

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호 10-2020-0035482  
(43) 공개일자 2020년04월03일

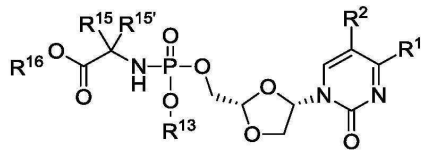
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07F 9/6558 (2006.01) A61K 31/665 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07F 9/65586 (2013.01)  
A61K 31/665 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7008682(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월24일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7008235  
원출원일자(국제) 2015년08월24일  
심사청구일자 2020년03월17일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/069370
- (87) 국제공개번호 WO 2016/030335  
국제공개일자 2016년03월03일
- (30) 우선권주장  
1450983-0 2014년08월25일 스웨덴(SE)  
1550858-3 2015년06월22일 스웨덴(SE)
- (71) 출원인  
메디비르 아베  
스웨덴 에스이-141 22 후딩에 박스 1086
- (72) 발명자  
베텔 리샤르드  
스웨덴 에스-141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아베 내  
에네로트 안데르스  
스웨덴 에스-141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아베 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 17 항

**(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 우리딘의 디옥솔란 유사체****(57) 요약**

본 발명은, R<sup>1</sup>이 OR<sup>11</sup> 또는 NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>이고; R<sup>2</sup>가 H 또는 F이고; R<sup>5</sup>가 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, OH, C(=O)R<sup>6</sup>, O(C=O)R<sup>6</sup> 또는 O(C=O)OR<sup>6</sup>이고; R<sup>5'</sup>가 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고; R<sup>6</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이고; R<sup>13</sup>이 H, 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 또는 나프틸이며, 여기서, 상기 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 및 나프틸은 1, 2 또는 3개의 R<sup>22</sup>로 임의로 치환되고; 다른 변수는 청구범위에서 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물을 제공하는 것으로 상기 화합물은 암의 치료 및 관련 양상에 사용된다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

*A61K 31/675* (2013.01)

*C07D 405/04* (2013.01)

(72) 발명자

**클라손 비에른**

스웨덴 에스-141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아  
베 내

**외베리 프레드리크**

스웨덴 에스-141 22 후딩에 박스 1086 메디비르 아  
베 내

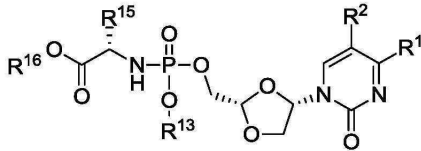
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 Ia로 나타낸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물.

화학식 Ia



상기 화학식 Ia에서,

$R^1$ 은  $OR^{11}$  또는  $NR^{5'}R^{5'}$  이고;

$R^2$ 는 F이고;

$R^5$ 는 H,  $C_1$ - $C_6$ 알킬, OH,  $C(=O)R^6$ ,  $OC(=O)R^6$  또는  $OC(=O)OR^6$ 이고;

$R^{5'}$ 는 H 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이고;

$R^6$ 는  $C_1$ - $C_{22}$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬이고;

$R^{11}$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_6$ 알킬이고;

$R^{13}$ 은 H, 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 또는 나프틸이며, 여기서, 상기 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 및 나프틸은 1, 2 또는 3개의  $R^{22}$ 로 임의로 치환되고;

$R^{15}$ 는 H,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬,  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬- $C_3$ 알킬, 페닐, 벤질 또는 인돌릴이고;

$R^{16}$ 은 H,  $C_1$ - $C_{10}$ 알킬,  $C_2$ - $C_{10}$ 알케닐,  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬,  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬- $C_3$ 알킬, 벤질, 또는 페닐이며, 이 중 어느 하나는 할로,  $OR^{18}$  및  $N(R^{18})_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

$R^{18}$ 은 각각 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬 또는  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬이고;

$R^{22}$ 는 각각 독립적으로 할로,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_2$ - $C_6$ 알케닐,  $C_1$ - $C_6$ 할로알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_1$ - $C_6$ 할로알콕시, 페닐, 하이드록시- $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_3$ - $C_6$ 사이클로알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알킬카보닐,  $C_3$ - $C_6$ 사이클로알킬카보닐, 카복시- $C_1$ - $C_6$ 알킬, 하이드록시, 아미노, CN, 및  $NO_2$ 로부터 선택되거나, 또는 인접한 환 탄소 원자들에 부착된 임의의 2개의  $R^{22}$  그룹은 결합되어  $-O-(CR^{23}R^{23'})_{1-6}-O-$ 를 형성할 수 있고;

$R^{23}$  및  $R^{23'}$ 는 독립적으로 H 또는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$ 이  $NH_2$  또는  $NHC(=O)C_1$ - $C_6$ 알킬인, 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 NH<sub>2</sub>인, 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, R<sup>15</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬인, 화합물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, R<sup>15</sup>가 메틸인, 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, R<sup>16</sup>이 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>알킬인, 화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, R<sup>16</sup>이 2-프로필펜틸 또는 2-에틸부틸인, 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, R<sup>16</sup>이 벤질인, 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, R<sup>16</sup>이 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬인, 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, R<sup>13</sup>이 페닐 또는 나프틸이며, 이들 중 어느 하나가 1개 또는 2개의 R<sup>22</sup>로 임의로 치환되는, 화합물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, R<sup>13</sup>이 페닐인, 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 NH<sub>2</sub>이고, R<sup>15</sup>가 메틸이고, R<sup>13</sup>이 4-위치에서 할로 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>사이클로알킬로 임의로 치환된 페닐이고, R<sup>16</sup>이 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 벤질 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬인, 화합물.

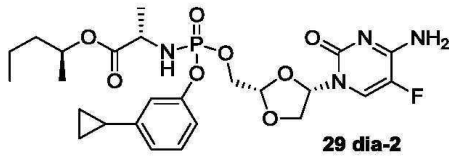
**청구항 13**

제12항에 있어서, R<sup>13</sup>이 4-위치에서 브로모 또는 사이클로프로필로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

**청구항 14**

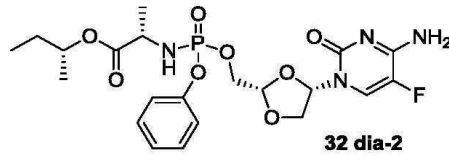
제12항에 있어서, R<sup>16</sup>이 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인, 화합물.

**청구항 15**



제1항에 있어서, 인, 화합물.

**청구항 16**



제1항에 있어서, 인, 화합물.

**청구항 17**

암 치료에 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 기재된 화합물과 함께, 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 암, 특히 간세포 암종(HCC: hepatocellular carcinoma) 및 2차성 간암과 같은 간암의 치료에 유용한 트록사시타빈 및 이의 유도체의 인 프로드럭에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 이들 화합물을 포함하는 조성물 및 병용물, 및 암, 특히 HCC와 같은 간암의 치료에서의 이들의 사용 방법들에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 원발성(primary) 간암은 세계적으로 여섯 번째로 가장 흔한 암이며 암 사망의 두 번째 주요 원인이다. 모든 원발성 악성 간암의 대략 85%를 차지하며 증가하는 발생률을 갖는 가장 흔한 간암은 간세포 암종(HCC)으로, 이는 악성이 되는 간세포에 의해 형성된다. 간세포에 의해 형성되는 또 다른 유형의 암은 주로 소아에서 발생하는 드문 악성 종양인 간모세포종이며, 소아의 모든 암 중 대략 1% 그리고 15세 미만의 모든 원발성 간암의 79%를 차지한다. 2차성 간암 또는 간 전이는 신체의 다른 곳에서 시작하여 간으로 전파되는 암이다. 2차성 간암의 예로는 결장암, 직장암, 폐암 및 유방암과 같은 다수의 통상적인 유형의 암이 포함된다. 간암은 또한 담관, 혈관 및 면역 세포와 같은 간 내의 다른 구조로부터 형성될 수 있다. 담관의 암(담관암종과 담관 세포성 낭선암종)은 원발성 간암의 대략 6%를 차지한다.

[0003] 외과적 절제술과 간 이식이 초기 단계 HCC에 대한 잠재적 치유 치료법이지만, 환자의 20% 이상이 결국 재발하거나 추가의 문제를 겪을 것이고, HCC 진단의 대부분은 이러한 치료를 위해 너무 진행된 단계에서 이루어진다. 고주파 절제술(radiofrequency ablation)과 같은 국부 치료법은 60% 이상의 반응률과 관련되어 있지만 특정 비율의 환자에게만 적합하며 항상 치유력이 있지는 않다. 지금까지 사용된 화학치료법은 HCC에서 최소한으로 효과적이었으며, 현재까지 응답률(response rate)은 25%를 초과하지 않았다. 현재, 소라페닙이 진행성 또는 절제 불가능한 HCC 치료를 위해 시장에서 유일하게 효과적인 약물이므로 재발율을 낮추고 전반적인 생존율을 증가시키기 위해 HCC의 추가 치료가 크게 필요하다.

[0004] 많은 뉴클레오사이드 유사체는 항암 활성을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 이들은 암을 가진 환자들의 치료에 널리 사용되는 화학치료제의 주류를 구성한다. 항 대사산물로 알려진 이 약제 그룹은 세포독성 활성을 갖는 다양한 피리미딘 및 푸린 뉴클레오사이드 유도체를 포함한다.

[0005] 세포 뉴클레오타이드 키나제는 뉴클레오사이드를 이들의 상응하는 5'-모노포스페이트로 인산화시키고, 이들의 디포스페이트로 추가로 전환시키고 이후 약리학적으로 활성인 트리포스페이트로 전환시킨다. 일부 뉴클레오사이드는 키나제에 의해 효율적으로 인산화될 수 없거나 키나제에 대한 기질이 전혀 아니기 때문에 약하게 활성이 있는 것으로 공지되어 있다. 인산화 서열에서, 뉴클레오사이드 유사체의 제1 인산화는 속도 제한적인 반면, 제2 및 제3 인산화는 뉴클레오사이드에 대한 변형에 덜 민감하다. 뉴클레오사이드 모노포스페이트(뉴클레오타이드) 그 자체는 일반적으로 혈액에서 불안정하고 불량한 막 투과를 보이며 따라서 약물로서 사용하기에 적합하지

않다. 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체의 트리포스페이트의 높은 불안정성 및 불량한 세포 투과로 인해, 이들은 가능한 약물 후보로 고려될 수 없다.

[0006] 트록사시타빈 (베타-L-디옥솔란 시티딘)은 시험관내 및 생체내에서 고휘 및 조절 악성종양에 대해 광범위한 활성을 보여준 비정상적 L-입체배열(configuration)을 갖는 세포 독성 테옥시시티딘 유사체이다. 특히, 인간 암 세포주 및 간세포, 전립선 및 신장 기관의 이중 이식에 대한 인상적인 활성이 관찰되었다(Cancer Res., 55, 3008-301, 1995). 트록사시타빈은, 일반적으로 뉴클레오사이드의 제1 인산화를 담당하는 키나제 테옥시티딘 키나제(dCK)의 돌연변이를 일으켜 트록사시타빈 모노포스페이트가 전혀 없거나 이의 매우 낮은 수준을 초래하여 내성을 초래하는 것으로 나타났다.

[0007] 트록사시타빈은 급성 골수성 백혈병 징후에서 2008년에 III 단계 임상 시험에 진입했지만 등록 절차를 진행하지 않았다. 트록사시타빈과의 중단된 II 단계 시험에는 유방암, 결장직장암, 췌장암, 흑색종, NSCLC, 신장, 전립선 및 난소 종양이 포함된다. 트록사시타빈은 일반적으로 정맥내 주입으로 투여되어 암의 위치에 관계없이 많은 조직이 약물에 노출되었다.

[0008] 트록사시타빈은 친수성 성질에도 불구하고 수동 확산에 의해 세포 내로 운반되지만 다른 캐리어 전달된 뉴클레오사이드와 비교할 때 암세포에만 매우 서서히 축적된다고 밝혀졌다.

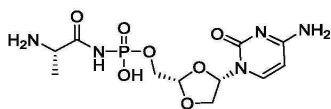
[0009] W02008/030373에는 시토신 염기 모이어티 상에 프로드럭 그룹을 갖는 트록사시타빈의 유도체가 개시되어 있으며, 프로드럭의 친유성 및 이들의 항종양 활성 간의 관계가 평가된다. 상기 특허는 염기 변형이 5'-OH 변형에 따른 에스테라제의 어려움을 피하기 위해 바람직하다고 언급하고 있다.

[0010] D-뉴클레오사이드의 5' 하이드록실 작용기에서의 포스포르아미데이트 프로드럭은 HCV 감염 치료에 사용되는 소포스비부르와 같은 항바이러스 약물에 성공적으로 사용되어 왔다.

[0011] 모노포스페이트를 세포 내로 드러내 보이는 소포스비부르 프로드럭의 억제해제(unmasking)는 특정 서열에서 여러 가수분해 효소가 관여하는 복잡한 다단계 과정이다.

[0012] 암 뉴클레오사이드에 대한 포스포르아미데이트 프로드럭의 사용은 덜 성공적이었다. 누카나(Nucana)는 췌장암 치료용 D-뉴클레오사이드 젬시타빈의 포스포르아미데이트 프로드럭인 Acelerin(Nuc-1031)을 개발중이다(구조: W02005012327의 71페이지 참조). 그러나, 비록 포스포르아미데이트가 화합물의 친유성 및 세포 투과성을 증가시키는 것으로 생각되더라도, Acelarin 프로드럭은 여전히 IV 주입으로 투여되어야 하며, 따라서 많은 건강관 조직들이 세포독성 대사에 노출된다.

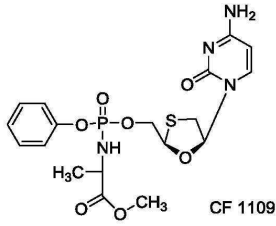
[0013] 트록사시타빈과 같은 L-뉴클레오사이드의 모노포스페이트 프로드럭을 사용한 경험이 훨씬 적다. W02008048128에는 실시예 14의 화합물을 포함하는 소수의 트록사시타빈 모노포스페이트 프로드럭이 개시되어 있다:



[0014]

[0015] 암 또는 다른 생물학적 활성은 W02008048128 명세서 또는 학술 문헌의 다른 곳에서 화합물 중 어느 하나에 대해서 개시되어 있지 않다. 이러한 프로드럭이 임상 실험에 들어간다는 보고는 없다. 그러나, W02008048128의 발명자들은 프로드럭 접근법이 특정 조직들에서 작용하는 것으로 보이는 D-뉴클레오사이드 젬시타빈[참조: Baraniak et al Biorg Med Chem 2014 2133-2040]과, 프로드럭이 상응하는 모(parent) 뉴클레오사이드보다 2 내지 20배 적게 효력이 있는 D-뉴클레오사이드 아지도티미딘[참조: Kulic et al. Antivir Chem Chemother 2011 21(3) 143-150]에 대해 광범위하게 유사한 프로드럭을 발표하였다. 쿨릭(Kulic)은 아지도티미딘 프로드럭이 먼저 뉴클레오사이드로 탈인산화되어 활성 트리포스페이트 종으로 인산화되는 경향이 있다고 추측한다. 프로드럭 접근법이 젬시타빈(이의 치환된 2' 작용기에 의해 RNA와 유사함)에 작용하고, 아지도티미딘(이로 인해 DNA와 유사한 2'-테옥시)에서 작용하지 않기 때문에, 트록사시타빈의 W02008048128 프로드럭(L-DNA일지라도 DNA 유사체임)은 아지도티미딘 프로드럭과 같이 불활성일 가능성이 있다.

[0016] 문헌[참조: Balzarini et al Biochem Biophys Res Comm 225, 363-369 (1996)]에는 다음의 구조를 갖는 L-뉴클레오사이드 라미부딘/3TC의 포스포르아미데이트 프로드럭인 CF 1109의 HIV 및 HBV 활성이 기술되어 있다:



[0017]

[0018]

발자리니(Balzarini)는 이 포스포라미데이트 프로드럭이 모 뉴클레오사이드 3TC보다 HIV에 대해 ~250배 적은 활성이었지만 상기 프로드럭은 "Hep G2.2.15 세포에서 HBV에 대해 실질적으로 효과적"이라고 언급한다. 즉, 이 큰 포스포라미데이트 메틸 에스테르 프로드럭 그룹의 첨가는 간 세포주에서 항바이러스 효능을 향상시키지 못했다. 발자리니는 프로드럭이 활성 트리포스페이트로 인산화되기 전에 3TC로 대사되는지 여부를 분석하지 않았다.

[0019]

본 발명은, 특히 경구 투여에 적합한 트록사시타빈의 인 프로드럭, 포스포라미데이트와 같은 간 표적화된 프로드럭을 제공한다. 이러한 프로드럭은 트록사시타빈 자체에 비해 증가된 친유성으로 인해 세포 투과성이 개선되고, 속도 제한 제1 인산화 단계를 우회함으로써 인해 활성 트리포스페이트를 보다 효율적으로 형성한다는 이점이 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 주로 간에서 활성 트리포스페이트로 대사되어 표적 기관에 고농축 활성 화합물을 제공함과 동시에 다른 기관에서의 독성으로 인한 부작용을 최소화 유지한다.

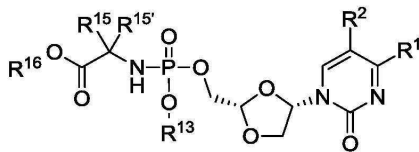
**발명의 내용**

[0020]

하나의 양상에서, 본 발명은 화학식 I로 나타낸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 제공한다.

[0021]

[화학식 I]



[0022]

상기 화학식 I에서,

[0023]

R<sup>1</sup>은 OR<sup>11</sup>, 또는 NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>이고;

[0024]

R<sup>2</sup>는 H 또는 F이고;

[0025]

R<sup>5</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, OH, C(=O)R<sup>6</sup>, O(C=O)R<sup>6</sup> 또는 O(C=O)OR<sup>6</sup>이고;

[0026]

R<sup>5'</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

[0027]

R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이고;

[0028]

R<sup>11</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

[0029]

R<sup>13</sup>은 H, 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 또는 나프틸이며, 여기서, 상기 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 및 나프틸은 1, 2 또는 3개의 R<sup>22</sup>로 임의로 치환되고;

[0030]

R<sup>15</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 페닐, 벤질 또는 인돌릴이고;

[0031]

R<sup>15'</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이거나; 또는

[0032]

R<sup>15</sup>와 R<sup>15'</sup>는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬렌 그룹을 형성하고, 여기서, 각각의 C<sub>1</sub>-

[0033]

C<sub>6</sub>알킬은 할로, OR<sup>18</sup> 및 SR<sup>18</sup>로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환되고, 각각의 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬렌, 페닐 및 벤질은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 할로 및 OR<sup>18</sup>로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0034] R<sup>16</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 벤질, 또는 페닐이며, 이 중 어느 하나는 할로, OR<sup>18</sup> 및 N(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

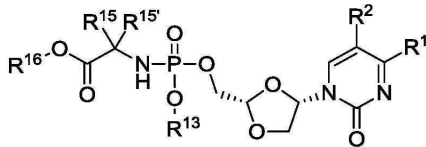
[0035] R<sup>18</sup>은 각각 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이고;

[0036] R<sup>22</sup>는 각각 독립적으로 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알콕시, 페닐, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬카보닐, 카복시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 하이드록시, 아미노 CN, 및 NO<sub>2</sub>로부터 선택되거나, 또는 인접한 환 탄소 원자들에 부착된 임의의 2개의 R<sup>22</sup> 그룹은 결합되어 -O-(CR<sup>23</sup>R<sup>23'</sup>)<sub>1,6</sub>-O-를 형성할 수 있고;

[0037] R<sup>23</sup> 및 R<sup>23'</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이다.

[0038] 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I로 나타낸 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 제공한다.

