성 수산화리튬인 방법.

청구항 26

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 XIV의 화합물을 고리화시키는 것이 화학식 XIV의 화합물과 카르보다이미다졸을 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

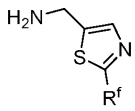
제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 VII의 화합물을 아미드화시키는 것이 커플링제의 존재 하에 화학식 VII의 화합물과 A-CH₂-NH₂로 나타내어지는 1급 아민을 접촉시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 커플링제가 히드록시벤조트리아졸/ 에틸-(N',N'-디메틸아미노)프로필카르보다이미드 히드로클로라이드인 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 1급 아민이



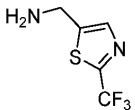
로 나타내어지는 것이며,

여기서 R^f는 1개 이상의 플루오린 원자에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆알킬인

방법.

청구항 30

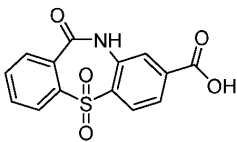
제27항에 있어서, 1급 아민이



인 방법.

청구항 31

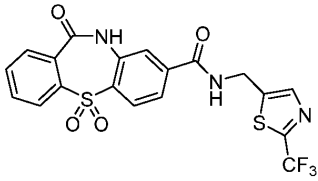
제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 VII의 화합물이



인 방법.

청구항 32

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 VIII의 화합물이



인 방법.

청구항 33

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

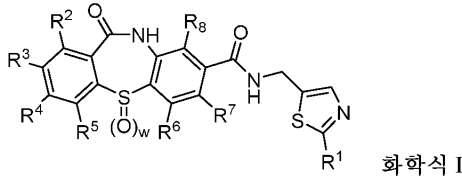
- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2017년 3월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 62/470,560에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0003] B형 간염 (HBV)은 추가로 만성 간 질환으로 이어질 수 있으며, 간 경변증 및 간암 (간세포성 암종)의 위험성을 증가시킬 수 있는 바이러스 감염을 야기한다. 세계적으로 약 20억명의 사람이 HBV에 감염되어 있으며, 약 3억 6천만명의 사람은 만성 감염되어 있고, 매년 HBV 감염은 50만명이 넘는 사망을 야기한다. HBV는 체액에 의해: 엄마에서 아기로, 성행위에 의해 및 혈액 제품에 의해 확산될 수 있다. 출생시 예방접종하지 않는다면 HBV-양성 엄마에게서 태어난 어린이도 또한 감염될 수 있다.
- [0004] 간염 바이러스 입자는 바이러스 코어를 둘러싸는 표면 단백질 (HBsAg)이 박혀서 감싸여 있는 지질로 이루어진다. 코어는 차례로 이완형 원형 DNA (rcDNA) 바이러스 게놈뿐 아니라, 바이러스 및 숙주 단백질을 함유하는 120개의 코어 단백질 (Cp) 이량체로 생성된 단백질 외층, 또는 캡시드로 이루어진다. 감염된 세포에서, 게놈은 숙주 세포 핵에서 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA)로서 발견된다. cccDNA는 바이러스 RNA에 대한 주형 (template)이어서 바이러스 단백질이 된다. 세포질에서, Cp는 전장 바이러스 RNA (이른바 프리게놈 RNA 또는 pgRNA) 및 바이러스 폴리머라제 (P)의 복합체 주위에서 어셈블리된다. 어셈블리 후, P는 DNA-충전된 바이러스 코어를 생성하기 위하여 캡시드의 구획 내에서 pgRNA를 rcDNA로 역전사시킨다.
- [0005] 현재, 만성 HBV는 환자가 치료를 계속 진행하는 동안 바이러스를 억제하는 뉴클레오시(티)드 유사체 (예를 들어, 엔테카비르)로 주로 치료되지만 수년간의 치료 후에도 감염을 제거하지는 못한다. 환자가 뉴클레오티드 유사체를 취하기 시작하면, 대부분은 이를 계속 취하여야만 하거나 또는 바이러스 반동으로 인한 생명을 위협하는 면역 반응의 가능성으로 위태롭게 된다. 추가로, 뉴클레오시(티)드 요법은 항바이러스 약물 내성의 발생을 초래할 수 있다.
- [0006] 뉴클레오시(티)드 유사체에 대하여 FDA가 유일하게 승인한 대안은 인터페론 α 또는 PEG화 인터페론 α를 사용한 치료이다. 불행하게도, 인터페론 α의 유해 사건 발생률 및 프로파일은 불량한 내약성을 초래할 수 있으며, 다수의 환자는 요법을 완료할 수 없었다. 게다가, 작은 하위세트의 환자만이 인터페론 요법의 과정에 대한 지속된 임상적 반응을 갖는 것으로 보이기 때문에, 작은 비율의 환자만이 인터페론 요법에 대하여 적절한 것으로 간주된다. 그 결과, 인터페론에 기초한 요법은 치료에 대하여 선택된 전체 진단받은 환자 중 작은 비율에게만 사용된다.
- [0007] 그래서, 현행 HBV 치료는 일시적인 처방으로부터 경과 관찰까지 다양할 수 있다. 뉴클레오시(티)드 유사체는 바이러스 생산을 억제하며, 증상을 치료하지만, 감염을 그대로 남긴다. 인터페론 α는 환자에서 심각한 부작용

및 적은 내약성을 가지며, 작은 소수의 환자에서만 한정된 치료 전략으로서 성공적이다. 따라서, 바이러스 감염, 예를 들어, B형 간염을 치료할 수 있는 화합물의 더욱 효과적인 제조 방법을 위한 뚜렷한 계속적인 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 예를 들어 B형 간염 코어 단백질 조정제를 제조하는 방법, 예를 들어 이량체, 다량체로서, 및 HBV 코어의 단백질 외층으로서 발견되는 단백질인 B형 간염 바이러스 Cp에 대한 알로스테릭 이펙터 특성을 가질 수 있는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 바이러스 감염, 예컨대 B형 간염 치료하는데 유용할 수 있는 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

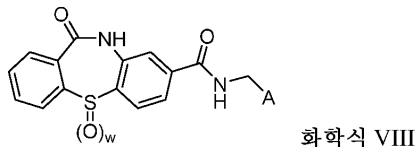
[0009] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.



[0010]

[0011] 여기서 w, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 하기 정의된 바와 같다.

[0012] 특정의 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.



[0013]

[0014] 여기서 w 및 A는 하기 정의된 바와 같다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 개시내용의 특징 및 다른 세부사항이 이제 보다 상세하게 기재될 것이다. 본 발명의 추가의 설명 전에, 발명의 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 특정 용어를 여기에 수집하였다. 이러한 정의는 본 개시내용의 나머지에 비추어 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 이해되는 바와 같이 읽혀야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 전문 과학 용어는 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0016] 정의

[0017] 본원에서 의도한 바와 같이, 단수형 용어는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 단수 뿐만 아니라 복수 지시대상을 포함한다.

[0018] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 나타낸다. 예시적인 알킬 기는 본원에서 각각 C₁₋₆알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₃알킬 및 C₂₋₆알킬이라 지칭되는, 1-6개, 1-4개, 1-3개, 또는 2-6개 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-2-부틸, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0019] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알케닐 기는 본원에서 각각 C₂₋₆알케닐 및 C₃₋₄알케닐로서 지칭되는, 2-6개 또는 3-4개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알케닐 기는 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0020] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소에 부착된 직쇄형 또는 분지형 알킬 기 (알킬-O-)를 지칭한다. 예시적인

알콕시 기는 본원에서 각각 C₁₋₆알콕시 및 C₂₋₆알콕시로 지칭되는, 1-6개 또는 2-6개 탄소 원자의 알콕시 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0021] 본원에 사용되는 용어 "알킬닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다. 예시적인 알킬닐 기는 본원에서 각각 C₂₋₆알킬닐 및 C₃₋₆알킬닐로서 지칭되는, 2-6개 또는 3-6개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알킬닐 기는 에틸닐, 프로피닐, 부틸닐, 펜틸닐, 헥세닐, 메틸프로피닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬" 또는 "카르보시클릭 기"는 예를 들어, 본원에서 각각 C₃₋₆시클로알킬 또는 C₄₋₆시클로알킬로 지칭되는, 3-6개, 또는 4-6개의 탄소의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 시클로알킬 기는 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로부틸 또는 시클로프로필을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족 기"는 1개 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1 내지 3개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소, 및 황을 함유하는 모노시클릭 방향족 5-6원 고리계를 지칭한다. 가능한 경우에, 상기 헤테로아릴 고리는 탄소 또는 질소를 통해 인접한 라디칼에 연결될 수 있다. 헤테로아릴 고리의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 이속사졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피리딘 또는 피리미딘 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0025] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 관련 기술분야에서 인식되며 고리 구조가 1 내지 3개의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소 및 황을 포함하는 포화 또는 부분 불포화 4-7원 고리 구조를 지칭한다. 가능하다면, 헤테로시클릴 고리는 탄소 또는 질소를 통하여 이웃하는 라디칼에 결합될 수 있다. 헤테로시클릴 기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 옥세탄, 아제티딘, 테트라히드로푸란 또는 디히드로푸란 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "히드록시" 및 "히드록실"은 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같이 "치료"는 바이러스 감염을 비롯한 병리학, 질환, 질병, 과정, 상태 또는 사건의 완화, 예방, 역전, 호전 또는 제어를 포함한다. 이러한 문맥에서, 용어 "치료"는 추가로 바이러스 감염의 진행을 억제, 차단, 역전, 제한 또는 제어하기 위한 약물의 용도를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.


[0028] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 적어도 1종의 제약 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 물질의 조성물을 지칭한다.

[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 화합물" 또는 "약물"은 유리 화합물, 그의 치료상 적합한 염, 용매화물 예컨대 수화물, 화합물 또는 그의 염의 특정한 결정 형태 또는 화합물의 치료상 적합한 전구약물을 지칭한다.