[0039] 화학식 I



[0040]

[0041] 상기 화학식 I에서,

[0042] R<sup>1</sup>은 OR<sup>11</sup>, 또는 NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>이고;

[0043] R<sup>2</sup>는 H 또는 F이고;

[0044] R<sup>5</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, OH, C(=O)R<sup>6</sup>, OC(=O)R<sup>6</sup> 또는 OC(=O)OR<sup>6</sup>이고;

[0045] R<sup>5'</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

[0046] R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이고;

[0047] R<sup>11</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

[0048] R<sup>13</sup>은 H, 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 또는 나프틸이며, 여기서, 상기 페닐, 피리딜, 벤질, 인돌릴 및 나프틸은 1, 2 또는 3개의 R<sup>22</sup>로 임의로 치환되고;

[0049] R<sup>15</sup>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 페닐, 벤질 또는 인돌릴이고;

[0050] R<sup>15'</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이거나; 또는

[0051] R<sup>15</sup>와 R<sup>15'</sup>는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬렌 그룹을 형성하고, 여기서, 각각의 C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>알킬은 할로, OR<sup>18</sup> 및 SR<sup>18</sup>로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환되고, 각각의 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬렌, 페닐 및 벤질은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 할로 및 OR<sup>18</sup>로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0052] R<sup>16</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 벤질, 또는 페닐이며, 이 중 어느 하나는 할로, OR<sup>18</sup> 및 N(R<sup>18</sup>)<sub>2</sub>로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

[0053] R<sup>18</sup>은 각각 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이고;

[0054] R<sup>22</sup>는 각각 독립적으로 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알콕시, 페닐, 하이드록시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬카보닐, 카복시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 하이드록시, 아미노 CN, NO<sub>2</sub> 및 트리메틸실릴로부터 선택되거나, 또는 인접한 환 탄소 원자들에 부착된 임의의 2개의 R<sup>22</sup> 그룹은 결합되어 -O-(CR<sup>23</sup>R<sup>23'</sup>)<sub>1.6</sub>-O-를 형성할 수 있고;

[0055] R<sup>23</sup> 및 R<sup>23'</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이다.

[0056] 화학식 I의 화합물은 임의로 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물의 형태로 제공될 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제공된다. 제2 양태에서, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매화물의 형태로 제공된다. 제3 양태에서, 본 발명의 화합물은 이의 유리 형태로 제공된다.

[0057] 본 발명의 전형적인 양태에서, R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub> 또는 NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬과 같은 NR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>이다.

[0058] R<sup>2</sup>는 전형적으로 H이다.

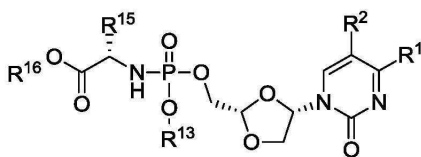
[0059] 바람직한 양태에서, R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub>이고, R<sup>2</sup>는 H이다.

[0060] 대안적인 양태에서, R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub>이고, R<sup>2</sup>는 F이다.

[0061] 전형적으로 화학식 I의 화합물에서, 모이머티 -NHC(R<sup>15</sup>)(R<sup>15</sup>)-C(=O)OR<sup>16</sup>은 천연 및 비천연 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 에스테르 잔기를 형성한다. 특히 중요한 것은 R<sup>15'</sup>가 수소이고 R<sup>15</sup>가 메틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 벤질인 아미노산 잔기이다. 전형적인 입체배열에서, R<sup>15'</sup>는 H이고, R<sup>15</sup>는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이다.

[0062] R<sup>15'</sup>가 수소이고 R<sup>15</sup>가 수소가 아닌 화합물에서, 비대칭 탄소 원자에서의 입체배열은 전형적으로 L-아미노산의 입체배열이며, 따라서 화학식 Ia로 나타낸 입체화학을 갖는 화합물을 제공한다:

[0063] [화학식 Ia]



[0064] 화학식 Ia의 화합물의 바람직한 입체배열에서, R<sup>15</sup>는 메틸이다.

[0066] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 입체배열에서, R<sup>15</sup>는 벤질이다.

- [0067] 화학식 Ia의 화합물의 대표적인 입체배열에서,
- [0068]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0069]  $R^2$ 는 H이고;
- [0070]  $R^{13}$ 은 페닐, 나프틸 또는 인돌릴이며, 이중 어느 하나는 할로, 예를 들면, 브로모 또는  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필로 임의로 치환되고;
- [0071]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이고;
- [0072]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0073] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0074]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0075]  $R^2$ 는 H이고;
- [0076]  $R^{13}$ 은 나프틸이고;
- [0077]  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이고;
- [0078]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_8$ 알킬 또는 벤질이다.
- [0079] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0080]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0081]  $R^2$ 는 H이고;
- [0082]  $R^{13}$ 은 페닐이며, 이는 4-위치에서 할로, 예를 들면, 브로모 또는  $C_3$ - $C_4$ 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필로 임의로 치환되고;
- [0083]  $R^{15}$ 는 메틸이고;
- [0084]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0085] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0086]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0087]  $R^2$ 는 H이고;
- [0088]  $R^{13}$ 은 페닐이고;
- [0089]  $R^{15}$ 는 메틸이고;
- [0090]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬이다.
- [0091] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0092]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;

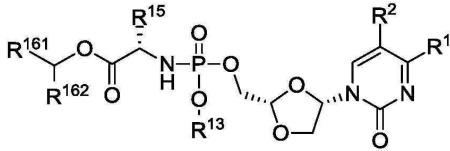
- [0093]  $R^2$ 는 F이고;
- [0094]  $R^{13}$ 은 페닐, 나프틸 또는 인돌틸이며, 이중 어느 하나는 할로, 예를 들면, 브로모 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필로 임의로 치환되고;
- [0095]  $R^{15}$ 는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이고;
- [0096]  $R^{16}$ 은 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬이다.
- [0097] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0098]  $R^1$ 은 NH<sub>2</sub>이고;
- [0099]  $R^2$ 는 F이고;
- [0100]  $R^{13}$ 은 나프틸이고;
- [0101]  $R^{15}$ 는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이고;
- [0102]  $R^{16}$ 은 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬 또는 벤질이다.
- [0103] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0104]  $R^1$ 은 NH<sub>2</sub>이고;
- [0105]  $R^2$ 는 F이고;
- [0106]  $R^{13}$ 은 페닐이며, 이는 4-위치에서 할로, 예를 들면, 브로모 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필로 임의로 치환되고;
- [0107]  $R^{15}$ 는 메틸이고;
- [0108]  $R^{16}$ 은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>알킬이다.
- [0109] 화학식 Ia의 화합물의 추가의 대표적인 입체배열에서,
- [0110]  $R^1$ 은 NH<sub>2</sub>이고;
- [0111]  $R^2$ 는 F이고;
- [0112]  $R^{13}$ 은 페닐이고;
- [0113]  $R^{15}$ 는 메틸이고;
- [0114]  $R^{16}$ 은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>알킬이다.
- [0115] 추가의 입체배열에서,  $R^{15}$ 와  $R^{15'}$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필 또는 사이클로부틸을 형성한다.
- [0116]  $R^{16}$ 은 전형적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬이다.
- [0117]  $R^{16}$ 에 대한 대표적인 값은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬을 포함한다.  $R^{16}$ 에 대한 바람직한

값은 메틸이고, R<sup>16</sup>에 대한 추가의 바람직한 값은 이소프로필이다.

[0118] 하나의 양태에서, R<sup>16</sup>은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>알킬이다.

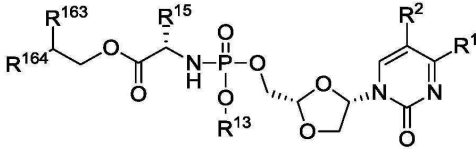
[0119] 이러한 양태에 따른 R<sup>16</sup>의 대표적인 값은 분지된 C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>알킬을 포함한다. 하나의 형태에서, R<sup>16</sup>의 분지점은 C<sub>1</sub>에서이다. 대안적인 양태에서, R<sup>16</sup>의 분지점은 C<sub>2</sub>에서이다. 전형적으로 이들 양태에 따라, R<sup>15'</sup>는 H이고, R<sup>15</sup>가 부착된 탄소 원자에서의 입체화학은 L-아미노산의 입체화학이고, 따라서 하기 일반식의 화합물을 제공한다:

[0120] [화학식 Ia']



[0121]

[0122] [화학식 Ia'']



[0123]

[0124] 상기 화학식 Ia' 및 Ia''에서,

[0125] R<sup>161</sup> 및 R<sup>162</sup>는 동일하거나 상이한 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이고, R<sup>163</sup> 및 R<sup>164</sup>는 동일하거나 상이한 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이다.

[0126] 전형적으로 화학식 Ia'의 화합물에서, R<sup>16</sup>은 2-펜틸인데, 즉 R<sup>161</sup>은 프로필이고 R<sup>162</sup>는 메틸이다.

[0127] 화학식 Ia'의 화합물의 추가의 전형적인 입체배열에서, R<sup>16</sup>은 2-부틸인데, 즉 R<sup>161</sup>은 에틸이고 R<sup>162</sup>는 메틸이다.

[0128] 전형적으로 화학식 Ia''의 화합물에서, R<sup>16</sup>은 2-프로필펜틸 또는 2-에틸부틸인데, 즉 R<sup>163</sup> 및 R<sup>164</sup>는 둘 다 각각 프로필 또는 에틸이다.

[0129] R<sup>16</sup>에 대한 추가의 대표적인 값은 사이클로헥실과 같은 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>사이클로알킬을 포함한다.

[0130] R<sup>16</sup>에 대한 추가의 대표적인 값은 사이클로펜틸이다.

[0131] R<sup>16</sup>에 대한 추가의 대표적인 값은 벤질이다.

[0132] R<sup>13</sup>은 전형적으로 페닐, 나프틸 또는 인돌틸이며, 이중 어느 하나는 1 또는 2개의 R<sup>22</sup>로 임의로 치환된다.

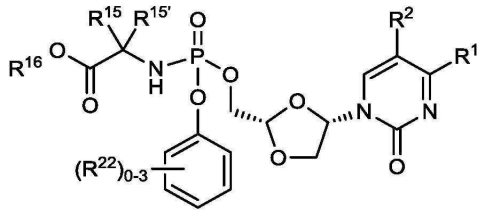
[0133] 본 발명의 하나의 양태에서, R<sup>13</sup>은 페닐 또는 나프틸이며, 이들 중 어느 하나는 임의로 치환된다.

[0134] 본 발명의 하나의 양태에서, R<sup>13</sup>은 나프틸이다.

[0135] 본 발명의 바람직한 양태에서, R<sup>13</sup>은 페닐이다.

[0136] R<sup>13</sup>의 대표적인 예는 페닐을 포함하고, 이는 1, 2 또는 3개의 R<sup>22</sup>로 임의로 치환되어 화학식 II-aa의 화합물을 제공한다:

[0137] [화학식 II-aa]



[0138]

[0139] 상기 화학식 II-aa에서,

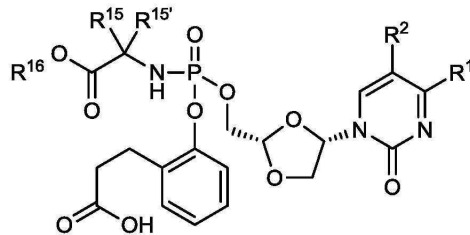
[0140] 존재하는 경우, 각각의 R은 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시로부터 독립적으로 선택된다. 전형적으로, 페닐 환은 치환되지 않거나 하나의 R<sup>22</sup>로 치환된다.

[0141] 화학식 II-aa의 화합물의 하나의 입체배열에서, 페닐 환은 치환되지 않는다.

[0142] 화학식 II-aa의 화합물의 추가의 입체배열에서, 페닐 환은 하나의 R<sup>22</sup>로 치환된다. 전형적으로 이러한 입체배열에서, 치환체 R<sup>22</sup>는 페닐 환의 4-위치에 위치한다.

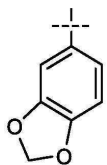
[0143] 본 발명의 화합물의 하나의 양태에서, R<sup>13</sup>은 페닐이며, 이는 4-위치에서 할로, 예를 들면, 브로모 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필로 치환된다.

[0144] 화학식 II-aa의 화합물의 하나의 입체배열에서, 페닐 환은 카복시C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 치환된다. 이러한 입체배열의 대표적인 예가 부분 화학식으로 도시되어 있다:



[0145]

[0146] 화학식 II-aa의 화합물의 추가의 입체배열에서, 페닐 환은 인접한 탄소 원자 상에 위치한 2개의 R<sup>22</sup>로 치환되고, 2개의 R<sup>22</sup>는 결합하여 -O-CH<sub>2</sub>-O-을 형성하여 부분 구조를 형성한다:



[0147]

[0148] R<sup>13</sup>에 대한 추가의 대표적인 값은 임의로 치환된 피리딜을 포함한다. 전형적으로, 피리딜 모이어티는 치환되지 않거나, 또는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 하이드록시, 아미노로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환된다.

[0149] 화학식 I의 화합물의 전형적인 양태에서,

[0150] R<sup>1</sup>은 NH<sub>2</sub> 또는 NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

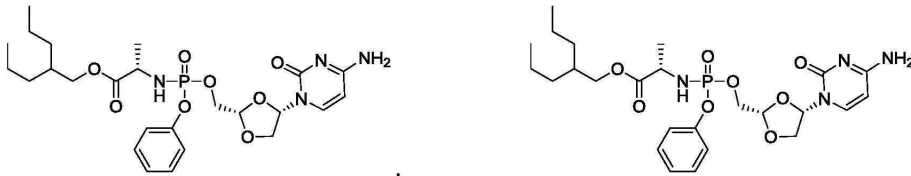
[0151] R<sup>13</sup>은 페닐, 나프틸 또는 인돌릴이며, 이 중 어느 하나는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>사이클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>할로알킬로 임의로 치환되고;

- [0152]  $R^{15'}$ 는 H이고,  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 벤질이고;
- [0153]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_{10}$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬이다.
- [0154] 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 전형적인 양태에서,
- [0155]  $R^1$ 은  $NH_2$  또는  $NHC(=O)C_1$ - $C_6$ 알킬이고;
- [0156]  $R^{13}$ 은 페닐 또는 나프틸이며, 이들 중 어느 하나는 할로,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시,  $C_3$ - $C_6$ 사이클로알킬 또는  $C_1$ - $C_3$ 할로알킬로 임의로 치환되고;
- [0157]  $R^{15'}$ 는 H이고,  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 벤질이고;
- [0158]  $R^{16}$ 은  $C_2$ - $C_{10}$ 알킬 또는  $C_3$ - $C_7$ 사이클로알킬이다.
- [0159] 화학식 I의 화합물의 추가의 전형적인 양태에서,
- [0160]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0161]  $R^2$ 는 H이고;
- [0162]  $R^{13}$ 은 페닐이고;
- [0163]  $R^{15'}$ 는 H이고,  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬이고;
- [0164]  $R^{16}$ 은  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 사이클로헥실이다.
- [0165] 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 추가의 전형적인 양태에서,
- [0166]  $R^1$ 은  $NH_2$ 이고;
- [0167]  $R^2$ 는 H이고;
- [0168]  $R^{13}$ 은 페닐이고;
- [0169]  $R^{15'}$ 는 H이고,  $R^{15}$ 는  $C_1$ - $C_3$ 알킬 또는 벤질이고;
- [0170]  $R^{16}$ 은  $C_3$ - $C_8$ 알킬, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0171] 본 발명의 화합물은 암, 특히 HCC와 같은 간암에 대한 활성을 나타내며, 암을 가진 온혈 동물, 특히 인간의 치료시 약제(medicine)로서 사용될 수 있다. 특히, 상기 화합물은 HCC와 같은 간암 환자의 치료시 약제로 사용될 수 있다.
- [0172] 원하지 않는 부작용, 특히 다른 장기에서의 독성을 피하기 위해, 정상 조직으로의 노출을 감소시키면서 종양 부위에 약물을 전달하는 것이 중요하다. 본 발명의 화합물은 위액에서 안정하지만 간 효소에 의해 쉽게 대사되며, 따라서 이들은 위에서 흡수되어 차폐된(masking) 세포독성제로서 간에 운반될 수 있으며, 여기서, 상기 활성 세포독성 트리포스페이트의 흡수, 대사 및 형성이 발생한다. 따라서, 본 발명은 간에서 주로 흡수되고 처리되어 신체의 다른 기관으로의 노출 및 독성 부작용을 최소화하는 화합물을 제공한다.
- [0173] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니나, 본 발명의 화합물의 항발암성 활성은 신속하게 작용하는 암의 종양형성 세포의 세포 과정에 직접적으로 작용할 수 있지만, 부가적으로 또는 대안적으로 혈관신생의 억제와 같은 종양의 미세환경의 조절을 통해 이들의 효과를 발휘하여 종양에 자양분을 주지 않아 종양 성장을 억제할 수 있다.
- [0174] 본 발명의 화합물은 또한, 2차성 간암, 간 전이, 즉 결장, 폐 또는 유방과 같은 신체의 다른 곳에서 유래하고

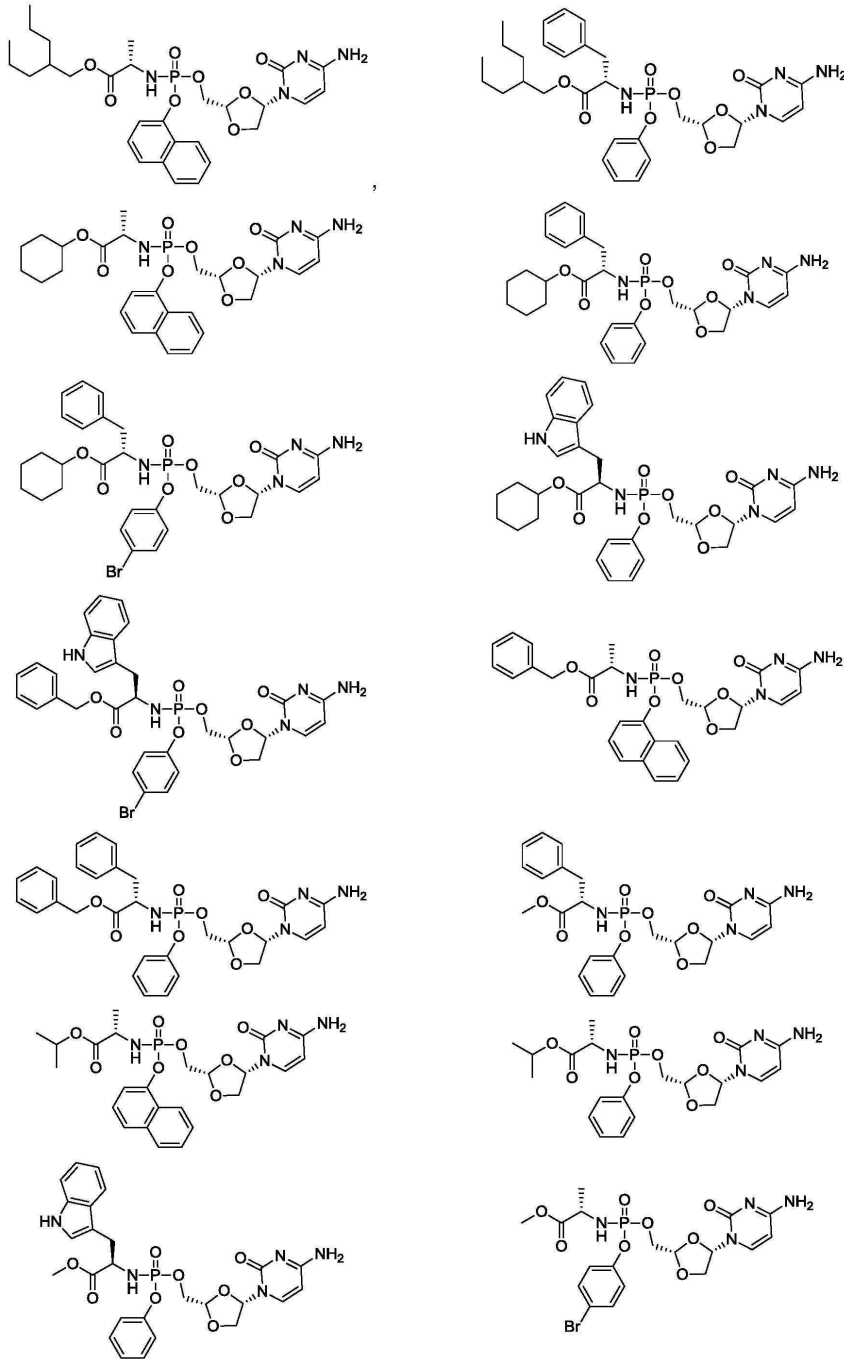
간으로 이동하는 암의 치료에 유용하다.

- [0175] 본 발명은 또한, 암, 특히 HCC와 같은 간암을 가진 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 서브그룹의 투여를 포함한다.
- [0176] 본 발명은 또한, 2차성 간암을 갖는 온혈 동물, 특히 인간의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 서브그룹의 투여를 포함한다.
- [0177] 약제로서의 상기 용도 또는 치료 방법은 암을 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 전신 투여함을 포함한다.
- [0178] 하나의 양상에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 또는 담체와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0179] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 또는 담체와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 암 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0180] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 또는 담체와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 HCC와 같은 간암의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0181] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 또는 담체와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 2차성 간암의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0182] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체를 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물과 긴밀하게 혼합하는 것을 포함하는, 본원에 명시된 바와 같은 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0183] 추가의 양상에서, 본 발명은 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 상기 언급된 치료 또는 억제에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0184] 상기 언급된 약제학적 조성물이 전형적으로 유효량(예를 들면, 인간의 경우)의 화학식 I의 화합물을 함유할 것이지만, 그럼에도 불구하고 치료적 양 이하(sub-therapeutic amount)의 화학식 I의 화합물은 다른 제제와의 병용 또는 다중 투여량으로 사용하고자 할 때 가치가 있을 수 있다.
- [0185] 이러한 맥락에서, 치료학적 유효량은 의도된 결과를 생성하기에 충분한 양이다. 치료학적 유효량은 각 특정 경우의 개별적인 요구에 따라 달라질 것이다. 용량에 영향을 주는 특징은, 예를 들면, 치료될 대상체의 치료될 질환의 중증도, 연령, 체중, 일반적인 건강상태 등이다. 항암 효과와 관련하여 그 효과는 추가의 종양 성장의 억제, 전이의 가능성의 감소 또는 제거, 또는 종양에서의 세포 사멸을 일으켜, 종양을 수축시키거나 환자의 종양이 차도가 있는 후에 종양의 재성장을 방지할 수 있다.
- [0186] 추가의 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0187] 추가의 양상에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0188] 추가의 양상에서, 본 발명은 HCC와 같은 간암의 치료에 사용하기 한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0189] 추가의 양상에서, 본 발명은 2차성 간암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0190] 추가의 양상에서, 본 발명은 다른 항암 약물, 수술, 면역치료법 및/또는 고주파 절제술과 같은 국부 치료법과 같은 하나 이상의 추가의 암 치료(들)와 조합하여 상기 기재된 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0191] 추가의 양태에서, 추가 항암 치료는 방사선치료법이다.
- [0192] 하나의 양태에서, 추가의 항암 치료는 강력한 항종양 활성을 나타내는 하나 이상의 다른 뉴클레오사이드 유사체(들)이다.
- [0193] 하나의 양상에서, 본 발명은 화학치료제, 다중-약물 내성 역전제(multi-drug resistance reversing agent) 및 생물학적 반응 조절제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제(들) 및 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 병용물을 제공한다.
- [0194] 이러한 양상의 하나의 양태에서, 추가의 치료제는 화학치료제이다.

- [0195] 추가의 양상에서, 본 발명은 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0196] 추가의 양상에서, 본 발명은 암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0197] 추가의 양상에서, 본 발명은 HCC와 같은 간암 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0198] 추가의 양상에서, 본 발명은 2차성 간암의 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0199] 추가의 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 인간에게 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.
- [0200] 또 다른 양상에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 인간에게 투여함을 포함하는, HCC와 같은 간암의 치료 방법을 제공한다.
- [0201] 추가의 양상에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 인간에게 투여함을 포함하는, 2차성 간암의 치료 방법을 제공한다.
- [0202] 추가의 양상에서, 본 발명은 다른 항암 약물, 수술, 면역치료법 및/또는 고주파 절제술과 같은 국부 치료법과 같은 추가의 암 치료(들)와 조합하여 상기 기재된 바와 같은 치료 방법을 제공한다.
- [0203] 하나의 양상에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물과 화학치료제, 다중-약물 내성 역전제 및 생물학적 반응 조절제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제(들)을 추가로 포함하는 약제학적 병용물을 투여함을 포함하는, 원발성 또는 2차성 간암의 치료 방법을 제공한다.
- [0204] 이러한 양상의 하나의 양태에서, 추가의 치료제는 화학치료제이다. 하나의 양상에서, 본 발명은 하기된 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0205]



[0206]

[0207]

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 화학식 I의 화합물의 제조에 사용하기 위한 신규한 중간체 및 상기 중간체의 제조에 관한 것이다.

[0208]

용어 '화학식 I의 화합물', "본 발명의 화합물", "본 발명의 화합물" 또는 유사한 용어들이 상기 및 이하에 사용될 때, 모든 가능한 입체화학적 이성체 형태, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 4급 아민 및 금속 착물을 포함하는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 임의의 서브그룹을 포함함을 의미한다.

[0209]

본 발명의 화합물은 투여를 위해 다양한 약제학적 형태로 제형화 될 수 있다. 적절한 조성물로서, 약물의 경구 투여를 위해 일반적으로 사용되는 모든 조성물을 인용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 유효량의 특정 화합물, 활성 성분으로서 임의로 추가의 염 형태 또는 용매화물을 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀한 혼합으로 배합하며, 담체는 투여에 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 단일 용량 형태로 바람직하다. 예를 들면, 조성물을 경구 투여 형태로 제조할 때, 통상적인 약제학적 매질 중 어느 하나가 사용될 수 있는데, 예를 들면, 현탁제, 시럽제, 엘릭서제, 유제 및 용제과 같은 경구용 액체 제제의 경우, 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알콜 등; 또

는 산제, 환제, 캡슐제 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 담체가 있다. 투여가 용이하기 때문에, 정제 및 캡슐제가 가장 유리한 경구 용량 단위 형태를 나타내며, 이 경우 고체 약제학적 담체가 명백하게 사용된다. 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태의 제제도 포함된다.

- [0210] 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 단위 용량 형태로 상기 언급된 약제학적 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 단위 용량 형태는, 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 나타내며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 단위 용량 형태의 예는 정제(할선 정제 또는 코팅 정제 포함), 캡슐제, 환제, 분말 팩, 웨이퍼 등 및 이들의 분리된 복합물(segregated multiples)이다.
- [0211] 일반적으로, 암-유효 1일 양이 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 700mg, 또는 약 0.5 내지 약 400mg, 또는 약 1 내지 약 250mg, 또는 약 2 내지 약 200mg, 또는 약 10 내지 약 150mg일 수 있는 것으로 고려된다. 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위 용량으로 필요한 용량을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 하위-용량은, 단위 용량 형태당 활성 성분을, 예를 들면, 약 1 내지 약 5000mg, 또는 약 50 내지 약 3000mg, 또는 약 100 내지 약 1000mg, 또는 약 200 내지 약 600mg, 또는 약 100 내지 약 400mg 함유하는 단위 용량 형태로서 제형화될 수 있다.
- [0212] 본 발명의 화합물은 단독으로 항암 효과를 나타낼 수 있고/있거나 또 다른 항암제가 항암 효과를 나타내는 능력을 향상시킬 수 있다.
- [0213] 본 발명의 화합물은 정의된 입체이성체로서 나타낸다. 이러한 화합물의 절대 입체배열은, 예를 들면, X선 회절 또는 NMR과 같은 당업계에 공지된 방법 및/또는 공지된 입체화학의 개시 물질로부터의 암시를 사용하여 결정될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 바람직하게는, 지시된 입체이성체의 실질적으로 입체이성체적으로 순수한 제제를 포함할 것이다.
- [0214] 본원에 언급된 화합물 및 중간체의 순수한 입체이성체 형태는 상기 화합물 또는 중간체의 동일한 기본 분자 구조의 다른 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태가 실질적으로 없는 이성체로 정의된다. 특히, 용어 "입체이성체적으로 순수한"은 적어도 80%의 입체이성체 과량(즉, 하나의 이성체 최소 90% 및 다른 가능한 이성체 최대 10%) 내지 100%의 입체이성체 과량(즉, 하나의 이성체 100% 및 다른 이성체 없음)을 갖는 화합물 또는 중간체, 보다 특히, 90% 내지 100%의 입체이성체 과량을 갖는 화합물 또는 중간체, 심지어 더욱 특히 94% 내지 100%의 입체이성체 과량을 갖는 화합물 또는 중간체 및 가장 특히 97% 내지 100%의 입체이성체 과량을 갖는 화합물 또는 중간체를 나타낸다. "에난티오머적으로 순수한" 및 "부분입체이성체적으로 순수한"이라는 용어들은 유사한 방식으로 이해되어야 하지만, 당해 혼합물의 에난티오머 과량 및 부분입체이성체 과량을 각각 유념한다.
- [0215] 본 발명의 화합물 및 중간체의 순수한 입체이성체 형태는 당업계에 공지된 절차의 적용에 의해 획득될 수 있다. 예를 들면, 에난티오머는 광학 활성 산 또는 염기와의 부분입체이성체 염의 선택적 결정화에 의해 서로 분리될 수 있다. 이의 예는 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르설피론산이다. 또는, 에난티오머는 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피 기술에 의해 분리될 수 있다. 상기 순수한 입체화학적 이성체 형태는 반응이 입체특이적으로 발생한다면 적절한 출발 물질의 상응하는 순수한 입체화학적 이성체 형태로부터 유도될 수 있다.
- [0216] 바람직하게는, 특정 입체이성체가 요구되는 경우, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성된다. 이들 방법들은 유리하게는 에난티오머적으로 순수한 출발 물질을 사용할 것이다.
- [0217] 본 발명의 화합물의 부분입체이성체 라세미체는 통상적인 방법에 의해 개별적으로 획득될 수 있다. 유리하게 사용될 수 있는 적절한 물리적 분리 방법들은, 예를 들면, 선택적 결정화 및 크로마토그래피, 예를 들면, 컬럼 크로마토그래피이다.
- [0218] 인 원자가 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 인 원자는 키랄 중심을 나타낼 수 있다. 이 중심의 키랄성은 칸-인골드-프리로그 우선 순위 규칙(Cahn-Ingold-Prelog priority rules)에 따라 "R" 또는 "S"로 지정된다. 키랄성이 지시되지 않은 경우, R- 및 S-이성체 둘 다 뿐만 아니라 이 둘의 혼합물, 즉 부분입체이성체 혼합물이 포함되는 것을 의미하는 것으로 고려된다.
- [0219] 본 발명의 바람직한 양태에서, 인 원자에서 S-입체배열을 갖는 입체이성체가 포함된다. 이들 입체이성체는 S<sub>p</sub>로 지정된다.

- [0220] 본 발명의 다른 양태에서, 인 원자에서 R-입체배열을 갖는 입체이성체가 포함된다. 이들 입체이성체는 R<sub>p</sub>로 지정된다.
- [0221] 본 발명의 다른 양태에서, 부분입체이성체 혼합물, 즉 인 원자에서 R- 또는 S-입체배열을 갖는 화합물의 혼합물이 포함된다.
- [0222] 본 발명은 또한, 하나 이상의 원자가 그 원자의 동위원소, 즉 자연에서 전형적으로 발견되는 원자와 동일한 원자 수를 갖지만 다른 원자 질량을 갖는 원자로 대체된다. 화학식 I의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 <sup>2</sup>H 및 <sup>3</sup>H(또한 각각 중수소에 대해 D로 표시되고 삼중수소에 대해 T로 표시됨)와 같은 수소의 동위원소, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C와 같은 탄소, <sup>13</sup>N 및 <sup>15</sup>N과 같은 질소, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O 및 <sup>18</sup>O와 같은 산소, <sup>31</sup>P 및 <sup>32</sup>P와 같은 인, <sup>35</sup>S와 같은 황, <sup>18</sup>F와 같은 불소, <sup>36</sup>Cl과 같은 염소, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br 및 <sup>82</sup>Br과 같은 브롬 및 <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I 및 <sup>131</sup>I와 같은 요오드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 동위원소-표지된 화합물에 포함된 동위원소의 선택은 그 화합물의 특정 용도에 좌우될 것이다. 예를 들면, 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 위해, <sup>3</sup>H 또는 <sup>14</sup>C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사성 영상(radio-imaging) 적용분야, 예를 들면, 양전자 방출 단층촬영술(PET)의 경우, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>13</sup>N 또는 <sup>15</sup>O와 같은 양전자 방출 동위원소가 유용할 것이다. 중수소, 즉 <sup>2</sup>H와 같은 더 무거운 동위원소의 혼입은 보다 큰 대사 안정성을 화학식 I의 화합물에 제공할 수 있어서, 예를 들면, 화합물의 생체내 반감기 증가 또는 감소된 용량 요구를 초래할 수 있다.
- [0223] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 상응하는 비-동위원소-표지된 시약 또는 출발 물질 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약 또는 출발 물질을 사용함으로써 하기의 반응식 및/또는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 통상적인 기술들에 의해 제조될 수 있다.
- [0224] 약제학적으로 허용되는 부가염은 화학식 I의 화합물의 치료학적으로 활성인 산 및 염기 부가염 형태를 포함한다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 서브그룹의 유리, 즉 비-염 형태가 관심이 있다.
- [0225] 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 염기 형태를 이러한 적절한 산으로 처리함에 의해 편리하게 수득할 수 있다. 적절한 산은, 예를 들면, 무기산, 예를 들면, 할로젠화수소산, 예를 들면, 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 산; 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디산), 말론산, 석신산(즉, 부탄디산), 말레산, 푸마르산, 말산(즉, 하이드록시부탄디산), 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산 등의 산을 포함한다. 반대로 상기 염 형태는 적절한 염기로 처리하여 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.
- [0226] 산성 양성자를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 적절한 유기 및 무기 염기로 처리함에 의해 이들의 비독성 금속 또는 아민 부가염 형태로 전환될 수 있다. 적절한 염기 염 형태는, 예를 들면, 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 리튬 염, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 칼슘 염 등, 유기 염기와 염, 예를 들면, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 염, 및 예를 들면, 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다.
- [0227] 화학식 I의 화합물의 일부는 또한 이들의 토토머 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면, 아마이드 그룹의 토토머 형태(-C(=O)-NH-)는 이미노알콜(-C(OH)=N-)이며, 방향족 특성을 갖는 환에서 안정화될 수 있다. 이러한 형태는 본원에 나타난 구조식에 명시적으로 나타내지는 않았지만, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0228] 요약서, 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 본원에 사용된 용어 및 표현은 달리 나타내지 않는 한 아래에 정의된 바와 같이 해석될 것이다. 각 용어의 의미는 각 경우마다 독립적이다. 이러한 정의는 달리 나타내지 않는 한 용어가 그 자체로 사용되는지 또는 다른 용어들과 함께 사용되는지에 무관하게 적용된다. 명시적으로 정의되지 않은 본원에서 사용된 용어 또는 표현은 당업계에 사용되는 통상적 의미를 갖는 것으로 해석될 것이다. 화학적 명칭, 일반 명칭 및 화학 구조는 동일한 구조를 설명하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 화학적 화합물이 화학 구조와 화학적 명칭 둘 다를 사용하여 언급되고 구조와 명칭 사이에 모호성이 존재하는 경우, 구조가 우선하다.
- [0229] 그 자체로 "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬" 또는 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>할로알킬, C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬카보닐, C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬아민 등과 같은 복합 표현은 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내는데, 예를 들면, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬은 1 내지 4개

의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬은 펜틸 및 헥실의 모든 직쇄 및 분지쇄 이성체를 포함하는 상응하는 의미를 갖는다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 포함하는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이며, 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, t-부틸, n-부틸 및 이소부틸과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다. 메틸 및 이소프로필이 전형적으로 바람직하다. 알킬 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -NH(알킬)<sub>2</sub>, -NH(사이클로알킬), -O-C(=O)-알킬, -O-C(=O)-아릴, -O-C(=O)-사이클로알킬, -C(=O)OH 및 -C(=O)OH-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 달리 나타내지 않는 한, 알킬 그룹이 치환되지 않는 것이 일반적으로 바람직하다.

[0230] "C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내며, 예를 들면, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 라디칼을 의미하고; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 라디칼을 의미한다. 비제한적인 알케닐 그룹은 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐 및 헥세닐을 포함한다. 알케닐 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, -NH(사이클로알킬), -O-C(=O)-알킬, -O-C(=O)-아릴, -O-C(=O)-사이클로알킬, -C(=O)OH 및 -C(=O)O-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 달리 나타내지 않는 한, 알케닐 그룹이 치환되지 않는 것이 일반적으로 바람직하다.

[0231] "C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내며, 예를 들면, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 라디칼을 의미하고; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 라디칼을 의미한다. 비제한적인 알키닐 그룹은 에티닐, 프로피닐, 2-부티닐 및 3-메틸부티닐 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다. 알키닐 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, -NH(사이클로알킬), -O-C(=O)-알킬, -O-C(=O)-아릴, -O-C(=O)-사이클로알킬, -C(=O)OH 및 -C(=O)O-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 달리 나타내지 않는 한, 알키닐 그룹이 치환되지 않는 것이 일반적으로 바람직하다.

[0232] 본원에서 사용된 용어 "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>할로알킬"은 적어도 하나의 C 원자가 할로젠(예를 들면, C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>할로알킬 그룹은 1 내지 3개의 할로젠 원자를 함유할 수 있다), 바람직하게는 클로로 또는 플루오로로 치환되는 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬을 나타낸다. 전형적인 할로알킬 그룹은 할로가 적합하게는 플루오로를 나타내는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>할로알킬이다. 예시적인 할로 알킬 그룹은 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리 플루오로메틸을 포함한다.

[0233] 본원에 사용된 용어 "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>하이드록시알킬"은 적어도 하나의 C 원자가 하나의 하이드록시 그룹으로 치환되는 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬을 나타낸다. 전형적인 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>하이드록시알킬 그룹은 하나의 C 원자가 하나의 하이드록시 그룹으로 치환되는 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬이다. 예시적인 하이드록시알킬 그룹은 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸을 포함한다.

[0234] 본원에 사용된 용어 "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>아미노알킬"은 적어도 하나의 C 원자가 하나의 아미노 그룹으로 치환되는 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬을 나타낸다. 전형적인 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>아미노알킬 그룹은 하나의 C 원자가 하나의 아미노 그룹으로 치환되는 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬이다. 예시적인 아미노알킬 그룹은 아미노메틸 및 아미노에틸을 포함한다.

[0235] 본원에 사용된 용어 "C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬렌"은 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 2가 알킬 라디칼을 나타낸다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬렌 라디칼은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌이다. 알킬렌 그룹의 비제한적인 예는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- 및 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-를 포함한다.

[0236] 용어 "Me"는 메틸을 의미하고, "MeO"는 메톡시를 의미한다.