[0030] "제약상 또는 약리학상 허용되는"은 적절할 경우 동물 또는 사람에게 투여시 유해 반응, 알레르기 또는 다른 바람직하지 않은 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 포함한다. 인간 투여에 있어서, 제제는 FDA 사무국의 생물학 기준 (FDA Office of Biologics standard)에 의해 요구되는 무균성, 발열원성, 및 일반적 안전성 및 순도 기준을 충족해야 한다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 제약 투여와 상용성인, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 조성물은 또한 보충의, 추가의 또는 증진된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.

[0032] 개시된 방법의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 모든 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 이들 화합물은 입체생성 탄소 원자 주변의 치환기 배위에 따라 기호 "(+)", "(-)", "R" 또는 "S"로 지정될 수 있지만, 통상의 기술자라면 해당 구조가 키랄 중심을 함축적으로 나타낼 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포괄한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"로 지정될 수 있지만, 통상의 기술자는 구조가 내재적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있다는 것을 인지할 것이다.

- [0033] 개시된 방법의 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있으며, 따라서 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환기 배열로 인해 생성되는 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 기호  는 본원에 기재된 바와 같은 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 또는 "E" 배위로 존재하는 것으로 지정되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 도시하는 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 다를 포괄한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있으며, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일 측면 상의 치환기를 나타내고 "트랜스"는 이중 결합의 반대 측면들 상의 치환기를 나타낸다.
- [0034] 개시된 방법의 화합물은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 함유할 수 있고, 따라서 고리 주위의 치환기의 배열로부터 생긴 기하이성질체로서 존재할 수 있다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 주위의 치환기 배열은 "Z" 또는 "E" 배위인 것으로 지정되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리가 도시된 구조는 "Z" 및 "E" 이성질체 둘 다를 포함한다. 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 주위의 치환기는 또한 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있으며, 여기서 용어 "시스"는 고리면의 동일한 측면 상에 있는 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리면의 반대 측면들 상에 있는 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리면의 동일 및 반대 측면 둘 다에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.
- [0035] 개시된 방법의 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체생성 중심을 함유하는 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터, 또는 라세미 혼합물의 제조 후에 통상의 기술자에게 널리 공지된 분해 방법에 의해 합성적으로 제조될 수 있다. 이러한 분해 방법은 (1) 거울상이성질체 혼합물의 키랄 보조제에의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 생성된 부분입체이성질체 혼합물의 분리, 및 보조제로부터의 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학 활성 분해제를 사용한 염 형성, (3) 키랄 액체 크로마토그래피 칼럼 상에서의 광학 거울상이성질체 혼합물의 직접 분리, 또는 (4) 입체선택적인 화학 또는 효소적 시약을 사용한 동역학적 분해에 의해 예시된다. 라세미 혼합물은 또한 키랄 용매 중 화합물의 결정화 또는 키랄-상 액체 크로마토그래피와 같은 널리 공지된 방법에 의해 그의 성분 거울상이성질체로 분할할 수 있다. 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 동안 또는 이미 존재하는 것의 전환 동안에 입체이성질체의 불균등한 혼합물을 형성하는 화학 또는 효소적 반응인 입체선택적 합성이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 입체선택적 합성은 거울상이성질체-선택적 및 부분입체이성질체-선택적 변환 둘 다를 포함하며, 키랄 보조제의 사용과 관련이 있을 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009]을 참조한다.
- [0036] 개시된 방법의 화합물은 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 한 실시양태에서, 화합물은 무정형이다. 한 실시양태에서, 화합물은 단일 다형체이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 다형체의 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 결정질 형태이다.
- [0037] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일한, 개시된 방법의 동위원소 표지된 화합물을 포괄한다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 중수소로 대체된 1개 이상의 H 원자를 가질 수 있다.
- [0038] 개시된 방법의 특정 동위원소-표지된 화합물 (예를 들어, ³H 및 ¹⁴C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소 (즉, ³H) 및 탄소-14 (즉, ¹⁴C) 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ²H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점 (예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로, 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 본원의 실시예에 개시된 것들과 유사한 절차에 따라 제조할 수 있다.
- [0039] 용어 "치료상 적합한 염"은 수용성 또는 유용성 또는 분산성이며, 질병의 치료에 적절하며, 그의 의도한 용도에 대하여 효과적인 제약 화합물의 염 또는 쓰비터이온을 지칭한다. 염은 예를 들어 화합물의 최종 분리 및 정제

중에 또는 화합물의 아미노기를 적절한 산과 반응시켜 별도로 생성될 수 있다. 예를 들어 화합물을 적절한 용매, 예컨대 비제한적으로 메탄올 및 물 중에 용해시키고, 적어도 1 당량의 산, 예를 들어 염산으로 처리할 수 있다. 생성된 염을 침전시키고, 여과에 의하여 분리하고, 감압 하에서 건조시킬 수 있다. 대안으로, 용매 및 과잉의 산을 감압 하에 제거하여 염을 제공할 수 있다. 대표적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술포이트, 부티레이트, 카포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 펩타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 이세티오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피콜레이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 옥살레이트, 말레에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 파라-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 염산염, 브로민화수소산염, 황산염, 인산염 등을 포함한다. 화합물의 아미노기는 또한 알킬 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 라우틸, 미리스틸, 스테아틸 등으로 4급화될 수 있다.

[0040] 염기성 부가 염은 예를 들어 카르복실기를 적절한 염기, 예컨대 금속 양이온, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 또는 알루미늄의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시켜 제약 화합물의 최종 분리 및 정제 중에 생성될 수 있다. 4급 아민 염은 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질벤에틸아민, 1-에펜아민, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등으로부터 유래될 수 있다.

[0041] 용어 "치료상 적합한 전구약물"은 대상체의 조직과의 접촉에 사용하기에 적절하며, 그의 의도한 용도에 효과적인 전구약물 또는 썬더비터이온을 지칭한다. 용어 "전구약물"은 예를 들어 혈액 중의 가수분해에 의하여 생체 내에서 제약 화합물로 변환되는 화합물을 지칭한다. 용어 "전구약물"은 "치료상 적합한 에스테르"로서 공지된 전환기를 함유하는 (이에 제한되지 않음) 화합물을 지칭한다. 용어 "치료상 적합한 에스테르"는 이용가능한 탄소 원자 상에서 모 분자에 결합된 알콕시카르보닐기를 지칭한다. 보다 구체적으로, "치료상 적합한 에스테르"는 하나 이상의 이용가능한 아릴, 시클로알킬 및/또는 헤테로사이클기 상에서 모 분자에 결합된 알콕시카르보닐기를 지칭한다. 치료상 적합한 에스테르를 함유하는 화합물은 예가 되지만, 전구약물인 것으로 간주되는 화합물의 범주를 제한하고자 하지 않는다. 전구약물 에스테르 기의 예는 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸뿐 아니라, 관련 기술분야에 공지된 다른 상기기를 포함한다. 전구약물 에스테르 기의 다른 예는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 확인되고, 그의 둘 다는 본원에 참조로 포함된다.

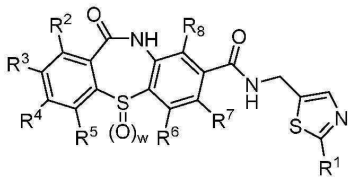
[0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약 유효량" 및 "유효량"은 원하는 치료 요법에 따라 투여시 목적하는 치료 효과 또는 반응을 도출할 제약 제제의 양을 지칭한다.

[0043] 용어 "조정하는"은 예를 들어 증가하는 것, 증진시키는 것, 억제하는 것 (inhibiting), 감소시키는 것, 및 억제하는 것 (suppressing)을 포함한다. 용어 "증가하는" 및 "증진시키는"은 직접 또는 간접 수단에 의해 순이익을 일으키는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "억제하는" 및 "감소시키는"은 직접 또는 간접 수단에 의해 순감소를 일으키는 것을 포함한다.

[0044] 이론에 얽매이지는 않지만, 개시된 방법의 화합물은 궁극적으로는 코어 단백질이 외층, 또는 캡시드로 다량체화하는 경우 HBV 감염의 중심이 되는 바이러스 코어 단백질의 다량체화를 표적화할 수 있고/거나, 개시된 방법의 화합물은 궁극적으로는 예를 들어 바이러스 코어 단백질과 다른 거대분자, 예컨대 숙주 또는 바이러스 핵산, 숙주 단백질 또는 다른 바이러스 단백질의 상호작용을 표적화할 수 있다. 예를 들어, 개시된 방법의 화합물은 일부 실시양태에서 코어 단백질 알로스테릭 조절제인 CpAM으로 간주될 수 있다. 코어 단백질과의 CpAM 상호작용은 Cp 이량체의 어셈블리-활성 형태를 알로스테릭에 의하여 선호할 수 있고, 부적절한 시점 또는 부위에서 바이러스 캡시드 어셈블리로 이어지거나 또는 비-표준 서브유닛간 상호작용으로 이어지며, 이들 모두는 결손 캡시드를 생성한다. CpAM은 캡시드 또는 다른 다량체 형태에 비하여 이량체로서 이용가능한 Cp의 농도 또는 성질을 변경시켜 캡시드 어셈블리의 "상류"의 단계에 추가로 또는 대안적으로 영향을 미칠 수 있다. 개시된 방법의 화합물 또는 CpAM은, 일부 실시양태에서, 바이러스 어셈블리의 상류의 기능 예컨대 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA (cccDNA) 전사의 조정, RNA 안정성 및/또는 단백질-단백질 상호작용에 두드러지게 영향을 미칠 수 있다.