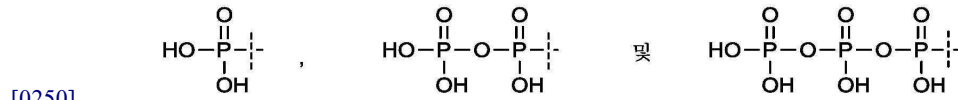
- [0237] 용어 " $C_m-C_n$ 알킬카보닐"은  $C_m-C_n$ 알킬 모이어티가 상기 정의된 바와 같은 화학식  $C_m-C_n$ 알킬-C(=O)-의 라디칼을 나타낸다. 전형적으로, " $C_m-C_n$ 알킬카보닐"은  $C_1-C_6$ 알킬-C(=O)-이다. " $C_m-C_n$ 알콕시"는  $C_m-C_n$ 알킬이 상기 정의된 바와 같은 라디칼  $C_m-C_n$ 알킬-O-를 나타낸다. 특히 중요한 것은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, t-부톡시, n-부톡시 및 이소부톡시를 포함하는  $C_1-C_4$ 알콕시이다. 메톡시 및 이소프로폭시가 전형적으로 바람직하다.  $C_1-C_6$ 알콕시는 펜톡시 및 헥소시의 모든 직쇄 및 분지쇄 이성체를 포함하도록 확장된 상응하는 의미를 갖는다.
- [0238] 용어 " $C_m-C_n$ 알콕시카보닐"는  $C_m-C_n$ 알콕시 모이어티가 상기 정의된 바와 같은 화학식  $C_m-C_n$ 알콕시-C(=O)-의 라디칼을 나타낸다. 전형적으로, " $C_m-C_n$ 알콕시카보닐"은  $C_1-C_6$ 알콕시-C(=O)-이다.
- [0239] 용어 "아미노"는 라디칼  $-NH_2$ 를 나타낸다.
- [0240] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도와 같은 할로겐 라디칼을 나타낸다. 전형적으로, 할로 그룹은 플루오로 또는 클로로이다.
- [0241] 용어 "아릴"은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸 그룹을 의미한다.
- [0242] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 포화 모노사이클릭 3 내지 7원의 환을 나타낸다. 하나의 양태에서, 안정한 포화 모노사이클릭 3 내지 7원의 환은 O, S 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 제2 양태에서, 안정한 포화 모노사이클릭 3 내지 7원의 환은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 함유한다. 제3 양태에서, 안정한 포화 모노사이클릭 3 내지 7원의 환은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 3개의 헤테로원자를 함유한다. N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 포화 모노사이클릭 3 내지 7원의 환은 전형적으로 5 또는 6원의 환과 같은 5 내지 7원의 환일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (알킬),  $-N$ (알킬)<sub>2</sub>,  $-NH$ (사이클로알킬),  $-O-C(=O)$ -알킬,  $-O-C(=O)$ -아릴,  $-O-C(=O)$ -사이클로알킬,  $-C(=O)OH$  및  $-C(=O)O$ -알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 그룹이 치환되지 않는 것이 일반적으로 바람직하다.
- [0243] 용어 "헤테로아릴"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 모노 또는 바이사이클릭 방향족 환 시스템을 나타내고, 각각의 환은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 본 발명의 하나의 양태에서, 안정한 모노 또는 바이사이클릭 방향족 환 시스템은 O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하며, 각각의 환은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 본 발명의 제2 양태에서, 안정한 모노 또는 바이사이클릭 방향족 환 시스템은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 2개의 헤테로원자를 함유하며, 각각의 환은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 제3 양태에서, 안정한 모노 또는 바이사이클릭 방향족 환 시스템은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 3개의 헤테로원자를 함유하며, 각각의 환은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 제4 양태에서, 안정한 모노 또는 바이사이클릭 방향족 환 시스템은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 4개의 헤테로원자를 함유하며, 각각의 환은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다.
- [0244] 헤테로아릴의 하나의 양태는 플라본을 포함한다.
- [0245] 용어 " $C_3-C_n$ 사이클로알킬"은 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 사이클릭 1가 알킬 라디칼을 나타내며, 예를 들면,  $C_3-C_7$ 사이클로알킬은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클릭 1가 알킬 라디칼을 의미한다. 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 사이클로알킬 라디칼은  $C_3-C_4$ 알킬, 즉 사이클로프로필 및 사이클로부틸이다. 사이클로알킬 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (알킬),  $-N$ (알킬)<sub>2</sub>,  $-NH$ (사이클로알킬),  $-O-C(=O)$ -알킬,  $-O-C(=O)$ -아릴,  $-O-C(=O)$ -사이클로알킬,  $-C(=O)OH$  및  $-C(=O)O$ -알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 달리 나타내지 않는 한, 사이클로알킬 그룹이 치환되지 않는 것이 일반적으로 바람직하다.
- [0246] 용어 "아미노 $C_m-C_n$ 알킬"은 아미노 그룹으로 치환된 상기 정의된 바와 같은  $C_m-C_n$ 알킬 라디칼, 즉 알킬 모이어티의

하나의 수소 원자가 NH<sub>2</sub>-그룹으로 대체되는 것을 의미한다. 전형적으로, "아미노C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬"은 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.

[0247] 용어 "아미노C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬카보닐"은 알킬 모이어티의 하나의 수소 원자가 NH<sub>2</sub>-그룹으로 대체되는, 상기 정의된 바와 같은 C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬카보닐 라디칼을 나타낸다. 전형적으로, "아미노C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬카보닐"은 아미노C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬카보닐이다. 아미노C<sub>m</sub>-C<sub>n</sub>알킬카보닐의 예로는 글리실: C(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 알라닐: C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, 발리닐: C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 류시닐: C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, 이소류시닐: C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 및 노르류시닐: C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이 정의는 자연적으로 발생하는 아미노산에만 제한되지는 않는다.

[0248] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "(=O)"는 탄소 원자에 부착되는 경우 카보닐 모이어티를 형성한다. 이 원자의 원자가가 허용되는 경우 원자는 옥소 그룹만을 가질 수 있음에 유의해야 한다.

[0249] 용어 "모노포스페이트, 디포스페이트 및 트리포스페이트 에스테르"는 하기 그룹을 나타낸다:



[0251] 본원에서 사용된 바와 같이, 정의에 사용된 임의의 분자 모이어티 상의 라디칼 위치는 화학적으로 안정한 한 이러한 모이어티의 어디에도 있을 수 있다. 임의의 변수가 임의의 모이어티에 1회 이상 나타나는 경우, 각각의 정의는 독립적이다.

[0252] 용어 "용매화물"은 화학식 I의 화합물 및 이의 염이 형성할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용되는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물은, 예를 들면, 수화물, 알콜레이트, 예를 들면, 에탄올레이트, 프로판올레이트 등, 특히 수화물이다.

[0253] 본원에 사용된 용어 "프로드럭"은 대상체에 투여시에 대사 및/또는 화학적 공정에 의해 생체 내에서 쉽게 전환되어 활성 화합물을 생성하는 약물 전구체인 화합물을 나타낸다.

[0254] 본원에 사용된 "간 표적화된 프로드럭"이란 표현은 간에서 주로 활성 종으로 대사되는 프로드럭을 나타낸다.

[0255] 본원에 사용되는 "간암"이란 표현은 원발성 및 2차성 간암 둘 다, 즉 간에서 기원하는 암 및 다른 기관에서 암으로부터의 간 전이 각각을 포함하는 것을 의미한다.

[0256] 관련 용어들은 상기 제공된 정의 및 기술 분야에서의 일반적인 사용에 따라 해석되어야 한다.

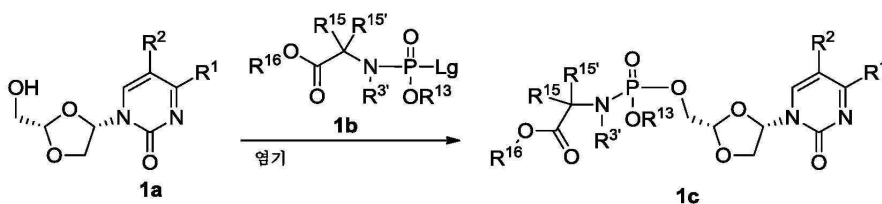
[0257] 일반적으로, 이러한 적용에 사용되는 화합물의 명칭은 ChemDraw Ultra 12.0을 사용하여 생성된다. 또한, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학이, 예를 들면, 굽은선 또는 점선으로 표시되지 않는 경우, 구조 또는 그 구조의 부분은 이의 모든 입체이성체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0258] 일반적인 합성 방법들

[0259] 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 아래에 도시되고 기술된 예시적인 합성 도식에 묘사된 바와 같은 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 사용된 출발 물질 및 시약은 상업적 공급자로부터 입수가능하거나 당업자에게 익히 공지된 방법들을 사용하여 참고 문헌에 기재된 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0260] 반응식 1은 화학식 I의 화합물에 대한 일반적인 경로를 예시한다.

[0261] 반응식 1



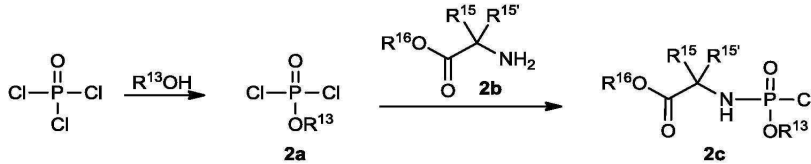
Lg는 이탈 그룹, 예를 들면, 할로 또는 펜타플루오로페닐이다.

[0262]

[0263] 상기 기재된 바와 같이 제조된 시판중인 트록사시타빈 유도체(1a)를 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르 또는 THF, 또는 할로겐화된 탄화수소, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서 N-메틸이미다졸(NMI) 또는 3급 부틸마그네슘 클로라이드 등의 그리냐르(Grignard) 시약과 같은 염기의 존재하에, Lg가 적합한 이탈 그룹, 예를 들면, 클로라이드와 같은 할로겐, 또는 펜타클로로페놀, p-니트로페놀, 펜타플루오로페놀 등과 같은 활성화된 페놀인 바람직한 포스포르아미데이트 시약(1b)과 축합하여 포스포르아미데이트 유도체(1c)를 제조한다.

[0264] Lg가 클로로인 상기 반응식에 사용된 포스포르아미데이트 시약(1b), 즉 포스포르아미도클로리데이트는 반응식 2에 예시된 바와 같이 옥시염화인(POCl<sub>3</sub>)으로부터 출발하는 2단계 반응으로 제조될 수 있다.

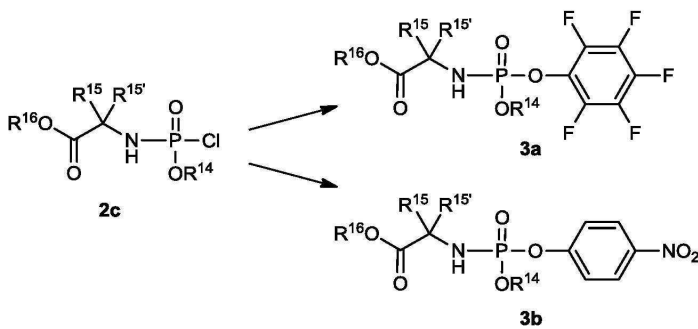
[0265] 반응식 2



[0266] POCl<sub>3</sub>을 Et<sub>2</sub>O와 같은 불활성 용매 중에서 원하는 알코올 R<sup>13</sup>OH와 축합시켜 알콕시 또는 아릴옥시 포스포로디클로리데이트(2a)를 제공한다. 아미노산 유도체(2b)와의 후속 반응은 R<sup>3'</sup>가 H인 포스포르아미도클로리데이트(2c)를 제공한다.

[0268] 원하는 경우, 수득된 포스포르아미도클로리데이트(2c)는 이탈 그룹으로서 활성화된 페놀, 예를 들면, 펜타플루오로페놀 또는 반응식 3에 일반적으로 예시된 p-NO<sub>2</sub>-페놀을 갖는 상응하는 인산화제로 전환시킬 수 있다.

[0269] 반응식 3



[0270] 이 전환은 클로로 유도체(2c)를 트리에틸아민 또는 유사물과 같은 염기의 존재하에 원하는 활성화된 페놀과 반응시켜 인산화제(3a) 및 (3b)를 제공함으로써 편리하게 수행된다.

[0272] 상기 반응식에 사용된 다양한 보호 그룹(PG)의 사용은 당업자에게 공지되어 있으며, 이들의 유용성 및 추가의 대안은, 예를 들면, 문헌[참조: Greene T.W., Wuts P.G.M. Protective groups in organic synthesis, 2nd ed. New York: Wiley; 1995]에 광범위하게 기재되어 있다.

[0273] 본원에 사용된 용어 "N-보호 그룹" 또는 "N-보호된"은 아미노산 또는 펩타이드의 N-말단을 보호하거나, 아미노 그룹을 합성 과정 동안에 바람직하지 않은 반응으로부터 보호하기 위해 의도된 그룹을 나타낸다. 통상적으로 사용되는 N-보호 그룹은 그린(Greene)의 문헌에 개시되어 있다. N-보호 그룹은 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등과 같은 아실 그룹; 벤젠설포닐, p-톨루엔설포닐 등과 같은 설포닐 그룹; 벤질옥시카보닐, p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-바이페닐)-1-메틸에톡시카보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, t-부톡시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보

닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 페녹시카보닐, 4-니트로페녹시카보닐, 플루오레닐-9-메톡시카보닐, 사이클로펜틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 페닐티오카보닐 등과 같은 카바메이트 형성 그룹; 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등과 같은 알킬 그룹; 및 트리메틸실릴 등과 같은 실릴 그룹을 포함한다. 유리한 N-보호 그룹은 포밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐설폰, 벤질(Bz), t-부톡시카보닐(BOC) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)을 포함한다.

[0274] 하이드록시 및/또는 카복시 보호 그룹은 또한 위의 그린(Greene)의 문헌에 광범위하게 검토되어 있으며, 메틸과 같은 에테르, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 벤질옥시메틸, t-부톡시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 등과 같은 치환된 메틸 에테르, 트리메틸실릴(TMS), t-부틸디메틸실릴(TBDMS), 트리벤질실릴, 트리페닐실릴, t-부틸디페닐실릴, 트라이소프로필 실릴 등과 같은 실릴 에테르, 1-에톡시메틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, t-부틸, 알릴, 벤질, p-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸 등과 같은 치환된 에틸 에테르, 트리틸, 및 픽실(9-하이드록시-9-페닐크산텐 유도체, 특히 클로라이드)과 같은 아르알킬 그룹을 포함한다. 에스테르 하이드록시 보호 그룹은 포르메이트, 벤질포르메이트, 클로로아세테이트, 메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 메시토에이트, 벤조에이트 등과 같은 에스테르를 포함한다. 카보네이트 하이드록시 보호 그룹은 메틸 비닐, 알릴, 신나밀, 벤질 등을 포함한다.

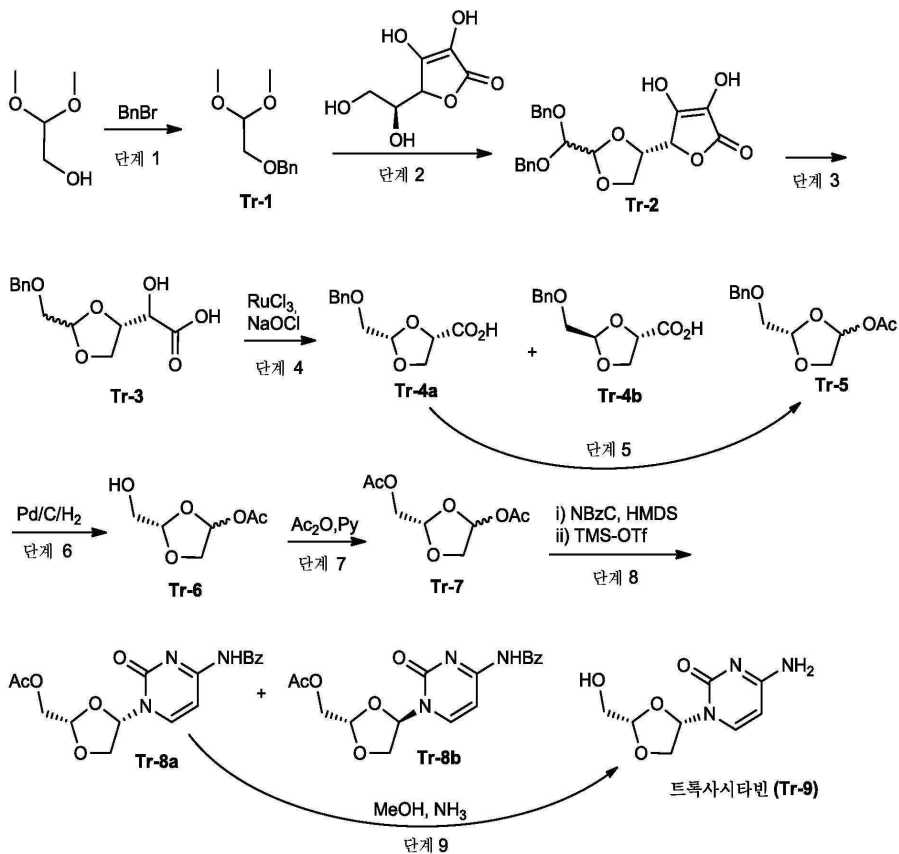
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0275] 따라서, 본 발명의 다양한 양태 및 중간체가 지금부터 하기 실시예에 의해 예시될 것이다. 실시예는 본 발명을 단지 추가로 설명하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 결코 제한하지 않는다. 화합물 명칭은 캄드로 울트라 소프트웨어(ChemDraw Ultra software), 캄브릿지소프트(Cambridgesoft), 버전 12.0.2에 의해 생성되었다.

[0276] 상기 정의 이외에, 다음의 약어들이 상기 합성 반응식 및 하기 실시예에서 사용된다. 본원에 사용된 약어가 정의되지 않은 경우, 이는 일반적으로 받아들여지는 의미를 갖는다.

- [0277] Bn            벤질
- [0278] BOP-C1      비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드
- [0279] DCC            디사이클로헥실카보디이미드
- [0280] DCM            디클로로메탄
- [0281] DIEA          디이소프로필에틸아민
- [0282] DMAP          4-디메틸아미노피리딘
- [0283] DMF            N,N-디메틸포름아미드
- [0284] EtOAc         에틸 아세테이트
- [0285] Et<sub>3</sub>N          트리에틸아민
- [0286] EtOH          에탄올
- [0287] Et<sub>2</sub>O          디에틸 에테르
- [0288] LC            액체 크로마토그래피
- [0289] HOAc         아세트산
- [0290] HPLC         고성능 액체 크로마토그래피
- [0291] MeCN         아세토니트릴
- [0292] MeOH         메탄올
- [0293] NT            3-니트로-1,2,4-트리아졸
- [0294] on            밤새
- [0295] Pg            보호 그룹

- [0296] Ph 페닐
- [0297] rt 실온
- [0298] TEST 비스(트리에톡시실릴)프로필-테트라설파이드
- [0299] THF 테트라하이드로푸란
- [0300] TFA 트리플루오로아세트산
- [0301] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물
- [0302] TIPS 트라이소프로필실릴
- [0303] 트록사시타빈의 제조



- [0304]
- [0305] 단계 1) ((2,2-디메톡시에톡시)메틸)벤젠(Tr-1)

[0306] DMF(200mL) 중의 2,2-디메톡시에탄올(50g, 0.471mol), 벤질 브로마이드(56.03mL, 0.471mol) 및 NaOH(20.7g, 0.518mol)의 교반된 용액에 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 포화 염화나트륨 용액(500mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM(1L)으로 추출하고, 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시키고, 수득된 조약한 생성물을 헥산 중의 4 내지 6% EtOAc로서 60 내지 120 실리카 상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(60g, 60%)을 액체로서 수득하였다.

- [0307] 단계 2) (5S)-5-((4S)-2-((벤질옥시)메틸)-1,3-디옥솔란-4-일)-3,4-디하이드록시푸란-2(5H)-온(Tr-2)

[0308] 무수 아세트니트릴(898mL) 중의 화합물 Tr-1(60g, 0.306mol)의 용액에 L-아스코르브산(44.9g, 0.255mol)을 첨가하고 이어서 pTSA 일산화물(15.5g, 0.076mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 아세트니트릴 용적의 절반을 증류 제거하고, 이 공정을 2회 반복하였다. 용매를 완전히 제거하고 표제 화합물을 입체이성체의 혼합물로서 수득하였다(91g). 생성물을 추가의 정제 없이 직접 다음 단계에 취하였다.