[0045] B형 간염 코어 단백질 조정제

[0046] 한 실시양태에서, 화학식 I로 나타내어지는 화합물을 제조하는 방법이며;



화학식 I

[0047]

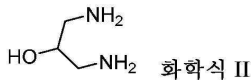
[0048] 여기서 w는 0, 1, 또는 2이고;

[0049] R¹은 C₁₋₆알킬 (1, 2 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환됨), 페닐, 및 4-6원 모노시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 페닐 및 4-6원 모노시클릭 헤테로아릴은 R¹¹로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0050] R¹¹은 수소, 할로겐, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 및 -S(O)_w-C₁₋₆알킬 (여기서, w는 0, 1 또는 2임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

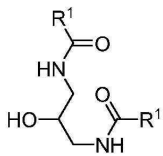
[0051] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시는 할로겐, 히드록실, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0052] 화학식 II의 화합물을 아미드화시켜 화학식 III의 화합물을 제공하고;



화학식 II

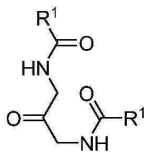
[0053]



화학식 III

[0054]

[0055] 화학식 III의 화합물을 산화시켜 화학식 IV의 화합물을 제공하고;



화학식 IV

[0056]

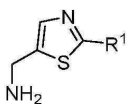
[0057] 화학식 IV의 화합물을 고리화시켜 화학식 V의 티아졸 화합물을 제공하고;



화학식 V

[0058]

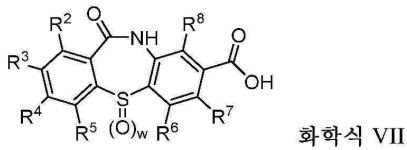
[0059] 화학식 V의 화합물을 가수분해하여 화학식 VI의 화합물을 제공하고;



화학식 VI

[0060]

[0061] 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 트리시클릭 화합물을 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 제공하는 것



[0062]

[0063] 을 포함하고,

[0064] 여기서 w는 0, 1 또는 2이고;

[0065] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시는 할로겐, 히드록실, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 것인

[0066] 방법이 본원에 제공된다.

[0067] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물을 아미드화시키는 것은 예를 들어 화학식 II의 화합물과 아민 염기 및 아실화제를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 아실화제는 예를 들어 산 무수물 또는 산 클로라이드일 수 있다. 예를 들어, 아실화제는 예를 들어 트리플루오로아세트산 무수물일 수 있다. 한 실시양태에서, 아민 염기는 예를 들어 트리에틸아민일 수 있다.

[0068] 다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물을 산화시키는 것은, 예를 들어, 화학식 III의 화합물과 크로뮴-계 산화 시약을 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 크로뮴-계 산화 시약은 예를 들어 존스 시약일 수 있다.

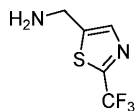
[0069] 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물을 고리화시키는 것은, 예를 들어, 화학식 IV의 화합물과 티오화 시약을 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 티오화 시약은 예를 들어 오황화인일 수 있다.

[0070] 특정 실시양태에서, 화학식 V의 화합물을 가수분해하는 것은, 예를 들어, 화학식 V의 화합물과 수성 아민 염기를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 아민 염기는 예를 들어 수성 메틸아민일 수 있다.

[0071] 추가 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물과 화학식 VII의 화합물을 커플링시키는 것은, 예를 들어, 커플링제의 존재 하에 수행될 수 있다. 예를 들어, 커플링제는 예를 들어 히드록시벤조트리아졸/ 에틸-(N',N'-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로라이드일 수 있다.

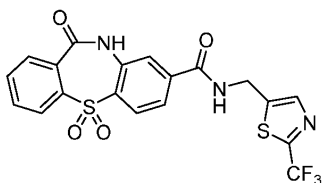
[0072] 일부 실시양태에서, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 예를 들어, 각각 독립적으로, 예를 들어 수소, 플루오라이드, 클로라이드, 메틸, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0073] 한 실시양태에서, R¹은, 예를 들어, 트리플루오로메틸이다. 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기일 수 있다.



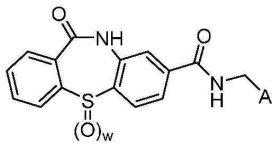
[0074]

[0075] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 예를 들어 하기일 수 있다.



[0076]

[0077] 또한, 화학식 VIII로 나타내어지는 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.



화학식 VIII

[0078]

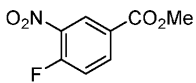
[0079] 여기서 w는 0, 1 또는 2이고;

[0080] A는 S, N, 및 O로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 헤테로아릴은 R^f로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0081] R^f는, 각 경우에, 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 시아노, R^aR^bN-, R^aR^bN-카르보닐-, R^aR^bN-SO₂-, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬-S(O)_w- (여기서 w는 0, 1 또는 2임), C₁₋₆알킬카르보닐-N(R^a)- 및 C₁₋₆알콕시카르보닐-N(R^a)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬-S(O)_w-, C₁₋₆알킬카르보닐-N(R^a)-, C₁₋₆알콕시카르보닐-N(R^a)-는 할로젠, 히드록실, 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

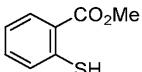
[0082] R^a 및 R^b는, 각 경우에, 독립적으로 수소 및 C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 C₁₋₃알킬은 플루오린, 히드록실, C₁₋₃알콕시로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^a 및 R^b는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 4-6원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0083] 화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물을 커플링시켜 화학식 XI의 화합물을 제공하고;



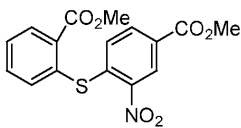
화학식 IX

[0084]



화학식 X

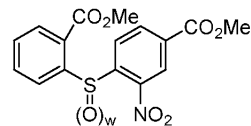
[0085]



화학식 XI

[0086]

[0087] 임의로 화학식 XI의 화합물을 산화시켜 화학식 XII의 화합물을 제공하고;

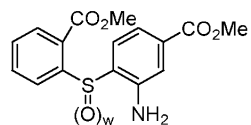


화학식 XII

[0088]

[0089] 여기서 w는 1 또는 2임

[0090] 화학식 XII의 화합물을 환원시켜 화학식 XIII의 화합물을 제공하고;

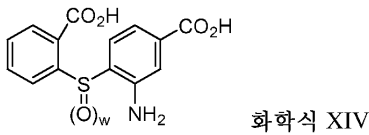


화학식 XIII

[0091]

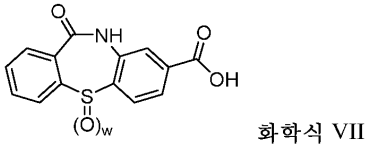
[0092] 여기서 w는 1 또는 2임

[0093] 화학식 XIII의 화합물을 가수분해하여 화학식 XIV의 화합물을 제공하고;



[0094]

[0095] 화학식 XIV의 화합물을 고리화시켜 화학식 VII의 트리시클릭 화합물을 제공하고;



[0096]

[0097] 화학식 VII의 화합물을 아마이드화시켜 화학식 VIII의 화합물을 제공하는 것을 포함한다.

[0098] 특정 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물을 커플링시키는 것은, 예를 들어, 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 예를 들어, 염기는 예를 들어 탄산세슘일 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물을 산화시키는 것은, 예를 들어, 화학식 XI의 화합물과 수성 과산화수소를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물을 산화시키는 것은, 예를 들어, 화학식 XI의 화합물과 소듐 메타퍼아이오데이트 및 촉매 루테늄 (III) 클로라이드를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

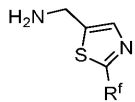
[0100] 한 실시양태에서, 화학식 XII의 화합물을 환원시키는 것은, 예를 들어, 수소 기체 하에 화학식 XII의 화합물과, 예를 들어, Pd/C를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

[0101] 특정 실시양태에서, 화학식 XIII의 화합물을 가수분해하는 것은, 예를 들어, 화학식 XIII의 화합물과 수성 염기를 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수성 염기는 예를 들어 수성 수산화리튬일 수 있다.

[0102] 또 다른 실시양태에서, 화학식 XIV의 화합물을 고리화시키는 것은, 예를 들어, 화학식 XIV의 화합물과 예를 들어 카르보디이미다졸을 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

[0103] 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물을 아마이드화시키는 것은, 예를 들어, 커플링제의 존재 하에 화학식 VII의 화합물과 A-CH₂-NH₂로 나타내어지는 1급 아민을 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 커플링제는 예를 들어 히드록시벤조트리아졸/ 에틸-(N',N'-디메틸아미노)프로필카르보디이미드 히드로클로라이드일 수 있다.

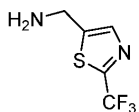
[0104] 한 실시양태에서, 1급 아민은 예를 들어 하기로 나타내어질 수 있다.



[0105]

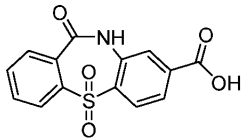
[0106] 여기서 R^f는 임의로 1개 이상의 플루오린 원자에 의해 치환된 C₁₋₆알킬이다.

[0107] 예를 들어, 1급 아민은 예를 들어 하기일 수 있다.



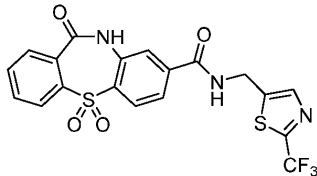
[0108]

[0109] 특정 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 예를 들어 하기일 수 있다.



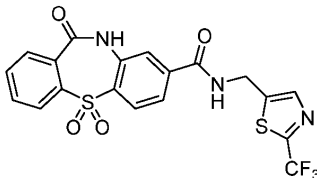
[0110]

[0111] 한 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은, 예를 들어 하기일 수 있다.



[0112]

[0113] 또한, 본원에 개시된 방법에 의해 제조된, 하기로 나타내어지는 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염이 본원에 제공된다.



[0114]

[0115] 실시예

[0116] 본원에 개시된 절차는 본원에 포함된 개시내용 및 관련 기술분야에 공지된 합성 절차에 기초한 다수의 방법으로 수행될 수 있다. 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 비롯한 모든 제안되는 반응 조건은 달리 나타내지 않는 한 반응에 표준인 조건이 되도록 선택될 수 있음이 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성이 아닌 치환기는 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 따라서 대안적 방법이 지시된다. 하기 실시예에 대한 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 용이하게 제조된다. 본원에서 "중간체", 예를 들어 본원에 개시된 합성식의 일부로서 규명된 화합물 중 적어도 일부는 본 발명의 화합물로서 고려된다.

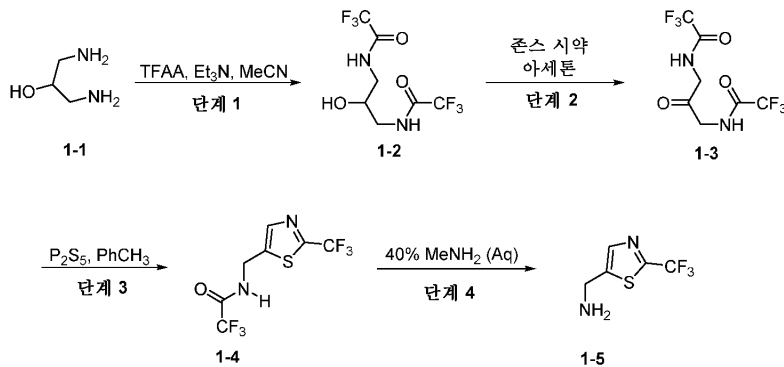
[0117] 하기 기재된 절차에서, 반응에서 반응성 관능기 (예컨대 히드록실, 아미노, 티오 또는 카르복실 기)의 원치 않는 반응 참여를 회피하기 위해 상기 반응성 관능기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 기의 도입, 및 이를 도입하고 제거하는 데 요구되는 방법은 통상의 기술자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. (2007)] 참조). 탈보호 단계는 보호기의 제거가 개시된 방법의 화합물을 제공하도록 하는 합성에서의 최종 단계일 수 있다. 하기 반응식에서 사용된 출발 물질은 구매되거나, 화학 문헌에 기재된 방법에 의해, 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용한 그의 개조에 의해 제조될 수 있다. 단계가 수행되는 순서는 도입되는 기 및 사용되는 시약에 따라 달라질 수 있지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0118] 개시된 방법의 특정 반응은 염기의 존재 하에 수행할 수 있다. 이러한 염기의 예는 카르보네이트 예컨대, 예를 들어, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 , Cs_2CO_3 , MgCO_3 , CaCO_3 , SrCO_3 , BaCO_3 및 그의 수화물; 히드록시드 예컨대, 예를 들어, LiOH , NaOH , KOH , Ca(OH)_2 , NH_4OH 및 그의 수화물; 및 아민 예컨대 메틸아민, 트리메틸아민, 트리메틸아민, 디이소프로필에틸아민, 모르폴린 및 모르폴린 유도체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0119] 아마이드를 형성하기 위한 아미노 모이어티와 카르복실산 모이어티의 커플링을 포함하는 개시된 방법의 특정 반응은 활성화제(들)의 존재 하에 수행할 수 있다. 이러한 활성화제의 예는 카르보디이미드 예컨대, 예를 들어, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC) 및 카르보닐 디이미다졸 (CDI); 트리아졸, 예컨대, 예를 들어, 1-히드록시-벤조트리아졸 (HOBt) 및 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (HOAt)를 포함하나 이에 제한되지 않을 수 있다. 다른 활성화제는 예를 들어, HBTU, HATU, HCTU, TBTU, 및

PyBOP를 포함하나 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0120] 실시예 1: (2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메탄아민의 합성



[0121]

[0122] 단계 1: 1,3-비스 트리플루오로아세트아미도-2-프로판올 (1-2)의 제조:

[0123] 표제 화합물을 하기와 같이 문헌 [Supporting Information section of Org. Lett. 2008, 10, 2935-2938]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 무수 아세트니트릴 15 L 중 트리플루오로아세트산 무수물 (7 kg, 4.66 mol)의 용액을 무수 아세트니트릴 (13.3 L) 중 1,3-디아미노프로판-2-올 (1 kg, 1.11 mol) 및 트리에틸아민 (3.38 kg; 3.33 mol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 14시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 L) 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 염화암모늄, 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 석유 에테르 (2 L) 중에 현탁시키고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 2 kg을 수득하였다.

[0124] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.43 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.77 (bs, 1H), 3.76 (m, 4H);

[0125] LCMS-CPI m/z: 283.1 [M+H]⁺.

[0126] 단계 2: 1,3-비스 트리플루오로아세트아미도 프로판-2-온 (1-3)의 제조:

[0127] 존스 시약 (물 (2.695 L) 중 삼산화크로뮴 (1.347 kg, 13.47 mol)의 사전 냉각된 용액에 황산 (1.247 L)을 적가하여 새로이 제조함)을 아세톤 (20 L) 중 비스 트리플루오로아세트아미도 프로판-2-올 (2 kg, 7.09 mol)의 교반 용액에 10℃에서 3시간에 걸쳐 첨가하면서, 온도를 10-35℃에서 유지하였다. 반응 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 크로뮴 염을 아세톤 (10 L)으로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 석유 에테르로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 1.49 kg을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0128] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.74 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.25 (md, J = 5.4 Hz, 4H);

[0129] LCMS-CPI m/z: 281.1 [M+H]⁺.

[0130] 단계 3: 2,2,2-트리플루오로-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸) 에탄티오아미드 (1-4)의 제조:

[0131] 20 L 둥근 바닥 플라스크에 톨루엔 중 1,3-비스 트리플루오로아세트아미도 프로판-2-온 (800 g; 2.86 mol)의 용액을 채우고 딘-스타크 장치를 장착하였다. 용액을 환류 하에 10시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 오황화인 (1.9 kg; 8.57 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 톨루엔 (4 L)으로 세척하고, 합한 여과물을 농축시켜 표제 화합물 800 g을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0132] ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.32 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.14 (d, J = 6.0 Hz, 2H);

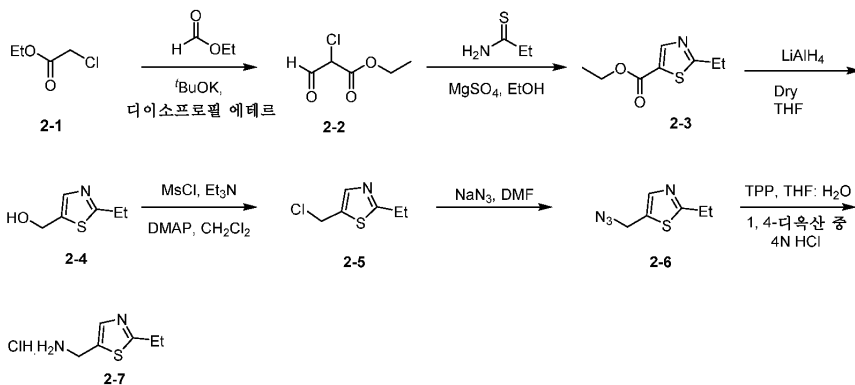
[0133] LCMS-CPI m/z: 295.1 [M+H]⁺.

[0134] 단계 4: (2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메탄아민 (1-5)의 제조:

[0135] 2 L 오토클레이브 중에서 수성 메틸아민 (40%, 1.58 L, 20.4 mol)을 2,2,2-트리플루오로-N-((2-(트리플루오로 메틸)티아졸-5-일)메틸) 에탄티오아미드 (600g, 2.04 mol)에 첨가하고, 80℃에서 14시간 동안 가열하였다. 오토클레이브를 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 개방되도록 두었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (4 x 300 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 유성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 고진공 하에 80℃에서 증류시켜 표제 화합물 160 g을 수득하였다.

[0136] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.01 (s, 2H).

[0137] 실시예 2: 대안적 경로에 의한 (2-에틸티아졸-5-일) 메탄아민 히드로클로라이드 (2-7)의 합성:



[0138]

[0139] 단계 1: 에틸 2-클로로-3-옥소프로파노에이트 (2-2)의 합성:

[0140] 아르곤 분위기 하에 디이소프로필 에테르 (100 mL) 중 에틸 2-클로로아세테이트 2-1 (5 g, 40.98 mmol) 및 에틸 포르메이트 (3.03 g, 40.98 mmol)의 교반 용액에 포타슘 tert-부톡시드 (5.49 g, 45.08 mmol)를 0℃에서 10분 동안 조금씩 첨가하고; 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물의 pH를 5 N HCl을 사용하여 ~ 6으로 조정하였다. 수득된 고체를 여과하고, 디에틸 에테르 (200 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 2-2 (6 g)를 연갈색 시럽으로서 수득하였다.

[0141] TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.2);

[0142] LC-MS: 21.49% + 75.58%; 149.0 (M⁺-1);

[0143] (칼럼; 엑스-셀렉트 C-18, (50 x 3.0 mm, 3.5 μm); RT 0.56분, 0.77분. 5 Mm 수성 NH₄OAc: ACN 0.8 mL/분).

[0144] 단계 2: 에틸 2-에틸티아졸-5-카르복실레이트 (2-3)의 합성:

[0145] 아르곤 분위기 하에 에탄올 (25 mL) 중 화합물 2-2 (1g)의 교반 용액에 프로판티오아미드 (594 mg, 6.67 mmol), 건조 황산마그네슘 (4 g)을 실온에서 첨가하고, 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨 용액 (2 x 100 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 통해 6% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 화합물 2-3 (330 mg, 27%)을 갈색 시럽으로서 수득하였다.