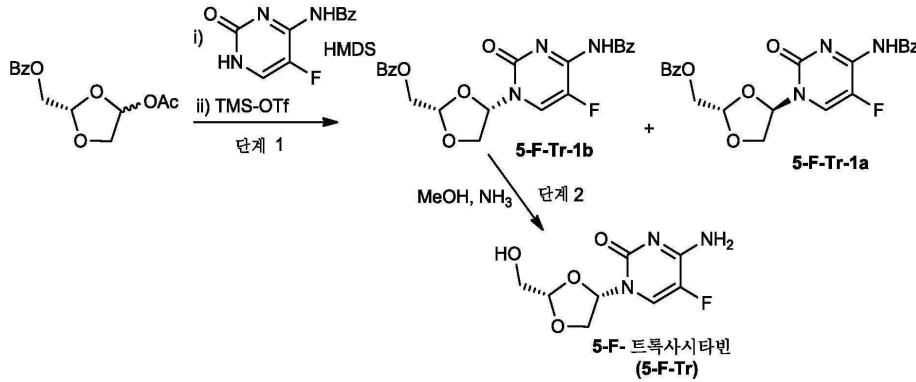
- [0309] 단계 3) (2R)-2-((4S)-2-((벤질옥시)메틸)-1,3-디옥솔란-4-일)-2-하이드록시아세트산(Tr-3)

- [0310] 실온에서 H<sub>2</sub>O(509mL) 중의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(86.3g, 0.625mol)의 교반된 용액에 화합물 Tr-2(91.7g, 0.297mol)를 첨가하였다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(80mL, 0.71mol, 30% v/v)를 서서히 첨가하고 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, EtOH(100mL)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 30분 동안 가열한 다음, 여과하였다. EtOH(100mL)를 수득된 고체 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 환류하에 가열하였다(2회). 수득된 여액을 진공하에 농축시켜 표제 화합물(90g)을 고체로서 제공하였다.
- [0311] 단계 4) (2S,4S)-2-((벤질옥시)메틸)-1,3-디옥솔란-4-카복실산(Tr-4a) & (2R,4S)-2-((벤질옥시)메틸)-1,3-디옥솔란-4-카복실산(Tr-4b)
- [0312] 물(ml pH=8 실온) 중의 화합물 Tr-3(90g, 0.294mol) 및 RuCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O(1.22g, 0.0058mol)의 격렬하게 교반된 용액에 차아염소산나트륨(650ml, 0.881mol, 물 중 9 내지 10%)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 1M NaOH 용액을 첨가하여 pH를 8로 유지하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 35℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후에(TLC), pH 6.5에 도달할 때까지 1.5N HCl을 0℃에서 반응 혼합물에 첨가한 다음, EtOAc(1L)를 첨가하였다. 유기 상을 염수(2×100mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 석유 에테르 중에서 20% EtOAc로서 230 내지 400 실리카 상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 4a + 4b를 이성체의 혼합물로서 제공하였다. 이후, 용출액으로서 DCM 중의 0.9% MeOH 및 0.1% AcOH를 사용하여 실리카 230 내지 400 상에서 컬럼 크로마토그래피로 이성체를 분리하여 2R 이성체(20g, 28%)를 제공하였다.
- [0313] 단계 5) (2S)-2-((벤질옥시)메틸)-1,3-디옥솔란-4-일 아세테이트(Tr-5)
- [0314] \*아세트니트릴(660mL) 중의 화합물 Tr-4a(33g, 0.138mol)의 용액에 피리딘 (13.2ml) 및 아세트산납(79.8g, 0.180mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(500mL)에 넣고, 물(100mL)로 세척하고, 포화 염화나트륨 용액(100mL)으로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후에, 조악한 생성물을 12 내지 15% EtOAc/석유 에테르 구배로서 60 내지 120 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(16g, 47%)을 액체로서 제공하였다.
- [0315] 단계 6) (2S)-2-(하이드록시메틸)-1,3-디옥솔란-4-일 아세테이트(Tr-6)
- [0316] 무수 메탄올(160mL) 중의 화합물 Tr-5(16g)의 교반된 용액에 Pd/C(3.2g, 20% w/w)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 수소화시켰다. 반응의 완료 후에(TLC), 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 수득된 조악한 표제 화합물(10g, 97%)을 다음 단계에 직접 취하였다.
- [0317] 단계 7) ((2S)-4-아세톡시-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 아세테이트(Tr-7)
- [0318] 피리딘(107ml) 중의 화합물 Tr-6(5.74 g, 0.0354mol)의 교반된 용액에 0℃에서 아세트산 무수물(8.22ml, 0.080mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 반응 혼합물을 묽은 HCl(10mL)로 켄칭시키고, EtOAc(100mL)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 10 내지 15% EtOAc/석유 에테르의 구배로 용출되는 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.97g, 68%)을 액체로서 제공하였다.
- [0319] 단계 8) ((2S,4S)-4-(4-(벤질아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 아세테이트(Tr-8a)
- [0320] N-벤조일시토신(12.1g, 56.3mmol), 황산암모늄(촉매량) 및 헥사메틸디실라 잔(HMDS)(67.4ml, 418mmol)의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. HMDS를 감압하에 40℃에서 제거하고, 잔류물을 무수 1,2-디클로로에탄(57ml)에 넣고 무수 1,2-디클로로에탄(57ml) 중의 화합물 Tr-7(5.7g, 27.9mmol)의 용액의 첨가에 이어서 TMSOTf(10.2ml, 45.7mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 EtOAc(200mL)에 넣고, 물(50mL)로 세척하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 감압하에 용매를 제거한 후에, 조악한 생성물을 10 내지 15% EtOAc/석유 에테르의 구배를 사용하여 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아노머의 혼합물을 수득하고 이를 SFC 정제에 의해 추가로 분리하여 표제 화합물(3g, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0321] 단계 9) 4-아미노-1-((2S,4S)-2-(하이드록시메틸)-1,3-디옥솔란-4-일)피리미딘-2(1H)-온(Tr-9)

[0322] 화합물 TR-8A(3g), 포화 메탄올성 암모니아 용액(180ml)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 용매를 감압하에 제거하고, 조약한 생성물을 DCM 중의 10 내지 13% MeOH의 구배를 사용하여 용출되는 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.5g, 85%)을 고체로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz DMSO-d<sub>6</sub> δ: 3.63-3.65 (2H), 4.04-4.07 (2H), 4.92-4.94 (1H), 5.18-5.21 (1H), 5.72-5.74 (1H), 6.16-6.18 (1H), 7.14 (1H), 7.26 (1H), 7.80-7.82 (1H).

[0324] 5-F-트록사시타빈의 제조



[0325]

[0326] 단계 1) ((2S,4R)-4-(4-벤즈아미도-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 벤조에이트 (5-F-Tr-1a) & ((2S,4S)-4-(4-벤즈아미도-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 벤조에이트(5-F-Tr-1b)

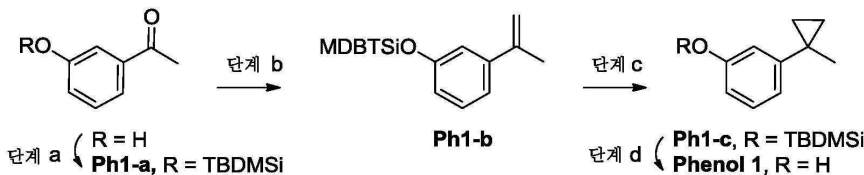
[0327] 5-플루오로 벤조일 시토신(9.1g, 39.5mmol), 황산암모늄(촉매량) 및 헥사 메틸디실라잔(140ml)의 혼합물을 14시간 동안 환류시켰다. HMDMS를 감압하에 40°C에서 제거하고, 잔류물을 무수 1,2-디클로로에탄(50ml)에 넣고, 무수 1,2-디클로로 에탄(50ml) 중의 화합물 ((2S)-4-아세톡시-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 벤조에이트(7g, 26.30mmol)의 용액에 이어서 TMS-OTf(11.6g, 52.6mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 EtOAc(500mL)에 넣고, 물(50mL)로 세척하고 건조시켰다(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 용매를 감압하에 제거하고, 조약한 생성물을 50 내지 60% EtOAc/석유 에테르 구배로서 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 표제 화합물(1.7g, 18%)을 고체로서 수득하였다.

[0328] 단계 2) 4-아미노-5-플루오로-1-((2S,4S)-2-(하이드록시메틸)-1,3-디옥솔란-4-일)피리미딘-2(1H)-온(5-F-Tr)

[0329] 화합물 5-F-Tr-1b(1.7g), 포화된 메탄올성 암모니아 용액(34ml)의 혼합물을 실온에서 밀봉된 튜브에서 16시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하고, 조약한 생성물을 DCM 중의 5% MeOH로서 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.8g, 68%)을 고체로서 수득하였다.

[0330] 하기의 페놀을 제조하고 본 발명의 화합물에 대한 중간체의 제조에 사용하였다:

[0331] 페놀 1



[0332]

[0333] 단계 a) 1-(3-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)에타논(Ph1-a)

[0334] DMF(6mL) 중의 3-하이드록시아세트페논(4.46g, 32.8mmol)의 용액에 이미다졸(4.46g, 65.5mmol)을 첨가하였다. 5분 후에, DMF(4mL) 중의 TBDMS-Cl(4.69g, 31.1mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 5% EtOAc(200mL)를 함유하는 헥산에 부어넣고 1M HCl(60mL), 물(60mL), 포화 중탄산나트륨(2

×60mL), 물(60mL) 및 염수(60mL)로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 수득된 잔류물을 헥산/EtOAc로 용출되는 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.7g, 69%)을 제공하였다.

[0335] 단계 b) 3급-부틸디메틸(3-(프로프-1-엔-2-일)페녹시)실란(Ph1-b)

[0336] 메틸(트리페닐포스포늄)브로마이드(10.2g, 28.4mmol)를 질소하에 무수 THF (30mL)에 현탁시키고, 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬(17.8mL, 28.4mmol)을 혼합물에 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. Ph1-a(5.7g, 22.8mmol)를 혼합물에 첨가하고, 반응을 실온에서 60분 동안 진행시켰다. 반응을 수성 중탄산나트륨으로 퀘칭시키고 디에틸 에테르(50mL)로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 헥산으로 용출되는 실리카-겔의 플러그를 통해 정제하여 표제 화합물(3.9g, 69%)을 제공하였다.

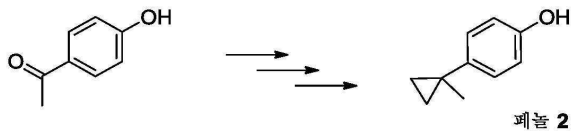
[0337] 단계 c) 3급-부틸디메틸(3-(1-메틸사이클로프로필)페녹시)실란(Ph1-c)

[0338] 1,2-디클로로에탄(60mL) 중의 올레핀 Ph1-b(3.9g, 15.7mmol)의 냉각시킨(0℃) 용액에 헥산 중의 디에틸아연(439.2mmol)을 질소하에 10분 동안 적가하였다. 디요오도메탄(6.32mL, 78.5mmol)을 적가하고 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 도달시켰다. 혼합물을 염화암모늄의 빙냉 용액에 부어넣고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 조악한 생성물을 헥산에 넣고, 잔류하는 디요오도메탄을 버렸다. 헥산 층을 농축하여 조악한 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 취하였다.

[0339] \*단계 d) 3-(1-메틸사이클로프로필)페놀(페놀 1)

[0340] THF(20mL, 20mmol) 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1M 용액에 Ph1-c(3.45g, 13.1mmol)를 넣고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 1M HCl(50mL)로 퀘칭시키고 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하였다. 유기층을 염수 (2×50mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 2-프로판올, EtOAc 및 헥산의 혼합물로 용출되는 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.56g, 29%)을 제공하였다. MS 147.1 [M-H]<sup>-</sup>.

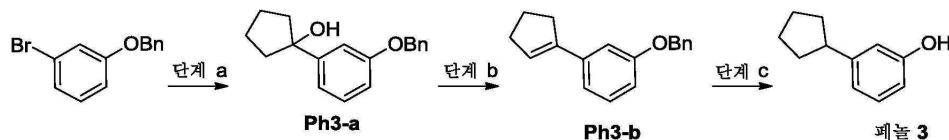
[0341] 페놀 2



[0342]

[0343] 페놀 1을 제조하기 위해 기재된 방법을 사용하여 4-하이드록시아세트페논(6.0g, 44.1mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 수율 53%.

[0344] 페놀 3



[0345]

[0346] 단계 a) 1-(3-(벤질옥시)페닐)사이클로펜타놀(Ph3-a)

[0347] 마그네슘으로 승온시킨 요오드를 무수 THF(50mL) 중의 마그네슘 튜닝(1.29g, 52.8mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 환류시키고 3-브로모페놀(13.9g, 52.8mmol)의 용액 약 5%를 첨가하였다. 반응이 개시될 때에, 브롬화물의 용액을 적가한 다음, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 약 5℃로 냉각시키고, THF(50mL) 중의 사이클로펜타논(4.44g, 52.8mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 다음, 반응물을 냉각시킨 포화 염화암모늄 용액으로 퀘칭시키고, 디에틸 에테르(×3)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소 헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(8.5g, 54%)을 제공하였다.

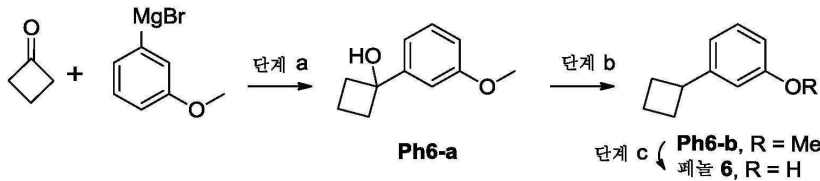


서 냉각시키고, 빙수(10ml)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc×3로 추출하고, 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(292mg, 62%)을 제공하였다.

[0364] 단계 c) 4-사이클로프로필페놀(페놀 5)

[0365] MeOH(15ml) 중의 Ph5-b(2.28g, 10.45mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(18.9mg, 0.1mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃에서 5 분 동안 가열한 다음, 농축시키고, 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc)로 정제하였다. 수득된 고체를 석유 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물(1.08g, 77%)을 제공하였다.

[0366] 페놀 6



[0367]

[0368] 단계 a) 1-(3-메톡시페닐)사이클로부탄올(Ph6-a)

[0369] THF 중의 3-메톡시페닐 마그네슘 브로마이드(2.11g, 99.8mmol)의 1M 용액을 디에틸 에테르(65mL) 중의 사이클로부탄올(6.66g, 95mmol)의 교반된 용액에 0 내지 10℃에서 적가하였다. 혼합물을 0 내지 10℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 빙냉된 포화 NH<sub>4</sub>Cl(300mL) 용액 및 물(300mL)에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(16.9g, 86%)을 제공하였다.

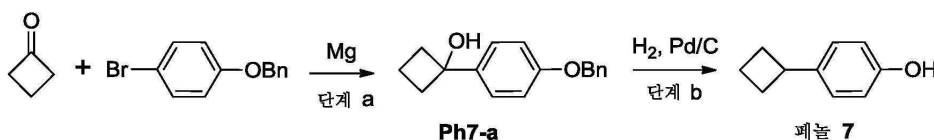
[0370] 단계 b) 1-사이클로부틸-3-메톡시벤젠(Ph6-b)

[0371] 에탄올(200mL) 중의 Ph6-a(15.4g, 86.1mmol)의 용액에 10% Pd/탄소(2.5g)를 첨가하고, 혼합물을 파르에서 60psi에서 수소화시켰다. 18시간 후에, 추가의 10% Pd/탄소(1.5g)를 첨가하고, 혼합물을 60psi에서 추가의 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과제거하고, EtOH 및 EtOAc로 세척하였다. 용액을 감압하에 농축시키고, 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산/EtOAc)로 단리시켜 표제 화합물(14.0g, 77%)을 제공하였다.

[0372] 단계 c) 3-사이클로부틸페놀(페놀 6)

[0373] 무수 DCM(65mL) 중의 Ph6-b(10.6g, 65.6mmol)의 용액에 0℃에서 DCM 중의 1M 삼브롬화붕소(18.1g, 72.2mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -5℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, NH<sub>4</sub>Cl의 냉각된 포화 용액으로 반응을 켜고, DCM으로 3회 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(9.73g, 88%)을 제공하였다.

[0374] 페놀 7



[0375]

[0376] 단계 a) 1-(4-(벤질옥시)페닐)사이클로부탄올(Ph7-a)

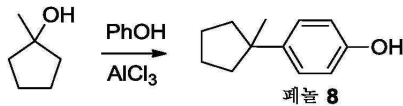
[0377] 디에틸 에테르:THF 1:1(100mL) 중의 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠(2.63g, 100mmol)의 용액을 ≈1시간 동안 환류하에 마그네슘 튜닝(2.43g)의 현탁액 및 디에틸 에테르(50mL) 중의 미량의 요오드에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 다음, ≈0℃로 냉각시켰다. 무수 THF(50ml)를 첨가하고 이어서 디에틸 에테르(50mL) 중의 사이클로부탄올(7.01g, 100mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온으로 도달하도록 방치하였다. 2시간 동안 교반 한 후에, NH<sub>4</sub>Cl(500ml)의 차가운 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교

반한 다음, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.5g, 42%)을 제공하였다.

[0378] 단계 b) 4-사이클로부틸페놀(페놀 7)

[0379] 무수 EtOH(110mL) 중의 Ph7-a(12.4g, 41.4mmol)의 용액에 아르곤하에 10% Pd/탄소(2.55g, 21.5mmol)를 첨가하고, 혼합물을 45psi에서 실온에서 18시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과제거하고, 에탄올로 세척하고, 용액을 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(이소헥산-EtOAc)로 정제하였다. 적절한 분획을 모으고 농축시키고, 잔류물을 석유 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물(3.15g, 51%)을 제공하였다.

[0380] 페놀 8

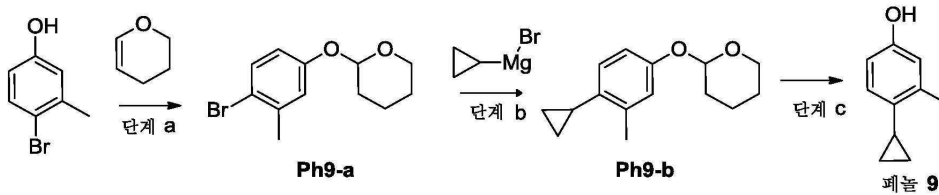


[0381]

[0382] 4-(1-메틸사이클로펜틸)페놀(페놀 8)

[0383] 헥산(50mL) 중의 1-메틸사이클로펜탄올(2.00g, 20.0mmol) 및 페놀(2.07g, 22.0mmol)의 용액을 30분 동안 헥산(100mL) 중의 신선한 AlCl<sub>3</sub>(1.33g, 10mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 N<sub>2</sub>하에 72시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 물/얼음 및 HCl(12M, 20mmol, 1.66mL)에 부어넣었다. 유기 상을 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 조약한 생성물을 실리카(MeOH-DCM) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(426mg, 12%)을 제공하였다.

[0384] 페놀 9



[0385]

[0386] 단계 a) 2-(4-브로모-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2H-피란(Ph9-a)

[0387] 3,4-디하이드로-2H-피란(16mL, 175mmol) 중의 4-브로모-3-메틸페놀(4.0g, 21.4mmol)의 용액에 pTs(16mg, 0.086mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르로 희석시키고, 1M NaOH(수성) 및 물로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 조약한 생성물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(3.32g, 57%)을 제공하였다.