[0146] TLC: 10% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.4);

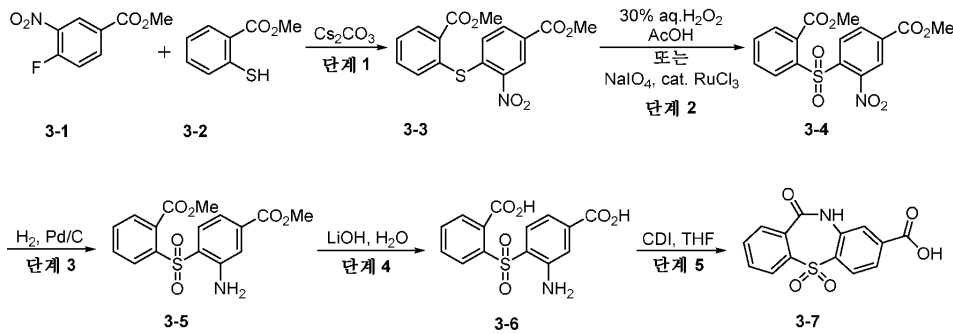
[0147] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.29 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0148] 단계 3: (2-에틸티아졸-5-일) 메탄올 (2-4)의 합성:

[0149] 불활성 분위기 하에 건조 THF (15 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (205 mg, 5.40 mmol)의 교반 현탁액에 화합물 2-3 (500 mg, 2.70 mmol)을 0℃에서 첨가하고; 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 20% 수성 수산화나트륨 용액 (3 mL)으로 켄칭하고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 세척하였다. 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 2-4 (310 mg, 80%)를 연황색 고체로서 수득하였다.

- [0150] TLC: 50% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.4).
- [0151] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.51 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.01 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
- [0152] 단계 4: 5-(클로로메틸)-2-에틸티아졸 (2-5)의 합성:
- [0153] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (15 mL) 중 화합물 2-4 (300 mg, 2.09 mmol)의 교반 용액에 트리에틸 아민 (0.6 mL, 4.20 mmol), DMAP (25.6 mg, 0.21 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.19 mL, 2.51 mmol)를 0°C에서 첨가하고; 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 2-5 (500 mg, 조 물질)를 연황색 시럽으로서 수득하였다.
- [0154] TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.8);
- [0155] LC-MS: 30.71%; 162.0 (M^+);
- [0156] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.14분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).
- [0157] 단계 5: 5-(아지도메틸)-2-에틸티아졸 (2-6)의 합성:
- [0158] 불활성 분위기 하에 DMF (20 mL) 중 화합물 2-5 (500 mg, 2.26 mmol)의 교반 용액에 아지드화나트륨 (294 mg, 4.52 mmol)을 실온에서 첨가하고, 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 통해 15% EtOAc/ 헥산을 사용하여 정제하여 화합물 2-6 (250 mg, 71%)을 연황색 시럽으로서 수득하였다.
- [0159] TLC: 20% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.4);
- [0160] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.56 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.03 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).
- [0161] 단계 6: (2-에틸티아졸-5-일) 메탄아민 히드록로라이드 (2-7)의 합성:
- [0162] THF: H_2O (5:1, 12 mL) 중 화합물 2-6 (250 mg, 1.48 mmol)의 교반 용액에 트리페닐 포스핀 (780 mg, 2.97 mmol)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였다. 수득된 고체를 추가로 톨루엔 (2 x 5 mL)을 사용하여 건조시켜 조 아민을 수득하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (5 mL) 중에 용해시키고, 1,4-디옥산 중 4 N HCl (4 mL)을 불활성 분위기 하에 0°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 EtOAc (2 mL), 디에틸 에테르 (2 mL) 및 펜탄 (5 mL)으로 연화처리하여 화합물 2-7 (180 mg, 68%)을 희백색 고체로서 수득하였다.
- [0163] TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.2);
- [0164] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 8.48 (br s, 3H), 7.74 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0165] 실시예 3: 11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (3-7)의 합성:



[0166]

[0167] 단계 1: 메틸 4-((2-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오)-3-니트로벤조에이트 (3-3)의 제조:

[0168] DMF (1.8 L) 중 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트 (300 g, 1.0 당량) 및 메틸티오살리실레이트 (278.7 g, 1.1 당량)의 교반 용액에 배치 중에서 0 내지 5°C에서 Cs₂CO₃ (589 g, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 2시간에 걸쳐 가온하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10-15°C로 냉각시키고, 물 (26 V)로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (20 V) 및 n-헵탄 (10 V)으로 세척하고, 감압 하에 50°C 미만으로 건조시켰다. 건조 고체를 90-95°C에서 n-헵탄 (10 V) 중에 현탁시켜 슬러리를 형성하고, 35 - 40°C로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, n-헵탄 (5 V)으로 세척하고, 감압 하에 8시간 동안 건조시켜 표제 화합물 3-3을 수득하였다.

[0169] 수율: (92.96%), 순도: 99.01%.

[0170] TLC: 20% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.4);

[0171] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H);

[0172] LCMS-ESI m/z: 348 [M+H⁺].

[0173] 단계 2: 메틸 4-((2-(메톡시카르보닐)페닐)술포닐)-3-니트로벤조에이트 (3-4)의 제조:

[0174] 산화 방법 A:

[0175] 85°C에서 AcOH (23 L, 10 V) 중 메틸 4-((2-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오)-3-니트로벤조에이트 (2.3 Kg, 1.0 당량)의 교반 용액에 30% 수성 H₂O₂ (25 L, 10 V)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 10시간 동안 교반하고, 30% 수성 H₂O₂ (23 L, 10 V)의 제2 부분을 첨가하고, 90°C에서 10시간 동안 교반하였다. 30% 수성 H₂O₂ (11.5 L, 5 V)의 제3 부분을 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ~15°C로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (23 L, 10V)로 세척하고, 감압 하에 50°C 미만으로 10시간 동안 건조시켜 표제 화합물 2.14 kg을 수득하였다. HPLC 분석은 0.46%의 일-산화된 술폭시드를 포함하는 98.55%의 순도를 나타내었다.

[0176] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.39-8.41 (dd, J = 1.5, 8.5 HZ, 1H), 8.16-8.18 (dd, J = 2.0, 7.5 HZ, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 HZ, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H);

[0177] LCMS-ESI m/z: 397 [M+NH₄⁺], m/z: 402 [M+Na⁺].

[0178] 산화 방법 B:

[0179] CH₂Cl₂:아세톤:H₂O (1.5 L:1.5 L:3.0 L) 중 메틸 4-((2-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오)-3-니트로벤조에이트 (300.0 g, 1.0 당량)의 교반 용액에 소듐 메타퍼아이오데이트 (461.0 g, 2.5 당량) 및 루테늄 (III) 클로라이드 (60 mg, 0.0003 당량)를 실온에서 첨가하였다. 5시간 후, 아세톤 및 CH₂Cl₂을 진공 증류에 의해 50°C 미만에서 제거하였다. 반응 혼합물을 물 (1.5 L, 5 V)로 희석하고, 실온에서 2-3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

여과하고, 필터 케이크를 물 (3.0 L, 10 V)로 세척하고, 진공 하에 50-55°C에서 12-16시간 동안 건조시켜 표제 화합물 315 g을 수득하였다. HPLC 분석은 99.9%의 순도를 나타내었다. 생성물의 구조를 방법 A에 의해 수득된 것과 동일한 것으로 ¹H NMR 및 MS에 의해 확인하였다.

[0180] 단계 3: 메틸 3-아미노-4-((2-(메톡시카르보닐)페닐)술포닐)벤조에이트 (3-5)의 제조:

[0181] EtOAc (2.5 L, 25 V) 중 메틸 4-((2-(메톡시카르보닐)페닐)술포닐)-3-니트로벤조에이트 (100.0 g, 1.0 당량)의 교반 용액에 10% Pd/C (50% 습윤, 26.0 g, 26 wt%)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브 중에서 H₂ 하에 10 kg/cm²에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 20% MeOH/EtOAc (100 V)로 세척하였다. 합한 여과물을 ~ 2 V로 농축시키고, n-헵탄 (5 V)으로 희석하고, 농축시켰다. n-헵탄 (5 V)의 제2 부분을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2-3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 50°C 미만에서 10시간 동안 건조시켜 표제 화합물 3-5 80.0 g (87%)을 수득하였다. HPLC 분석은 97.75%의 순도를 나타내었다.

[0182] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19-7.21 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H);

[0183] LCMS-ESI m/z: 350 [M+H⁺], m/z: 372 [M+Na⁺].

[0184] 단계 4: 3-아미노-4-((2-카르복시페닐)술포닐)벤조산 (3-6)의 제조:

[0185] THF (20 V) 중 메틸 3-아미노-4-((2-(메톡시카르보닐)페닐)술포닐)벤조에이트 (1.5 Kg, 1.0 당량)의 교반 용액에 물 (10 V) 중 LiOH.H₂O (10 당량)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 45°C에서 12시간 동안 교반한 후, THF를 증류에 의해 제거하였다. 반응 혼합물을 물 (5 V)로 희석하고, EtOAc (2 x 6 V)로 추출하였다. 수성 층을 10°C로 냉각시키고, 5 N HCl (8 V)를 사용하여 pH 2로 산성화시키고, 10-15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 층을 여과하고, 필터 케이크를 물 (2 x 20 V) 및 헵탄 (2 x 5 V)으로 세척하고, 감압 하에 50°C 미만으로 26시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (65.02%) 및 11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (34.70%)의 혼합물 1.30 kg을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0186] 3-아미노-4-((2-카르복시페닐)술포닐)벤조산의 특징화: ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13.6 (bs 2H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13-7.15 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 6.39 (bs, 2H);

[0187] LCMS-ESI m/z: 322 [M+H⁺], m/z: 344 [M+Na⁺].

[0188] 단계 5: 11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (3-7)의 제조:

[0189] THF (15 V) 중 단계 5의 조 생성물 혼합물 (60.0 g, 1.0 당량)의 교반 용액에 CDI (3.0 당량)를 15-20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 V)로 희석하고, THF를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 추가로 물 (2 V) 및 EtOAc (5 V)로 희석하고, 15-20분 동안 교반하였다. 조 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 유지하였다. 유기 및 여과물의 수성 층을 분리하고, 수성 층을 15-20°C에서 5 N HCl (6 V)을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 수성 층을 여과하고, 필터 케이크를 물 (5 V)로 세척하고, 감압 하에 2시간 동안 건조시켰다. 2개의 필터 케이크를 합하고, 10% 수성 NaOH (6 V) 중에서 0°C에서 1-2시간 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 5-10°C에서 5 N HCl (5-6 V)을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (10 V)로 세척하고, 감압 하에 50-55°C에서 24시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0190] TLC: 5% MeOH/ CH₂Cl₂ (R_f: 0.1);

[0191] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.65 (br s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03-7.82 (m, 6H).

[0192] 단계 3, 4 및 5를 합한 3-단계 단축 방법:

[0193] THF (0.5 L, 5 V) 중 메틸 4-((2-(메톡시카르보닐)페닐)술포닐)-3-니트로벤조에이트 (100.0 g, 1.0 당량)의 교

반 용액에 실온에서 10% Pd-C (50% 습윤, 10.0 g, 10 wt%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브 중에서 10 kg/cm² 압력에서 H₂ 하에 20시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응의 완료 및 98.62%의 생성물 순도를 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 뜨거운 THF (10 V)로 세척하고, 합한 여과물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0194] 상기 합한 여과물 (~1.7 L)에 물 (0.8 L, 10 V) 및 LiOH.H₂O (96.1 g, 10 당량)를 첨가하였다. 45-50°C에서 16 내지 18시간 동안 교반한 후, THF 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (5 V)로 세척하였다. 수성 층을 실온에서 5 M HCl (5-6 V)을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 10-15°C의 발열을 관찰하였다. 수성 층을 실온에서 1-2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 (15 V) 및 n-헵탄 (10 V)으로 세척하고, 진공 하에 50-55°C 미만으로 16-18시간 동안 건조시켜 조 고체를 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

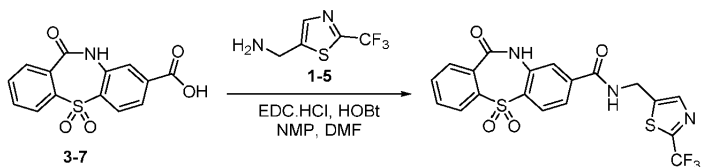
[0195] THF (15 V) 중 상기 조 물질 (65.0 g, 1.0 당량)의 교반 용액에 15-20°C에서 CDI (3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 30분에 걸쳐 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 V)로 희석하고, THF를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 물 (2 V) 및 EtOAc (5 V)로 희석하고, 15-20분 동안 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 유지하였다. 유기 및 여과물의 수성 층을 분리하고, 수성 층을 15-20°C에서 5 N HCl (6 V)을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 수성 층을 여과하고, 필터 케이크를 물 (5 V)로 세척하고, 감압 하에 2시간 동안 건조시켰다.

[0196] 2개의 필터 케이크를 합하고, 10% 수성 NaOH (6 V) 중에서 0°C에서 1-2시간 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 5-10°C에서 5 N HCl (5-6 V)을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (10 V)로 세척하고, 감압 하에 50-55°C에서 24시간 동안 건조시켜 11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드를 수득하였다.

[0197] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13.6 (bs, 2H), 11.54 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 6.39 (bs, 2H);

[0198] LCMS-ESI m/z: 302 [M-H]⁻.

[0199] 실시예 4: 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카르복사미드 5,5-디옥시드의 합성:



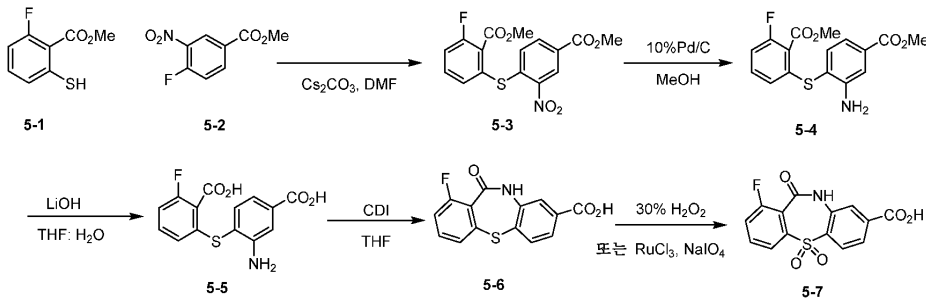
[0200]

[0201] DMF (300 mL, 10 V) 중 11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 3-7 (30.0 g, 1.0 당량)의 교반 용액에 질소 하에 0-5°C에서 N-메틸 모르폴린 (43.5 mL, 4.0 당량), 2-트리플루오로메틸-5-아미노메틸티아졸 (25.2 g, 1.4 당량), EDC.HCl (28.4 g, 1.5 당량) 및 HOBt (20.2 g, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 V)로 희석하여 현탁액을 수득하였으며, 이를 실온에서 2-3시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 물 (2 x 10 V)로 세척하고, 진공 하에 45°C 미만에서 24시간 동안 건조시켜 조 고체를 수득하였다. 조 고체에 EtOAc:THF (100:10) V 및 활성탄 (15 wt%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60-65°C에서 3시간 동안 교반하고, 35-40°C로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 수득된 여과물을 3 V로 농축시키고, n-헵탄 (5 V)에 의해 희석하고, 실온에서 1-2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 n-헵탄 (5 V)으로 세척하고, 진공 하에 50°C 미만으로 8-10시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 75% 수율로 수득하였다. HPLS 분석은 99.70%의 순도를 나타내었다.

[0202] MS (m/z) 계산치 C₁₉H₁₂F₃N₃O₄S₂ ([M+H]⁺): 467.0; 실측치: 468.3;

[0203] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11.50 (s, 1H), 9.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.98 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

[0204] 실시예 5: 1-플루오로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b, f][1,4]티아제핀-8-카르복실산 5,5,-디옥시드 (5-7):



[0205]

[0206] 단계 1: 메틸 2-플루오로-6-((4-(메톡시카르보닐)-2-니트로페닐) 티오) 벤조에이트의 합성:

[0207] 불활성 분위기 하에 DMF (100 mL) 중 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트 (4.5 g, 22.61 mmol)의 교반 용액에 메틸 2-플루오로-6-메르캅토벤조에이트 (4.6 g, 조 물질), 탄산세슘 (11 g, 33.91 mmol)을 실온에서 첨가하고; 60-65°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물 (600 mL)로 희석하고, 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 10% EtOAc/ 헥산 (2 x 20 mL)로 연화 처리하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 25 (7 g, 85%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0208]

TLC: 20% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.3);

[0209]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[0210]

단계 2: 메틸 2-((2-아미노-4-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오)-6-플루오로벤조에이트의 합성:

[0211] 불활성 분위기 하에 MeOH (200 mL) 중 메틸 2-((2-아미노-4-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오)-6-플루오로벤조에이트 (7.09 g, 19.17 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C (3.5 g)를 실온에서 첨가하고, 수소 하에 오토클레이브 중에서 80 psi에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 40% MeOH/ CH₂Cl₂ (3 x 500 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 20% EtOAc/ 헥산 (200 mL)으로 연화 처리하고, 진공 하에 건조시켜 메틸 2-((2-아미노-4-(메톡시카르보닐) 페닐)티오)-6-플루오로벤조에이트 (5 g, 78%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0212]

TLC: 20% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.4);

[0213]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.45-7.36 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

[0214]

단계 3: 2-((2-아미노-4-카르복시페닐) 티오)-6-플루오로벤조산의 합성:

[0215] THF: H₂O (5: 1, 90 mL) 중 메틸 2-((2-아미노-4-(메톡시카르보닐) 페닐)티오)-6-플루오로벤조에이트 (5 g, 14.92 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 1수화물 (3.13 g, 74.62 mmol)을 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하고, 80°C로 5시간 동안 가열하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, 2 N HCl을 사용하여 pH~4로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 2-((2-아미노-4-카르복시페닐) 티오)-6-플루오로벤조산 (4 g, 87%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0216]

TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.1);

[0217]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.89 (br s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.14 -7.08 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (br s, 2H).

[0218]

단계 4: 1-플루오로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 (5-6)의 합성:

[0219] 불활성 분위기 하에 THF (100 mL) 중 2-((2-아미노-4-카르복시페닐) 티오)-6-플루오로벤조산 (4 g, 13.02

mmol)의 교반 용액에 CDI (10.56 g, 65.1 mmol)를 실온에서 첨가하고, 26시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 빙냉수 (80 mL)로 희석하고, 2 N HCl을 사용하여 pH-4로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 1-플루오로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 (3.3 g, 88%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

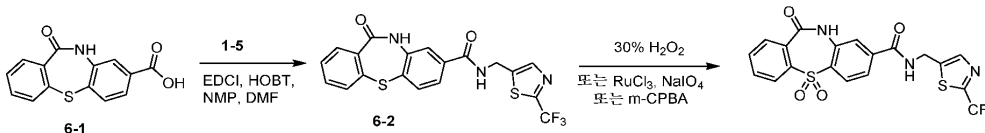
[0220] TLC: 15% MeOH/ CH₂Cl₂ (R_f: 0.2);

[0221] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.33 (br s, 2H), 11.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H).

[0222] 단계 6: 1-플루오로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b, f][1,4]티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (5-7):

[0223] 실시예 3에 상술한 유사한 산화 조건 하에 1-플루오로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산의 샘플을 처리하여 (방법 A 및 방법 B), 표제 화합물을 수득하였다.

[0224] 실시예 6: 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b, f][1,4]티아제핀-8-카르복사미드 (6-2)를 통한 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조 [b, f][1,4]티아제핀-8-카르복사미드 5,5-디옥시드:



[0225]

[0226] 단계 1: 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b, f][1,4]티아제핀-8-카르복사미드 (6-2)의 합성:

[0227] 트리시클릭 티오에테르 카르복실산 6-1을 실시예 3 및 실시예 6에 기재된 절차에 따라 수득하였다.

[0228] 실시예 4에 기재된 하기 실험 절차에 따르면 트리시클릭 코어 산 3-7을 6-1로 치환하여, 아미드 6-2를 수득하였다.