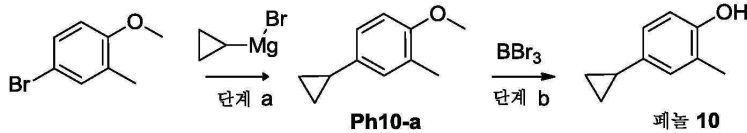
[0388] 단계 b) 2-(4-사이클로프로필-3-메틸페녹시)테트라하이드로-2H-피란(Ph9-b)

[0389] Ph9-a(3.12g, 11.5mmol), ZnBr<sub>2</sub>(2.59g, 11.5mmol), 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(0.2g, 0.69mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(258mg, 1.15mmol)를 플라스크에 넣고, 상기 플라스크를 N<sub>2</sub>로 2회 플라싱하였다. 교반하면서 THF(10mL)를 첨가하고 이어서 THF 중의 0.5M 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(35mL, 17.4mmol)를 5분 동안 적가하였다. 혼합물을 실온에서 교반한 다음, MeOH로 용출되는 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 용액을 농축시키고, 조약한 생성물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.69g, 57%)을 제공하였다.

[0390] 단계 c) 4-사이클로프로필-3-메틸페놀(페놀 9)

[0391] Ph9-b(1.70g, 7.30mmol)를 MeOH(20mL)에 용해시키고, pTs×H<sub>2</sub>O(318mg, 1.67mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 22 °C에서 30분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조약한 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(704mg, 65%)을 제공하였다.

[0392] 페놀 10



[0393]

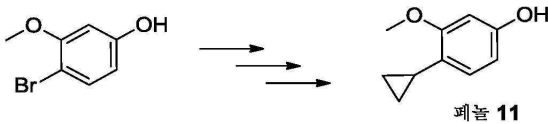
[0394] 단계 a) 4-사이클로프로필-1-메톡시-2-메틸벤젠(Ph10-a)

[0395] 4-브로모-1-메톡시-2-메틸벤젠(4.39g, 21.9mmol)을 Ph9 단계 b에 기재된 과정에 따라 사이클로프로필마그네슘 브로마이드와 반응시켜 표제 화합물(1.54g, 43%)을 제공하였다.

[0396] 단계 b) 4-사이클로프로필-2-메틸페놀(페놀 10)

[0397] DCM(7.5mL) 중의 Ph10-a(1.54g, 9.49mmol)의 용액에 BBr<sub>3</sub>(5mL, 5mmol)을 N<sub>2</sub>하에 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, MeOH(3mL)로 킨칭시키고, 농축시켰다. 조약한 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 조약한 생성물을 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(826mg, 59%)을 제공하였다. MS 147.11 [M-H]<sup>-</sup>.

[0398] 페놀 11

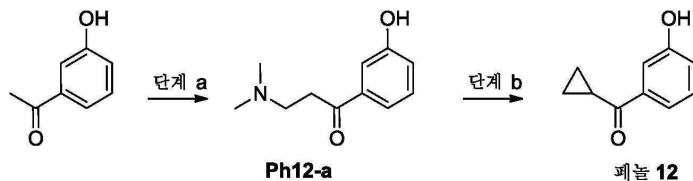


[0399]

[0400] 4-사이클로프로필-3-메톡시페놀(페놀 11)

[0401] 페놀 9의 제조에 대해 기재된 과정에 따라 4-브로모-3-메톡시페놀(1.11g, 5.49mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 수율 40%.

[0402] 페놀 12



[0403]

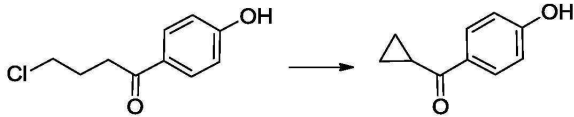
[0404] 단계 a) 3-(디메틸아미노)-1-(3-하이드록시페닐)프로판-1-온(Ph12-a)

[0405] 무수 EtOH(100mL) 중의 3-하이드록시 아세트페논(4.08g, 30mmol), 파라포름 알데하이드(4.05g, 45mmol) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드(2.69g, 33mmol)의 용액에 몇방울의 HCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 추가의 디메틸아민 하이드로클로라이드(0.55당량, 1.22g), 파라포름알데하이드(0.5당량, 1.35g) 및 HCl(0.5mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 4시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 침전된 백색 고체를 수집하고, 차가운 EtOH(50mL) 및 차가운 아세톤(10mL)으로 세척한 다음, 동결건조시켜 표제 화합물(2.59g, 38%)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0406] 단계 b) 사이클로프로필(3-하이드록시페닐)메탄(페놀 12)

[0407] DMSO(100mL) 중의 트리메틸설폭소늄 요오다이드(6.20g, 28.2mmol)의 교반 된 현탁액에 NaH(60% 미네랄 오일 분산액)(1.13g, 28.2mmol)를 실온에서 분할하여 첨가하였다. 1시간 후에, 고체 Ph12-a(2.59g, 11.3mmol)를 교반 및 냉각하에 분할하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반한 다음, 냉수(200mL)에 부어넣고, DCM(3×100mL)으로 추출하였다. 유기 상을 포화 NH<sub>4</sub>Cl(2×100mL) 수용액으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 수득된 조약한 생성물을 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물(883mg, 48%)을 제공하였다.

[0408] 페놀 13



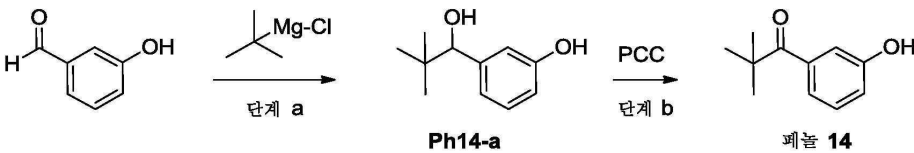
페놀 13

[0409]

[0410] 단계 a) 사이클로프로필(4-하이드록시페닐)메탄(Ph13)

[0411] NaOH(8mL, 수성, 50% w/w)의 용액에 p-하이드록시-γ-클로로부티로페논(4.95g)을 대략 30분 동안에 분할하여 첨가한 다음, NaOH(35mL, 수성, 25% w/w)에 이어서 p-하이드록시 γ-클로로부티로페논(4.95g)을 한번에 첨가하였다. 온도를 140℃로 낮추고 NaOH(8g)를 첨가하였다. 90분 후에, H<sub>2</sub>O(10mL)를 첨가하고, 추가의 60분 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고, H<sub>2</sub>O로 희석시키고, HOAc(≈ 27 내지 30mL)로 pH ≈ 7로 중화시켰다. 형성된 침전물을 여과하고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, 진공에서 건조시켰다. 고체를 40℃에서 10분 동안에 이어서 실온에서 밤새 CHCl<sub>3</sub>(200ml) 중에서 분쇄하였다. 슬러리를 30분 동안 40℃로 가열한 다음, 여과하였다. 여액을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 ≈ 70ml로 농축시켰다. 헥산을 첨가하고 오일이 형성되어 결국 결정이 되었다. 슬러리를 여과하고, 고체를 CHCl<sub>3</sub>/헥산으로 세척하고 건조시켜 표제 화합물(4.15g, 51%)을 제공하였다.

[0412] 페놀 14



[0413]

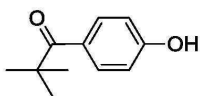
[0414] 단계 a) 3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)페놀(Ph14-a)

[0415] 디에틸 에테르(20mL) 중의 3-하이드록시 벤즈알데하이드(2.00g, 16.4mmol)의 차가운(-10℃) 혼합물에 30분 동안 3급 Bu-MgBr(1.5당량)을 적가하였다. 첨가하는 동안에, THF(20mL)를 첨가하였다. 혼합물을 23℃로 도달시키고 6시간 동안 교반하였다. 더 많은 3급 Bu-MgBr(0.7당량)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반시킨 다음, 냉각시키고, 반응물을 수성 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭시켰다. EtOAc를 혼합물에 첨가하고 이어서 균질한 혼합물이 얻어질 때까지 1M 수성 HCl을 첨가하였다. 상을 분리시키고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축시켰다. 수득된 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.1g, 37%)을 제공하였다.

[0416] 단계 b) 1-(3-하이드록시페닐)-2,2-디메틸프로판-1-온(Ph14)

[0417] 오븐 건조된 환저 플라스크에 3Å MS 및 피리디늄 클로로크로메이트(PCC)(1.97g, 9.15mmol)에 이어서 무수 DCM(5mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 5분 동안 교반한 후, DCM(5mL) 중의 AA8019(1.10g, 6.10mmol)의 혼합물을 서서히 첨가하였다. 완전한 산화 후에, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 디에틸 테르소 상기 패드를 세척하였다. 여액을 농축시켰다. 조악한 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(402mg, 37%)을 제공하였다. MS 179.25 [M + H]<sup>+</sup>.

[0418] 페놀 15



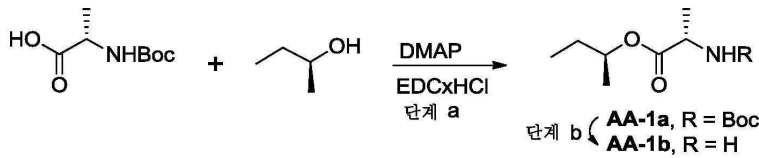
페놀 15

[0419]

[0420] 1-(4-하이드록시페닐)-2,2-디메틸프로판-1-온(Ph15)

[0421] 페놀 14의 제조에 대해 기재된 과정에 따라 4-하이드록시벤즈알데하이드(3g, 24.6mmol)를 반응시켜 표제 화합물(538mg, 17%)을 제공하였다.

[0422] 아미노산 1



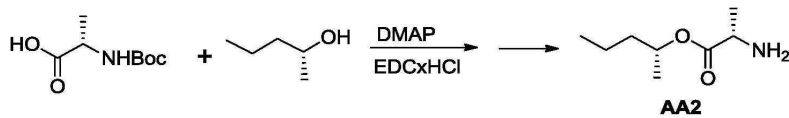
[0423] 단계 a) (S)-(S)-2급-부틸 2-((3급-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트(AA1-a)

[0425] L-Boc-알라닌(2.18g, 11.5mmol)을 무수 DCM(40mL)에 용해시키고, 알콜 (R)-부탄-2-올(938mg, 12.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 5°C로 냉각시키고, EDC(3.31g, 17.2mmol)를 한번에 첨가하고 이어서 DMAP(140mg, 1.15mmol)를 분할하여 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 도달시키고 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트(~300mL)로 희석시키고, 유기 상을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 3회 세척하고, 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 이소헥산 및 10% 에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔 크로마토그래피로 단리하여 표제 화합물(2.78g, 98%)을 제공하였다.

[0426] 단계 b) (S)-(S)-2급-부틸 2-아미노프로파노에이트(AA1-b)

[0427] EtOAc(45mL) 중의 AA1-a(2.77g, 11.3mmol) 및 p-톨루엔 설폰산 일수화물(2.15g, 11.3mmol)의 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물(3.20g, 89%)을 제공하였다.

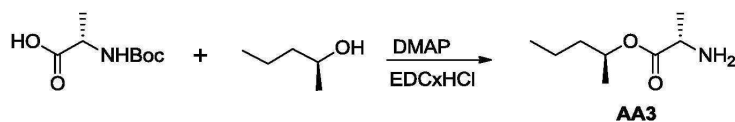
[0428] 아미노산 2



[0429] (S)-(R)-펜탄-2-일 2-아미노프로파노에이트(AA2)

[0431] AA1의 제조에 대해 기재된 과정을 따르지만 (R)-부탄-2-올 대신에 (R)-펜탄-2-올을 사용하여 표제 화합물(4.6g)을 제공하였다.

[0432] 아미노산 3

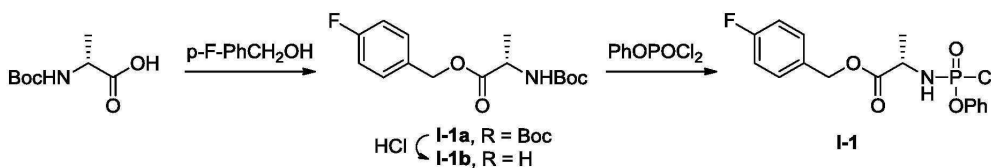


[0433] (S)-(S)-펜탄-2-일 2-아미노프로파노에이트(AA3)

[0435] AA1의 제조에 대해 기재된 과정을 따르지만 (R)-부탄-2-올 대신에 (S)-펜탄-2-올을 사용하여 표제 화합물(8.3g)을 제공하였다.

[0436] 하기 중간체가 제조되었으며 본 발명의 화합물의 제조에 사용될 수 있다:

[0437] 중간체 1



[0438] 단계 a) (R)-4-플루오로벤질 2-((3급-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트(I-1a)

[0440] Boc-L-AlaOH(19.92mmol), DMAP(1.99mmol) 및 (4-플루오로페닐)메탄올(23.9mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)에 용해시켰다. 이 용액에 트리ethyl아민(23.9mmol)에 이어서 EDCI(23.9mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 실온에

서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL)로 희석시키고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액(2×50mL), 포화  $\text{NaCl}$  수용액(2×50mL)으로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 농축시켰다. 수득된 잔류물을 n-헥산-EtOAc(95:5 내지 60:40)로 용출되는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.44g)을 백색 왁스성 고체로서 제공하였다. MS: 296  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

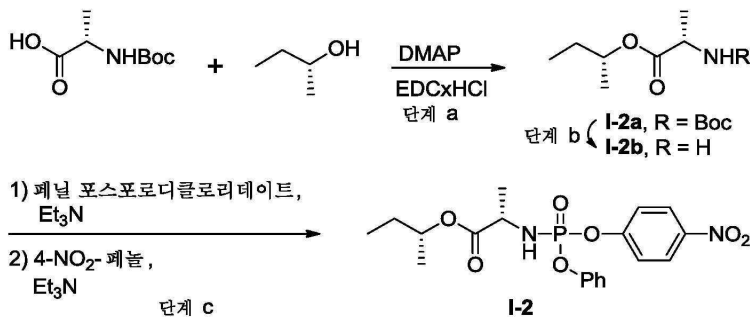
[0441] 단계 b) (R)-4-플루오로벤질 2-아미노프로파노에이트(I-1b)

[0442] 화합물 I-1a(14.93mmol)를 4M HCl/디옥산(40mL)에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 건조 증발시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염(3.4g)을 백색 분말로서 제공하였다. MS: 198  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0443] 단계 c) (2R)-4-플루오로벤질 2-((클로로(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-1)

[0444] -78℃에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 화합물 I-5b(4.28mmol)의 용액에  $\text{PhOPCl}_2$ (4.28mmol)를 적가하고 이어서 트리에틸아민(8.56mmol)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 Ar하에 -78℃에서 교반하고 밤새 실온으로 도달시켰다. 반응 혼합물을 실리카 겔에서 증발시키고, 크로마토그래피(n-헥산/EtOAc(88:12) 내지 (0:100))로 정제하여 표제 화합물(769mg)을 제공하였다.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.85 (s) 및 7.54 (s) ( $\text{R}_\text{P}$  및  $\text{S}_\text{P}$  부분입체이성체).

[0445] 중간체 2



[0446]

[0447] 단계 a) (S)-(R)-2급-부틸 2-((3급-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트(I-2a)

[0448] L-Boc-알라닌(2.18g, 11.5mmol)을 무수 DCM(40mL)에 용해시키고, 알콜 (R)-부탄-2-올(938mg, 12.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 5℃로 냉각시키고, EDC(3.31g, 17.2mmol)를 한번에 첨가하고 이어서 DMAP(140mg, 1.15mmol)를 분할하여 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 도달시키고, 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트(~300ml)로 희석시키고, 유기 상을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 3회 세척하고, 염수로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 이소헥산 및 10% 에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔 크로마토그래피로 단리하여 표제 화합물(2.78g, 98%)을 제공하였다.

[0449] 단계 b) (S)-(R)-2급-부틸 2-아미노프로파노에이트(I-2b)

[0450] EtOAc(45mL) 중의 I-10a(2.77g, 11.3mmol) 및 p-톨루엔 설폰산 일수화물(2.15g, 11.3mmol)의 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물(3.20g, 89%)을 제공하였다.

[0451] 단계 c) (2S)-(R)-2급-부틸 2-((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-2)

[0452] DCM(75ml) 중의 화합물 I-10b(3.15g, 9.92mmol)의 용액에 페닐 디클로로포스페이트(1당량)를 -30℃에서 질소하에 첨가하고 이어서 트리에틸아민(2당량)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 도달시키고, 밤새 교반한 다음, 약 5℃로 냉각시키고, 4-니트로페놀(1당량, 15mmol)을 고체로서 첨가하고 이어서 트리에틸아민(1당량, 15mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(40ml) 및 에테르(40ml)로 희석시키고, 밤새 실온에서 방치시켰다. 트리에틸아민-HCl 염을 여과제거하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 이소-헥산-에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.19g, 79%)을 제공하였다.

[0453] 하기 화합물은 적절한 알콜을 사용하여 I-2의 제조에 대해 기재된 과정에 따라 제조되었다:

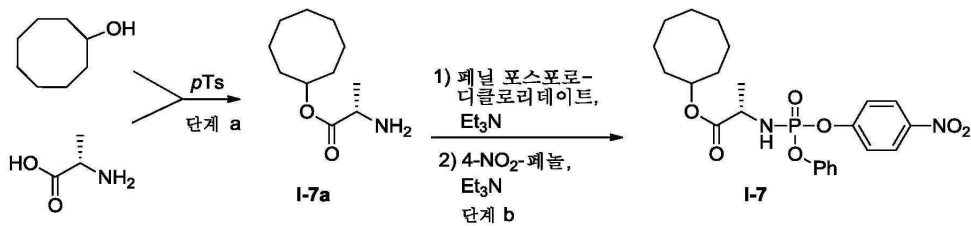
I-#	구조	알콜
I-3		사이클로프로필메탄올
I-4		사이클로펜틸메탄올
I-5		펜탄-3-올
I-6		2-프로필펜탄-1-올

[0454]

[0455] 중간체 6, 부분입체이성체-1 & -2

[0456] 화합물 I-6의 2개의 부분입체이성체는 SFC에 의해 분리되고 이는 I-6-dia-1 및 I-6-dia-2를 제공하였다.

[0457] 중간체 7



[0458]

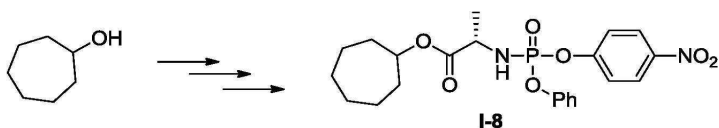
[0459] 단계 a) (S)-사이클로옥틸 2-아미노프로파노에이트(I-7a)

[0460] 톨루엔(100ml) 중의 L-알라닌(1.7g, 19.1mmol) 및 사이클로옥탄올(25ml, 191mmol)의 슬러리에 p-톨루엔설폰산 일수화물(3.6g, 19.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 25시간 동안 가열하고, 물을 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 사용하여 반응으로부터 제거하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 밤새 진공하에 유지시켰다. 잔류물(27g)에 디에틸 에테르(100ml)를 첨가하였다. 백색 침전물을 여과로 수집하고, 디에틸 에테르(3×50ml)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물(4.84g, 68%)을 제공하였다.

[0461] 단계 b) (2S)-사이클로옥틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-7)

[0462] 화합물 I-7a를 I-2 단계 c의 제조에 대해 기재된 방법에 따라 반응시켜 표제 화합물(4.7g, 76%)을 제공하였다.

[0463] 중간체 8

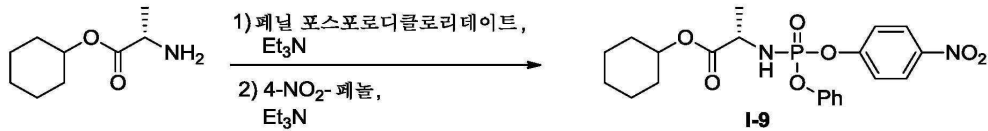


[0464]

[0465] (2S)-사이클로헵틸 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-22)

[0466] 화합물(I-7)의 제조에 대해 기재된 과정을 따르지만 사이클로옥탄올 대신에 사이클로헵탄올(27ml, 224mmol)을 사용하여 표제 화합물(5.72g, 55%)을 제공하였다.