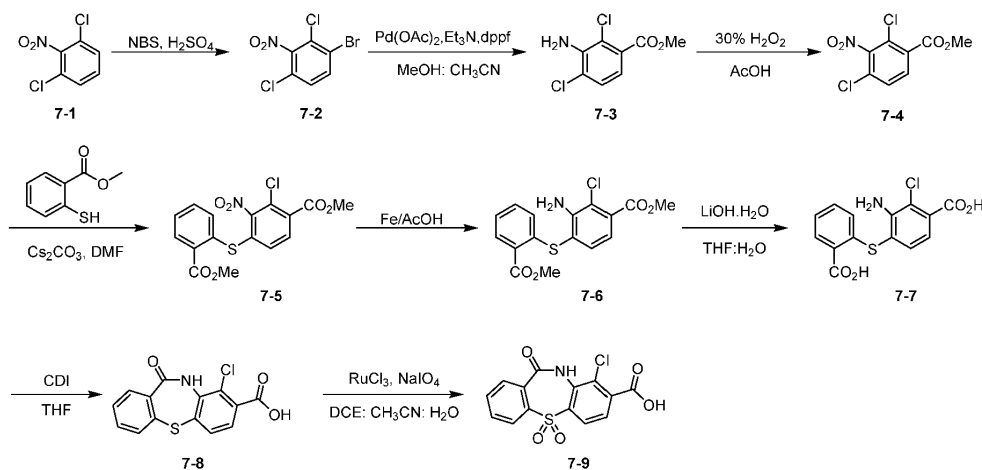
[0229] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.77 (s, 1H), 9.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H);

[0230] LCMS: m/z: 435.9 [M+H⁺].

[0231] 단계 2: 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b, f][1,4]티아제핀-8-카르복사미드 5,5-디옥시드:

[0232] 상응하는 술폰 화합물로의 화합물 6-2 내의 술폰드 관능기의 전환을 실시예 3의 방법 A 또는 방법 B에 상술된 산화 조건을 사용하여 달성하였다.

[0233] 실시예 7: 9-클로로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (7-9)의 합성:



[0234]

[0235]

단계 1: 1-브로모-2,4-디클로로-3-니트로벤젠 (7-2)의 합성:

[0236]

불활성 분위기 하에 진한 황산 (150 mL) 중 1,3-디클로로-2-니트로벤젠 7-1 (5 g, 26.04 mmol)의 교반 용액에 N-브로모숙신이미드 (4.6 g, 26.04 mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하고, 60°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수 (100 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 2% EtOAc/ 헥산을 사용하여 정제하여 화합물 128 (4.9 g, 70%)을 수득하였다.

[0237]

TLC: 5% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.5);

[0238]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

[0239]

단계 2: 메틸 3-아미노-2,4-디클로로벤조에이트 (7-3)의 합성:

[0240]

강철 용기 중에서 불활성 분위기 하에 MeOH: CH₃CN (4: 1, 100 mL) 중 화합물 7-2 (7.5 g, 27.77 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (12 mL, 83.33 mmol), dppf (1.53 g, 2.76 mmol), Pd(OAc)₂ (500 mg, 2.27 mmol)를 실온에서 첨가하고; CO 기체 분위기 (150 psi) 하에 100°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피를 통해 15% EtOAc/ 헥산을 사용하여 정제하여 화합물 7-3 (5 g, 82%)을 수득하였다.

[0241]

TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.5);

[0242]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0243]

단계 3: 메틸 2,4-디클로로-3-니트로벤조에이트 (7-4)의 합성:

[0244]

빙초산 (25 mL) 중 화합물 7-3 (5 g, 22.72 mmol)의 교반 용액에 30% H₂O₂ (25 mL)를 0°C에서 첨가하고; 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL) 및 EtOAc (200 mL)로 희석하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 7-4 (4.1 g, 73%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0245]

TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.3);

[0246]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

[0247]

단계 4: 메틸 2-클로로-4-((2-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오)-3-니트로벤조에이트 (7-5)의 합성:

[0248]

아르곤 분위기 하에 DMF (100 mL) 중 화합물 7-4 (4.1 g, 16.40 mmol)의 교반 용액에 메틸 2-메르캅토벤조에이트 (2.75 g, 16.40 mmol), 탄산세슘 (16 g, 49.23 mmol)을 0°C에서 첨가하고; 실온으로 가온하고, 16시간 동안

교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 7-5 (1 g, 16%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0249] TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.3).

[0250] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

[0251] 단계 5: 메틸 3-아미노-2-클로로-4-((2-(메톡시카르보닐) 페닐) 티오) 벤조에이트 (7-6)의 합성:

[0252] 아세트산 (10 mL) 중 화합물 7-5 (1 g, 2.62 mmol)의 교반 용액에 철 분말 (734 mg, 13.12 mmol)을 실온에서 첨가하고; 60°C로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (200 mL)로 희석하였다. 유기 층을 포화 중탄산나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 7-6 (700 mg, 76%)을 갈색 시럽으로서 수득하였다.

[0253] TLC: 40% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.7).

[0254] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.97 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.26 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.76-5.73 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H);

[0255] LC-MS: 90.61%; 351.8 (M^+);

[0256] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.82분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).

[0257] 단계 6: 3-아미노-4-((2-카르복시페닐) 티오)-2-클로로벤조산 (7-7)의 합성:

[0258] THF: H_2O (1: 1, 20 mL) 중 화합물 7-6 (700 mg, 1.99 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 1수화물 (837 mg, 19.94 mmol)을 실온에서 조금씩 10분 동안 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 1 N HCl을 사용하여 잔류물의 pH를 ~2로 조정하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 7-7 (500 mg, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0259] TLC: 40% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.2).

[0260] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13.29 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (br s, 2H);

[0261] LC-MS: 94.65%; 323.9 (M^+);

[0262] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 1.98분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).

[0263] 단계 7: 9-클로로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 (7-8)의 합성:

[0264] 불활성 분위기 하에 THF (10 mL) 중 화합물 7-7 (500 mg, 1.42 mmol)의 교반 용액에 CDI (2.30 g, 14.20 mmol)를 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 1 N HCl을 사용하여 잔류물의 pH를 ~2로 조정하였다. 침전된 고체를 여과하고, 헥산 (20 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 7-8 (300 mg, 69%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0265] TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.4);

[0266] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13.62 (br s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H),

7.53-7.46 (m, 3H);

[0267] LC-MS: 93.51%; 305.9 (M⁺);

[0268] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.02분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).

[0269] 단계 8: 9-클로로-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (7-9)의 합성:

[0270] 1, 2 디클로로 에탄: CH₃CN: H₂O (1: 1: 2, 20 mL) 중 화합물 7-8 (290 mg, 0.95 mmol)의 교반 용액에 소듐 메타퍼아이오데이트 (622 mg, 2.85 mmol), 루테늄 클로라이드 (10.70 mg, 0.047 mmol)를 실온에서 첨가하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 10% MeOH/ CH₂Cl₂를 사용하여 정제하여 화합물 7-9 (230 mg, 72%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

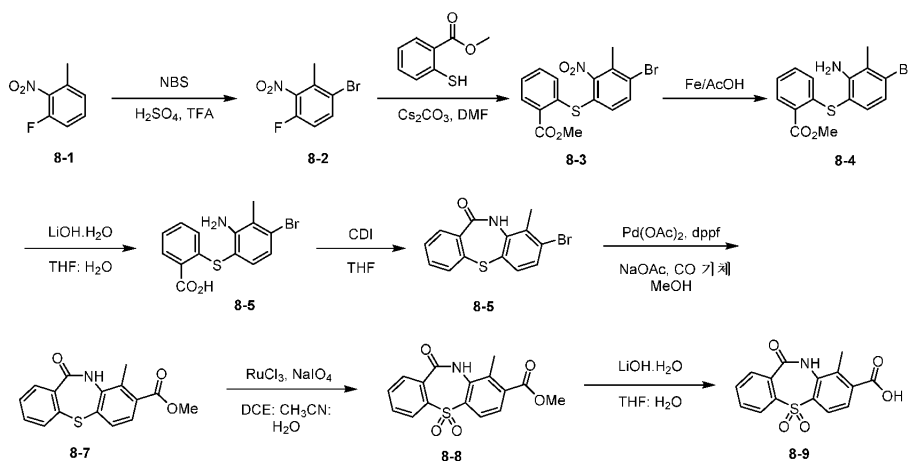
[0271] TLC: 40% MeOH/ CH₂Cl₂ (R_f: 0.3);

[0272] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 14.08 (br s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 3H), 7.85 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H);

[0273] LC-MS: 99.61%; 335.9 (M-1)⁺;

[0274] (칼럼; 키넥텍 EVO C-18 (50 x 3.0 mm, 2.6 μm); RT 1.15분. 2.5 mM 수성 NH₄OOC + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM 수성 NH₄OOC, 0.8 mL/분).

[0275] 실시예 8: 합성 9-메틸-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (8-9): 공통의 중간체



[0276] 단계 1: 1-브로모-4-플루오로-2-메틸-3-니트로벤젠 (8-2)의 합성:

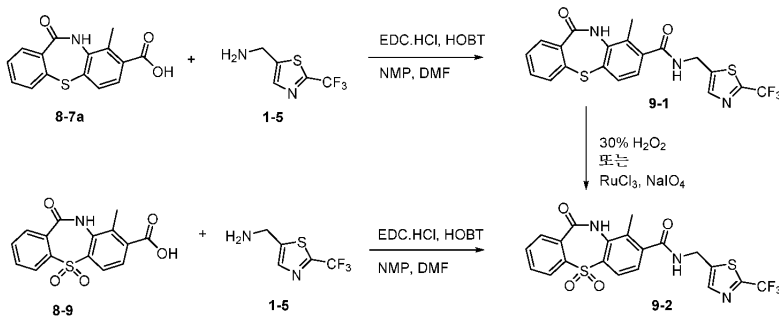
[0278] 아르곤 분위기 하에 0°C에서 1-플루오로-3-메틸-2-니트로벤젠 8-1 (5 g, 32.25 mmol)에 진한 황산: 트리플루오로아세트산 (1: 2, 45 mL)을 첨가하였다. 여기에 N-브로모숙신이미드 (8.61 g, 48.37 mmol)를 15분 동안 조금씩 첨가하고; 실온으로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수 (200 mL)에 붓고, 침전된 고체를 여과하고, 물 (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 통해 1-2% EtOAc/ 헥산을 사용하여 정제하여 화합물 8-2 (5.1 g, 68%)를 수득하였다.

[0279] TLC: 5% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.8); TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f: 0.3).

- [0280] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.96 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 22.35 (m, 3H);
- [0281] 단계 2: 메틸 2-((4-브로모-3-메틸-2-니트로페닐) 티오) 벤조에이트 (8-3)의 합성:
- [0282] 아르곤 분위기 하에 DMF (80 mL) 중 화합물 8-2 (5.1 g, 21.79 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘 (10.62 g, 32.67 mmol), 메틸 2-메르캅토벤조에이트 1 (4.03 g, 23.97 mmol)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수 (100 mL)로 희석하고, 침전된 고체를 여과하고, 헥산 (100 mL) 및 디에틸 에테르 (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 8-3 (7.0 g, 84%)을 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0283] TLC: 10% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.3);
- [0284] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.09-7.85 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.34 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);
- [0285] LC-MS: 98.98%; 383.2 ($M+2$) $^+$;
- [0286] (칼럼; 익스-셀렉트 CSH C-18 (50 x 3.0mm, 2.5 μm); RT 4.99분. 2.5 mM 수성 NH_4OAc : ACN, 0.8 mL/분).
- [0287] 단계 3: 메틸 2-((2-아미노-4-브로모-3-메틸페닐) 티오) 벤조에이트 (8-4)의 합성:
- [0288] 아세트산 (100 mL) 중 화합물 8-3 (7 g, 18.32 mmol)의 교반 용액에 철 분말 (10.2 g, 182.7 mmol)을 실온에서 첨가하고; 80°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 8-4 (5.8 g, 90%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0289] TLC: 10% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.2);
- [0290] LC-MS: 98.31%; 353.9 (M^+);
- [0291] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 3.06분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).
- [0292] 단계 4: 2-((2-아미노-4-브로모-3-메틸페닐) 티오) 벤조산 (8-5)의 합성:
- [0293] THF: H_2O (3: 1, 120 mL) 중 화합물 8-4 (4.8 g, 13.63 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 1수화물 (1.72 g, 40.95 mmol)을 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 물 (20 mL)로 희석하고, 2 N HCl을 사용하여 pH ~4-5로 산성화시켰다. 수득된 고체를 여과하고, (50 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 8-5 (4 g, 87%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0294] TLC: 20% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.2);
- [0295] LC-MS: 98.82%; 339.9 (M^+);
- [0296] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.67분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).
- [0297] 단계 5: 8-브로모-9-메틸디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-11(10H)-온 (8-6)의 합성:
- [0298] 불활성 분위기 하에 THF (100 mL) 중 화합물 8-5 (4.7 g, 13.90 mmol)의 교반 용액에 CDI (13.50 g, 83.32 mmol)를 실온에서 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 2 N HCl을 사용하여 잔류물의 pH를 ~2로 조정하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물 (50 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 8-6 (3 g, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0299] TLC: 30% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.4)

- [0300] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.36 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 2.41 (s, 3H);
- [0301] 단계 6: 메틸 9-메틸-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실레이트 (8-7)의 합성:
- [0302] 불활성 분위기 하에 강철 용기 중에서 MeOH (30 mL) 중 화합물 8-6 (1.5 g, 4.68 mmol)의 교반 용액에 dppf (259 mg, 0.46 mmol), 아세트산나트륨 (1.15 g, 14.02 mmol), Pd(OAc) $_2$ (105 mg, 0.46 mmol)를 실온에서 첨가하고, CO 기체 분위기 (150 psi) 하에 100°C로 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피를 통해 10-20% EtOAc/ 헥산을 사용하여 정제하여 화합물 8-7 (1.1 g, 79%)을 수득하였다.
- [0303] TLC: 20% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.2);
- [0304] LC-MS: 98.18%; 299.9 (M+1) $^+$;
- [0305] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.38분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).
- [0306] 단계 7: 메틸 9-메틸-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실레이트 5,5-디옥시드 (8-8)의 합성:
- [0307] 1, 2 디클로로 에탄: CH $_3$ CN: H $_2$ O (1: 1: 2, 40 mL) 중 화합물 8-7 (1.1 g, 3.67 mmol)에 소듐 메타퍼아이오데이트 (2.35 g, 11.03 mmol), 루테늄 클로라이드 (38 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉수 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 8-8 (1 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0308] TLC: 40% EtOAc/ 헥산 (R_f : 0.2);
- [0309] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.87 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);
- [0310] LC-MS: 98.10%; 332.0 (M+1) $^+$;
- [0311] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.16분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).
- [0312] 단계 8: 9-메틸-11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 5,5-디옥시드 (8-9)의 합성:
- [0313] THF: H $_2$ O (3: 1, 18 mL) 중 화합물 8-8 (1.07 g, 3.23 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 1수화물 (407 mg, 9.69 mmol)을 0°C에서 첨가하고; 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 2 N HCl을 사용하여 잔류물의 pH를 ~2로 산성화시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 물 (50 mL), 헥산 (20 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 8-9 (950 mg, 93%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0314] TLC: 5% MeOH/ CH $_2$ Cl $_2$ (R_f : 0.1);
- [0315] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.63 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.83 -7.78 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H);
- [0316] LC-MS: 98.67%; 317.9 (M+1) $^+$;
- [0317] (칼럼; 아센티스 익스프레스 C18, (50 x 3.0 mm, 2.7 μm); RT 1.81분. 0.025% 수성 TFA + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% 수성 TFA, 1.2 mL/분).

[0318] 실시예 9: 9-메틸-11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카르복스아미드 5,5-디옥시드(9-2):



[0319]

[0320] 경로 1 단계 1: 화합물 8-7a를 메틸 에스테르의 가수분해에 의해 화합물 8-7로부터 획득하였다. 실시예 4에 기재된 아미드 형성 절차에 따르면 산 3-7을 8-7a로 치환하여, 화합물 9-1을 획득하였다.

[0321] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 10.24 (s, 1H), 9.15 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H);

[0322] LCMS: m/z 448.1 [M-H] $^-$.

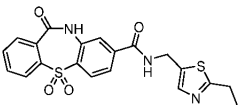
[0323] 경로 1 단계 2: 실시예 3에 기재된 산화 조건에 9-1의 샘플을 적용하여 (방법 A 또는 방법 B) 화합물 9-2를 획득하였다.

[0324] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.86 (br s, 1H), 9.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.80 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H);

[0325] LCMS: m/z: 481.1 [M+H] $^+$.

[0326] 대안적으로, 실시예 4에 기재된 아미드 커플링 조건을 사용하여 산 8-9의 샘플과 아민 1-5를 반응시킴으로써 제조하여 화합물 9-2를 획득하였다.

[0327] 실시예 10: N-((2-에틸티아졸-5-일)메틸)-11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카르복스아미드 5,5-디옥시드 (10):



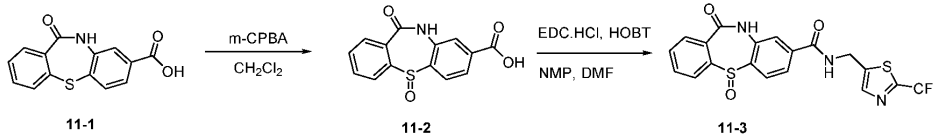
[0328]

[0329] 대안적으로, 실시예 4에 기재된 아미드 커플링 조건을 사용하여 산 3-7의 샘플과 아민 2-7을 반응시킴으로써 제조하여 표제 화합물 10을 획득하였다.

[0330] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 9.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

[0331] LCMS: m/z: 427.9 [M+H] $^+$.

[0332] 실시예 11: 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카르복스아미드 5-옥시드 (11-3):



[0333]

[0334]

[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339]

[0340]

[0341]

[0342]

[0343]

[0344]

[0345]

단계 1: 11-옥소-10,11-디히드로디벤조 [b, f] [1, 4] 티아제핀-8-카르복실산 5-옥시드 (89)의 합성

불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂ (50 mL) 중 11-1 (실시예 3, 5, 7, 8에 기재된 하기 절차에 따라 유사하게 수득됨) (2.5 g, 9.21 mmol)의 교반 용액에 m-클로로 퍼벤조산 (1.59 g, 9.21 mmol)을 실온에서 첨가하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 10% MeOH/ CH₂Cl₂ (2 x 5 mL), 이소프로판올 (10 mL)로 연화처리하여 화합물 11-2 (2.3 g, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다.

TLC: 10% MeOH/ CH₂Cl₂ + 0.05 mL CH₃COOH (R_f: 0.4);

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13.36 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H);

단계 2: 11-옥소-N-((2-(트리플루오로메틸)티아졸-5-일)메틸)-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카르복사미드 5-옥시드를 실시예 4에 기재된 절차에 따라 11-1과 아민 1-5를 커플링시켜 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11.06 (s, 1H), 9.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.63 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H);

LCMS: m/z: 451.9 [M+H]⁺.

참조로 포함

이하에 열거된 그러한 항목들을 포함한, 본원에서 언급된 모든 간행물 및 특허는, 마치 각각 개별적인 간행물 및 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것과 같이 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 상충되는 경우에, 본원의 임의의 정의를 비롯하여 본원이 우선할 것이다.

등가물

본 발명의 구체적 실시양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며, 제한적인 것은 아니다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서의 검토 시에 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 그의 전체 등가물 범주와 함께 참조하고, 본 명세서를 이러한 변형과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.

달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 나타내지 않는 한, 발명의 설명 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 본 발명에 의해 언급자 하는 목적하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다.