[0467] 중간체 9

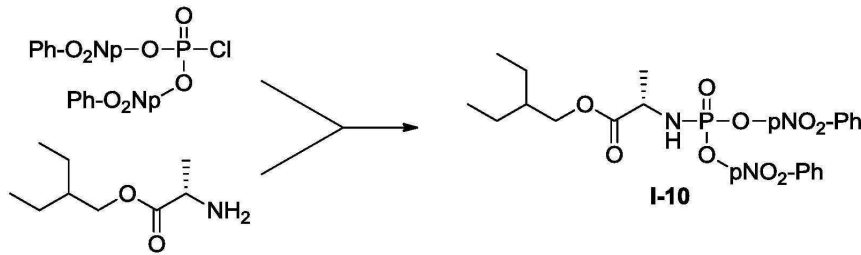


[0468]

[0469] (2S)-사이클로헥실 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트(I-23)

[0470] I-2 단계 c의 제조에 대해 기재된 과정을 따르지만 (S)-3,3-디메틸부틸 2-아미노프로파노에이트 대신에 (S)-사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트를 사용하여 표제 화합물(10.6g, 82%)을 제공하였다.

[0471] 중간체 10

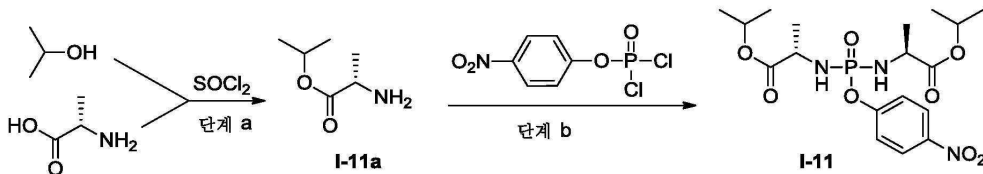


[0472]

[0473] (S)-2-에틸부틸 2-((비스(4-니트로페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트(I-10)

[0474] DCM(50ml) 중의 비스(4-니트로페닐)포스포로클로리데이트(6.14g, 17.1mmol)의 용액에 (S)-2-에틸부틸 2-아미노프로파노에이트(5g, 14.49mmol)를 첨가하고, 혼합물을 병용에서 냉각시키고, Et<sub>3</sub>N(4.77mL, 34.2mmol)을 적가하였다. 15분 후에 냉각을 제거하고, TLC에 따라 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 23°C에서 교반하였다. 이후, 디에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시키고, 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.05g, 82%)을 제공하였다.

[0475] 중간체 11



[0476]

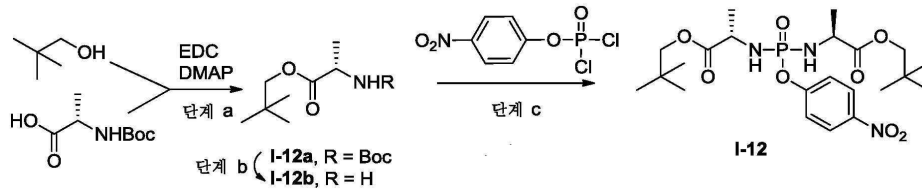
[0477] 단계 a) (S)-이소프로필 2-아미노프로파노에이트(I-11a)

[0478] 이소프로판올(700mL) 중의 L-알라닌(17.8g, 200mmol)의 HCl 염의 현탁액에 0°C에서 SOCl<sub>2</sub>(29mL, 400mmol)를 적가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축시켜 표제 화합물(29.2g, 87%)을 제공하였다.

[0479] 단계 b) (2S)-이소프로필 2-((((S)-1-이소프로폭시-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)포스포틸)-아미노)프로파노에이트(I-11)

[0480] DCM 중의 4-니트로페닐 디클로로포스페이트(1.8g, 7mmol)의 용액을 -60°C에서 DCM 중의 아민 I-1a(2.35g, 14mmol) 및 트리에틸아민(7.7mL, 56mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 도달시키고, 밤새 교반하고, 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트 및 에테르로 희석시키고, 실온에서 밤새 방치시켰다. 트리에틸아민-HCl 염을 여과제거하고, 여액을 감압하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 이소-헥산-에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.6g, 50%)을 제공하였다.

[0481] 중간체 12



[0482] 단계 a) (S)-네오펜틸 2-((3급-부톡시카보닐)아미노)프로파노에이트(I-12a)

[0484] EDAC 및 DMAP를 DCM(200mL) 중의 Boc-알라닌(18.9g, 100mmol) 및 네오펜틸알올(13.0mL, 120mmol)의 용액에 -5 °C에서 분할하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 도달시키고, 72시간 동안 교반하였다. EtOAc(700mL)를 첨가하고, 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 3회 세척하고, 염수로 1회 세척한 다음, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 헥산-EtOAc 90/10 내지 80/20으로 용출되는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(21g, 81%)을 제공하였다.

[0485] 단계 b) (S)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트(I-12b)

[0486] EtOAc(330mL) 중의 Boc 보호된 아민 I-12a(21.1g, 82.0mmol)의 용액에 -65 °C에서 p-톨루엔 설펡산(15.6g, 82.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -65°C에서 8시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온으로 도달하도록 방치하였다. 이후, 혼합물을 여과하고 농축시켜 표제 화합물(21g, 78%)을 제공하였다.

[0487] (2S)-네오펜틸 2-((((S)-1-(네오펜틸옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(4-니트로페녹시)-포스포틸)아미노)프로파노에이트(I-12)

[0488] 4-니트로페놀 디클로로포스페이트를 DCM(100mL) 중의 아민 I-12b(3.90g, 24.5mmol)의 용액에 -50°C에서 1시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 도달시키고, 밤새 교반하고, 농축시킨 다음, 디에틸 에테르로 희석시키고, 실온에서 밤새 방치시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 이소-헥산-에틸 아세테이트로 용출되는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.8g, 77%)을 제공하였다.

[0489] 중간체 32



[0490] (2S)-(R)-2급-부틸 2-(((4-플루오로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트(I-32)

[0492] DCM(50mL) 중의 (S)-(R)-2급-부틸 2-아미노프로파노에이트(12.0g, 37.7mmol)의 pTs 염의 교반된 용액에 -70°C에서 질소하에 15분 동안 Et<sub>3</sub>N(10.9mL, 78.1mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 DCM(50mL) 중의 페닐 디클로로포스페이트(5.61mL, 37.7mmol)의 용액을 1시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 추가의 30분 동안 교반한 다음, 2시간 동안 0°C로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. DCM(30mL) 중의 펜타플루오로페놀(6.94g, 37.7mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(5.73mL, 41.1mmol)의 용액을 20분 동안 혼합물에 첨가하였다. 조약한 혼합물을 0°C에서 18시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 THF(100mL)에 넣고, 불용물을 여과제거하고, THF로 수회 세척하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 3급 부틸 메틸 에테르로 분쇄하였다. 불용물을 여과제거하고, 3급 부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 합합 여액을 농축시키고, 조약한 고체를 n-헥산/EtOAc(80:20; 100mL)로 초음파처리하였다. 고체를 여과하고, n-헥산/EtOAc(80:20)로 세척하여 순수한 인 입체이성체의 표제 화합물을 백색 고체(2.3g, 13%)로서 제공하였다.

[0493] 중간체 33



[0494] (2S)-에틸 2-(((2,4,6-트리플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-33)

[0496] (S)-에틸 2-아미노프로파노에이트(11.0g, 71.1mmol)의 HCl 염으로부터 출발하는 것을 제외하고는, 순수한 인 입체이성체의 표제 화합물을 I-32에 대해 기재된 방법에 따라 제조하였다. 수율 8.56g, 27%.

[0497] 중간체 34



[0498] (2S)-2-에틸부틸 2-(((2,4,6-트리플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-34)

[0500] (S)-2-에틸부틸 2-아미노프로파노에이트(18.8g, 54.4mmol)의 pTs 염으로부터 출발하는 것을 제외하고는, 순수한 인 입체이성체의 표제 화합물을 I-32에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 수율: 27.0g, 99%.

[0501] LC-MS 496.44 [M+H]<sup>+</sup>.

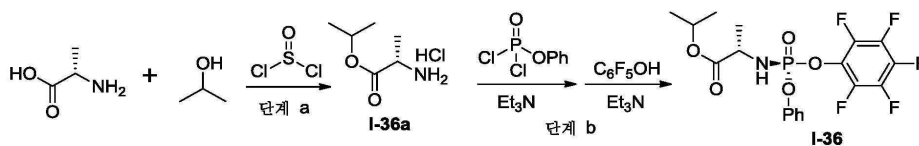
[0502] 중간체 35



[0503] (2S)-부틸 2-(((2,4,6-트리플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-35)

[0505] 디클로로메탄(200mL) 중의 (S)-부틸 2-아미노프로파노에이트(26.4g, 83.1mmol)의 냉각시킨(-20℃) 슬러리에 페닐 디클로로포스페이트(12.4mL, 83.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, Et<sub>3</sub>N(25.5mL, 183mmol)을 15분 동안 적가하였다. 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 병목에서 냉각을 유지시키고, 피플루오로페놀(15.3g, 0.08mol)을 첨가하고 이어서 Et<sub>3</sub>N(11.6mol, 0.08mol)을 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 서서히 20℃로 되도록 하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시키고, 석유 에테르/EtOAc(9:1 → 8:2)로 용출되는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 합하고, 농축시키고, 석유 에테르/EtOAc(9:1)로부터 결정화시켜 순수한 인 입체이성체의 표제 화합물을 백색 고체(2.23g, 5.8%)로서 수득하였다.

[0506] 중간체 36



[0507] 단계 a) L-알라닌 이소프로필에스테르 하이드로클로라이드(I-36a)

[0509] -7 내지 0℃에서 30분에 걸쳐 2-프로판올(400mL)로 냉각시키면서 티오닐클로라이드(80.2g, 0.674mol, 1.5당량)를 첨가하고 이어서 L-알라닌(40.0g, 0.449mol)을 0℃에서 첨가하였다. 27.65%의 수산화나트륨(228g)과 물

(225g)의 혼합물을 사용한 유동 지시기(flow indicator) 및 스크러버를 배출구에 부착시켰다. 반응 혼합물을 67°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 70°C에서 1시간 동안 교반하고, 20 내지 25°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 60°C의 욕에서 감압(250 내지 50mBar)하에 47 내지 50°C에서 증류시켰다. 증류가 매우 느려지는 경우, 톨루엔(100mL)을 잔류 오일에 첨가하고, 증류가 매우 느릴러질 때까지 60°C 욕으로부터 감압(150 내지 50mBar)하에 48 내지 51°C에서 증류를 계속하였다. t-부틸메틸에테르(tBME)(400mL)를 잔류 오일에 첨가하고, 34 내지 35°C에서 효율적인 교반하에 2상 시스템을 시딩하였다. 결정화가 관찰되었을 때 혼합물을 1시간에 걸쳐 23°C로 냉각시키고, 침전물을 여과로 단리시켰다. 필터 케이크를 tBME(100mL)로 세척하고, 가열하지 않고 감압하에 일정 중량이 되도록 건조시켜 표제 화합물(67.7g, 90%)을 백색 고체서 제공하였다.

[0510] 단계 b) (S)-이소프로필 2-((S)-(피플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(I-36)

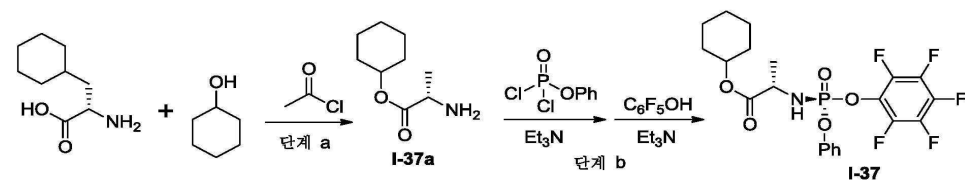
[0511] 0°C에서 DCM(310mL) 중의 L-알라닌 이소프로필에스테르 하이드로클로라이드(50.0g, 0.298mol)의 용액에 질소하에 페닐 디클로로포스페이트(62.88g, 0.298mol, 1.0당량)를 첨가하였다. DCM(39mL)으로 세척하여 첨가를 완료하였다. 혼합물을 냉각시키고, 온도를 -14°C보다 높지 않은 온도를 유지하여 냉각시키면서 트리에틸아민(63.35g, 0.626mol, 2.1당량)을 70분의 기간에 걸쳐 첨가하고, DCM(39mL)으로 세척하여 첨가를 완료하였다. 혼합물을 -15 내지 -20°C에서 1시간 동안 교반한 다음, -8°C로 가열하고 DCM(78mL) 중의 펜타플루오로페놀(60.38g, 0.328mol, 1.1당량) 및 트리에틸아민(33.19g, 0.328mol, 1.1당량)의 용액을 0°C보다 높지 않은 온도를 유지하여 냉각시키면서 42분의 기간에 걸쳐 첨가하고, DCM(39mL)으로 세척하여 첨가를 완료하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, +5°C에서 밤새 교반하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 DCM(95mL)으로 세척하였다. 합한 여액을 5°C에서 물(2×190mL)로 세척하였다. 유기 상을 감압(650 내지 600mBar)에서 32 내지 38°C에서 증류시키고, 대략 170mL의 부분적으로 결정화된 질량의 잔류 용적을 얻을 때까지 증류를 계속하였다. 에틸 아세테이트(385mL)를 첨가하고, 생성된 투명한 용액을 43 내지 45°C에서 감압(300 내지 250mBar)하에 증류시켰다. 대략 345mL의 잔류 용적을 얻을 때까지 증류를 계속하였다. 투명한 용액을 36°C로 냉각시키고, 문헌[J. Org. Chem., 201, 76, 8311-8319]에 기재된 바와 같이 제조된 (S)-이소프로필 2-((S)-(피플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(20mg)의 씨드 결정을 첨가하여 결정화를 유도한다. 혼합물을 1시간의 기간에 걸쳐 27°C로 냉각시킨 다음, n-헵탄(770mL)을 47분의 기간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 추가의 37분 동안 교반하였다. 트리에틸아민(6.03g, 0.2당량)을 첨가하고, 혼합물을 23 내지 25°C에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하여 단리시켰다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트:n-헵탄(1:9, 80mL)으로 세척하고, 가열하지 않고 감압(0.1mBar 이하)하에 일정하게 건조시켜 표제 화합물(75.64g, 56%)을 백색 결정성 물질로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.38-7.32 (m, 2 H), 7.27-7.24 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 1 H), 5.10-4.98 (m, 1 H), 4.20-4.08 (m, 1 H), 4.03-3.96 (m, 1 H), 1.46 (dd, 7.2, 0.6 Hz, 3 H), 1.26-1.23 (2xd, 6 H);  
<sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 172.7 (d, J = 8.8 Hz), 150.4 (d, J = 7.1 Hz), 143.4-143.0 (m), 141.0-140.2 (m), 140.0-139.8 (m), 137.6-137.2 (m), 136.8-136.2 (m), 130.0 (d, J = 0.82 Hz), 125.8 (d, J = 1.4 Hz), 120.3 (d, J = 5.0 Hz), 69.8, 50.6, (d, J = 1.9 Hz), 21.8 (d, J = 1.9 Hz), 21.2 (d, J = 4.4 Hz);

[0512]

[0513] 표제 화합물의 결정화 성질 및 NMR 스펙트럼 데이터는 공개된 데이터[참조: J. Org. Chem., 201, 76, 831 1-8319]와 일치하였으며 따라서 표제 화합물의 인 원자의 S 입체화학을 확인하였다.

[0514] 중간체 37



[0515]

[0516] 단계 a) (S)-사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트(I-37a)

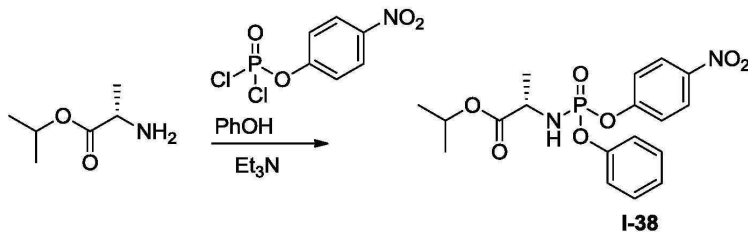
[0517] 사이클로헥산올(50ml)의 교반된 용액에 이어서 L-페닐알라닌(4.0g, 24.2mmol)에 아세틸클로라이드(4.2mL, 59.3mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열한 다음, 감압하에 농축시키고, 디에틸 에테르/헥산(1:1)으로 분쇄하고 건조시켜 표제 화합물(6g, 88%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없

이 다음 단계에서 사용하였다.

[0518] 단계 b) (S)-사이클로헥실 2-(((S)-(피플루오로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트(I-37)

[0519] 무수 DCM(42mL) 중의 화합물 I-37a(7.0g, 24.6mmol)의 교반된 용액에 트리 에틸아민(7.17mL, 51.5mmol)을 -70℃에서 30분에 걸쳐 적가하고 이어서 무수 DCM(21mL) 중의 페닐 디클로로포스페이트(5.15g, 34.5mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 추가의 30분 동안 교반한 다음, 2시간에 걸쳐 0℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 무수 DCM(28mL) 중의 펜타플루오로페놀(4.94g, 26.8mmol) 및 트리 에틸아민(3.74mL, 26.8mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반 한 다음, 5℃에서 16시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 조약한 고체를 EtOAc(300mL)에 용해시키고, 물(50mL)로 세척하고, 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 고체를 헥산 중의 20% EtOAc로 분쇄하고, 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 단일 부분입체이성체 (3.0g, 21%)로서 고체로서 수득하였다.

[0520] 중간체 38



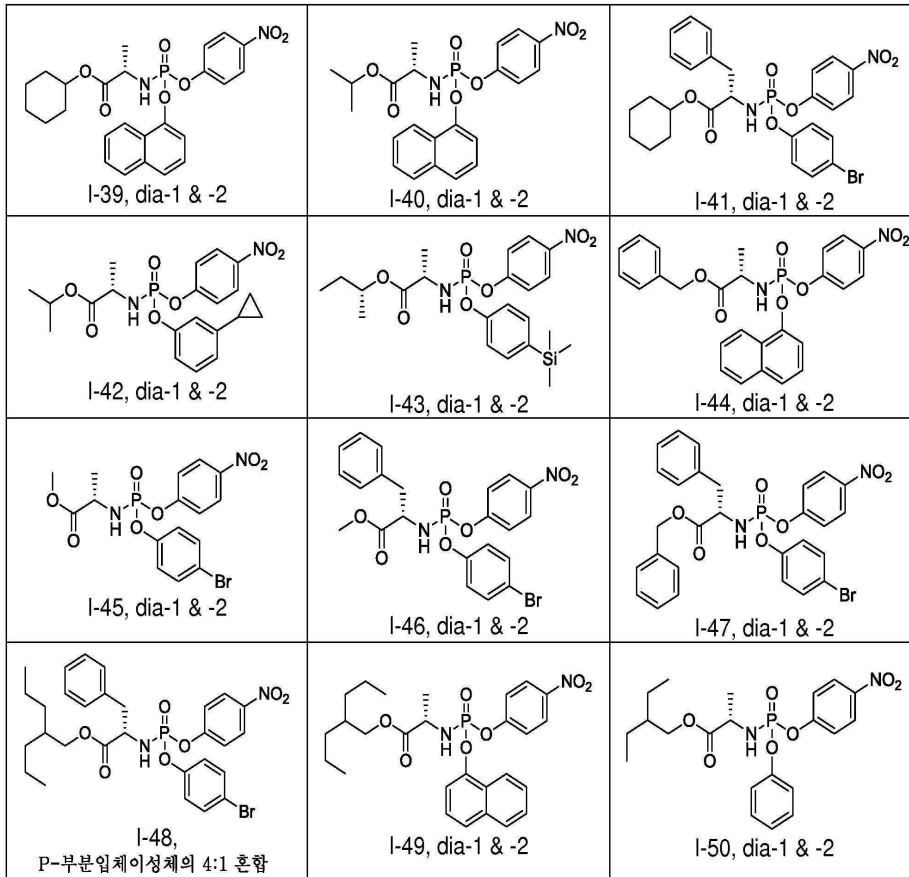
[0521]

[0522] (2S)-이소프로필 2-(((4-니트로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트(I-38)

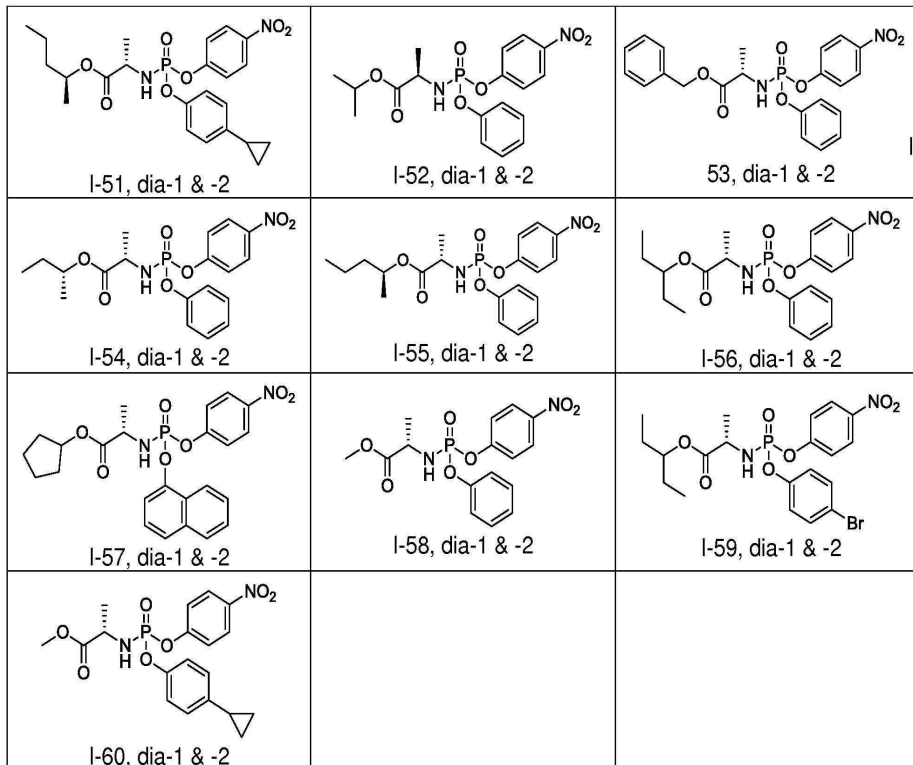
[0523] 무수 DCM(40mL) 중의 4-니트로페닐디클로로포스페이트(5g, 19.8mmol)의 교반 된 용액에 무수 DCM(50mL) 중의 페놀(1.86g, 19.8mmol) 및 트리에틸아민(3mL, 21.8mmol)의 용액을 -78℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 60분 동안 교반한 다음, -5℃에서 15분의 기간에 걸쳐 무수 DCM(40mL) 중의 화합물 (S)-이소프로필 2-아미노프로파노에이트(3.3g, 19.8mmol)의 용액을 함유하는 또 다른 플라스크로 옮겼다. 이 혼합물에 TEA(6mL, 43.3mmol)의 제2 분획을 -5℃에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(200mL)에 넣고 물(50mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 조약한 생성물을 오일로서 수득하고, 이를 0 내지 20% EtOAc/헥산 구배 및 230 내지 400메쉬 실리카 겔을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 약 1:1 비의 부분입체이성체의 혼합물을 제공하였다. 2개의 부분입체이성체를 SFC로 분리하여 표제 화합물인 이성체 1(1.5g, 20%) 및 이성체 2(1.5g, 18%)를 고체로서 제공하였다.

[0524] 표 1에 열거된 화합물을 제조하고 적절한 아미노산 에스테르 및 페놀을 사용하여 중간체 I-38의 제조에 대해 기재된 과정에 따라 부분입체이성체를 분리하였다.

[0525] [표 1]

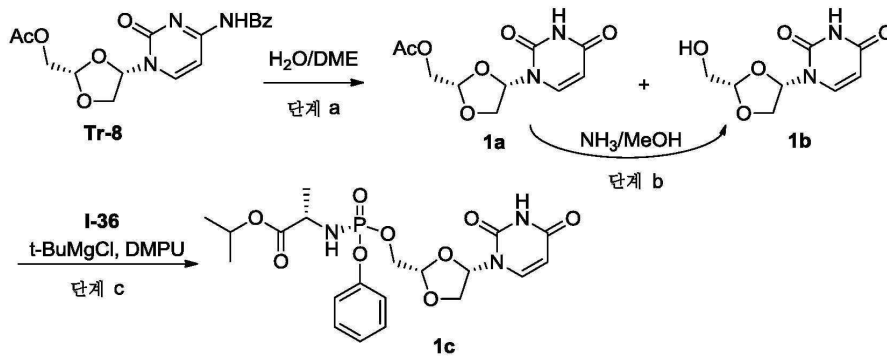


[0526]



[0527]

[0528] 실시예 1



[0529]

[0530] 단계 a) ((2S,4S)-4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 아세테이트(1a)

[0531] 화합물 Tr-8(0.15g, 0.41mmol), 1,2-디메톡시에탄(1.5mL) 및 물(0.96mL)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 125℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 조약한 잔류물을 3 내지 7% MeOH/DCM 구배로서 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 1a(0.08g, 80%)를 고체로서 그리고 화합물 1b(0.02g)를 고체로서 제공하였다.

[0532] 단계 b) 1-((2S,4S)-2-(하이드록시메틸)-1,3-디옥솔란-4-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(1b)

[0533] MeOH(1.6mL) 중의 포화 NH<sub>3</sub> 용액 중 화합물 1a(0.08g, 0.31mmol)를 밀봉 된 튜브에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 5 내지 7% MeOH/DCM을 사용하여 60 내지 120 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.06g, 90%)을 고체로서 수득하였다.

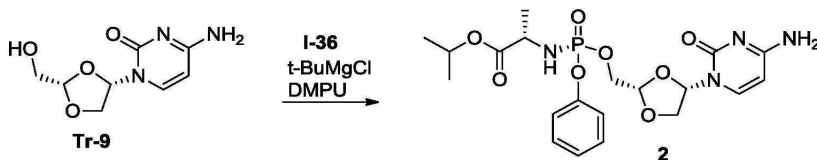
[0534] 단계 c) (2S)-이소프로필 2-((((2S,4S)-4-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(1c)

[0535] DMPU(0.6mL) 중의 화합물 1b(60mg, 0.28mmol)의 교반 용액에 3급-부틸마그네슘클로라이드(0.57mL, 0.98mmol, THF 중 1.7M)를 -5℃에서 적가하였다. 혼합물을 -5℃에서 30분 동안에 이어서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 무수 THF(2.5mL) 중의 이소프로필 ((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(0.25g, 0.56mmol)의 용액을 -5℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에(TLC), 물(15mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(30mL)로 추출하였다. 유기 상을 포화 염화나트륨 용액(10mL)으로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시키고, 수득된 조약한 생성물을 4 내지 5% MeOH/DCM 구배로서 230 내지 400 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(55mg, 38%)을 고체로서 제공하였다. MS (ES<sup>+</sup>) [484.0]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.15-1.20 (10H), 3.73-3.75 (1 H), 4.11-4.27 (4H), 4.84-4.90 (1H), 5.14 (1H), 5.51-5.53 (1H), 6.06-6.12 (1H), 6.26-6.27 (1H), 7.17- 7.23 (3H), 7.36-7.40 (2H), 7.57-7.60 (1H), 11.37 (1H).

[0536]

[0537] 실시예 2



[0538]

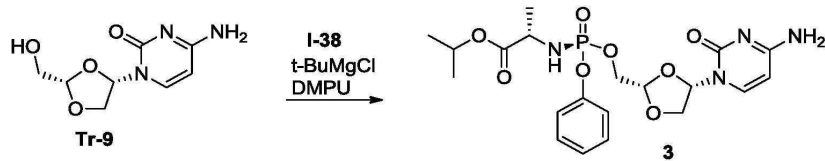
[0539] (2S)-이소프로필 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(2)

[0540] 실시예 1의 단계 c에 기재된 과정에 따라 트록사시타빈(TR-9)(50mg, 0.23mmol)을 인산화제 I-36(0.26g, 0.58mmol)와 반응시켜 표제 화합물(30mg, 26%)을 고체로서 제공하였다. MS (ES<sup>+</sup>) 483.34 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.14-1.24 (9H), 3.32-3.38 (1H), 4.05-4.21 (4H), 4.84-4.26 (1H), 5.14 (1H), 5.68-5.70 (1H), 6.07-6.13 (1H), 6.23-6.25 (1H), 7.16-7.24 (5H), 7.34-7.39 (2H), 7.59-7.61 (1H).

[0541]

[0542] 실시예 3



[0543]

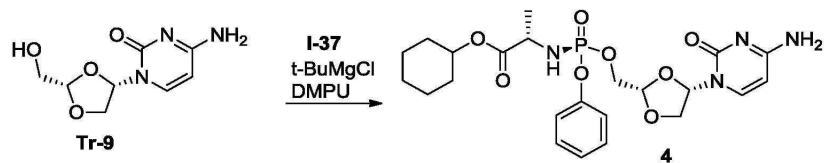
[0544] (2S)-이소프로필 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(3)

[0545] 트룩사시타빈(50mg, 0.23mmol)을 실시예 1의 단계 c에 기재된 과정에 따라 인산화제 I-38(0.24g, 0.58mmol)와 반응시켜 표제 화합물(40mg, 35%)을 고체로서 제공하였다. MS (APCI) 481.0 [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.14-1.20 (9H), 3.76-3.77 (1H), 4.10-4.18 (2H), 4.22-4.25 (2H), 4.84-4.87 (1H), 5.17-5.186 (1H), 5.69-5.70 (1H), 6.03-6.08 (1H), 6.24-6.26 (1H), 7.17-7.25 (5H), 7.36-7.40 (2H), 7.62-7.64 (1H).

[0546]

[0547] 실시예 4



[0548]

[0549] (2S)-이소프로필 2-((((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(4)

[0550] 트룩사시타빈(50mg, 0.23mmol)을 실시예 1의 단계 c에 기재된 과정에 따라 인산화제 I-37(0.33g, 0.58mmol)와 반응시켜 표제 화합물(30mg, 22%)을 고체로서 제공하였다. MS (APCI) 599.47 [M+H]<sup>+</sup>.

[0551] 표 2에 열거된 화합물은 적절한 중간체, 즉 1-# dia-1 또는 1-# dia-2를 사용하여 실시예 1의 단계 c에 기재된 과정에 따라 순수한 부분입체이성체로서 제조하였다.

[0552] [표 2]

실시예	중간체	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	Ar	부분입체이성체 1		부분입체이성체 2		
					수율	MS [M+H] <sup>+</sup>	수율	MS [M+H] <sup>+</sup>	
5	I-40	메틸	2-프로필	1-나프틸	25%	533.40	33%	533.36	
6	I-39	메틸	사이클로헥실	1-나프틸	19%	573.35	22%	573.2	
7	I-41	벤질	사이클로헥실	4-Br-페닐	18%	na	18%	na	
8	I-6	메틸	2-프로필-펜틸	페닐	37%	553.2	35%	553.2	
9	I-44	메틸	벤질	1-나프틸	25%	581.2	30%	581.2	
10	I-42	메틸	2-프로필	2-사이클로프로필-페닐	34%	523.2	27%	523.2	
11	I-43	메틸	2-부틸	4-(트리메틸실릴)-페닐	37%	569.2	37%	569.2	

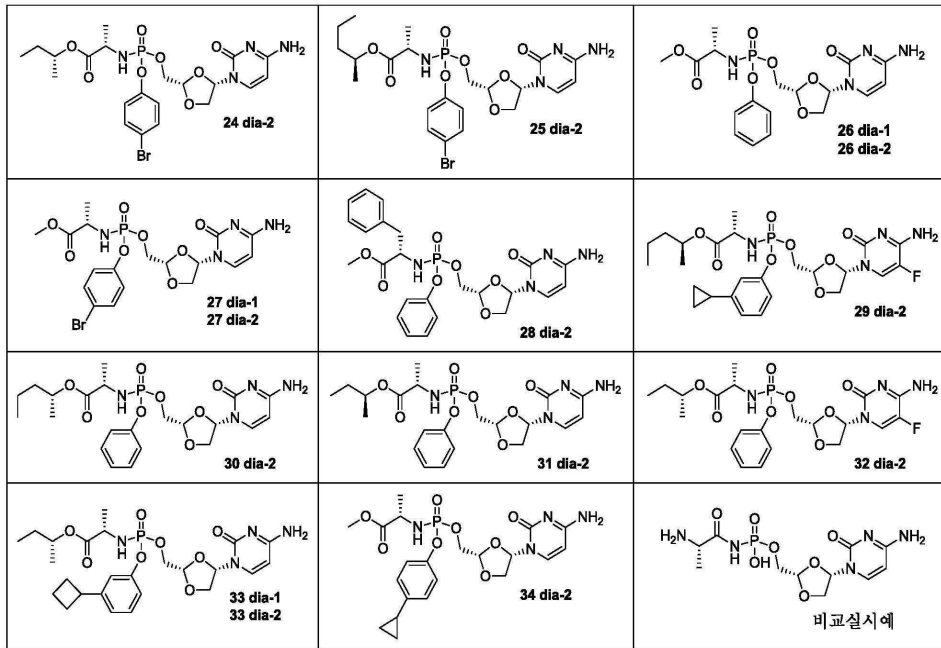
[0553]

[0554] 유사하게, 표 3에 열거된 화합물을 적절한 중간체를 사용하여 실시예 1의 단계 c에 기재된 과정에 따라 순수한 부분입체이성체로서 제조하였다.

[0555] [표 3]

<p>12 dia-1 12 dia-2</p>	<p>13 4:1 dia 혼합</p>	<p>14 dia-1 14 dia-2</p>
<p>15 dia-1 15 dia-2</p>	<p>16 dia-1 16 dia-2</p>	<p>17 dia-1 17 dia-2</p>
<p>18 dia-1 18 dia-2</p>	<p>19 dia-1 19 dia-2</p>	<p>20 dia-1 20 dia-2</p>
<p>21 dia-1 21 dia-2</p>	<p>22 dia-1 22 dia-2</p>	<p>23 dia-1 23 dia-2</p>

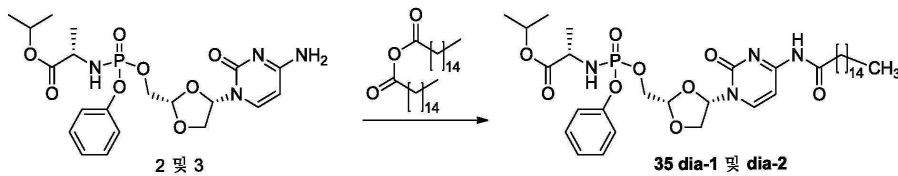
[0556]



[0557]

[0558] NMR 및 MS 데이터는 이들의 구조를 확인하는 모든 예시 화합물에 대해 기록되었다.

[0559] 실시예 35

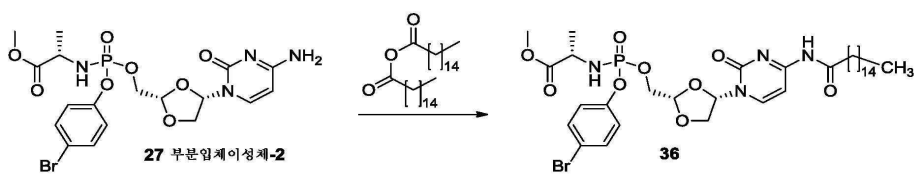


[0560]

[0561] (2S)-이소프로필 2-((((2S,4S)-4-(2-옥소-4-팔미트아미도피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(35 dia 1 & 35 dia-2)

[0562] 화합물 2 및 3을 각각 W02008/030373에 기재된 방법에 따라 팔미틴산 무수물로 아실화시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[0563] 실시예 36

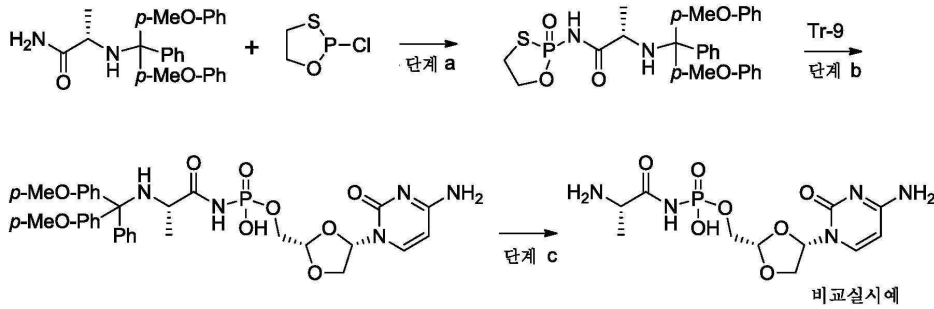


[0564]

[0565] (2S)-메틸 2-((((2S,4S)-4-(2-옥소-4-팔미트아미도피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(36)

[0566] 화합물 27 dia-2를 W02008/030373에 기재된 방법에 따라 팔미틴산 무수물로 아실화시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[0567] 비교실시예



[0568]

[0569] 단계 a) (2S)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)아미노)-N-(2-옥시도-1,3,2-옥사티아포스포란-2-일)프로판아미드

[0570] 질소하에 디클로로메탄(8ml) 중의 (S)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)아미노)프로판아미드(1.40g, 3.58mmol) 및 트리에틸아민(0.60ml, 4.30mol)의 빙냉 용액에 2-클로로-1,3,2-옥사티아포스포란(0.542g, 3.80mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 실온으로 도달시키고 주말에 걸쳐 교반하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고 헵탄 중의 (3급-부틸퍼옥시)트리메틸실란(1.16g, 7.17mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 90분 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(10mL)에 현탁시키고, 염산염을 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 무수 아세토니트릴(10mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. 정량적 수율 및 <sup>31</sup>P-NMR에 기초한 80% 순도가 추정되었다.

[0571] 단계 b) ((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 하이드로젠 ((S)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)아미노)프로판아미드)포스포르아미데이트

[0572] 무수 피리딘(5mL) 중의 화합물 Tr-9(100mg, 0.469mmol)의 용액에 DMAP(229mg, 1.88mmol)를 질소하에 첨가한 다음, (2S)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)아미노)-N-(2-옥소-1,3,2-옥사티아 포스포라닐)프로판아미드(361mg, 0.563mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 질소하에 46시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 17분 동안 20% B로부터 80% B의 구배와 35mL/분의 유동을 사용하여 Gemini-NX 5m C18(100×30mm) 상에서 분취용 HPLC로 정제하였다. 용매 A: 95% 물, 5% 아세토니트릴(아세트산암모늄 중 10mM); 용매 B: 10% 물, 90% 아세토니트릴(아세트산암모늄 중 10mM). 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조시켜 표제 화합물(80mg, 26%)을 제공하였다. MS (ES+) 664.26 [M+H]<sup>+</sup>.

[0573] 단계 c) ((2S,4S)-4-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1,3-디옥솔란-2-일)메틸 하이드로젠 ((S)-2-아미노프로판아미드)포스포르아미데이트

[0574] 물(50mL)을 디클로로메탄 중의 이전 단계로부터의 화합물(80.5mg, 0.121mmol)의 용액에 첨가하고 이어서 아세트산(500mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 12분 동안 교반한 다음, TFA(75mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 톨루엔(10mL)으로 희석시키고, 농축 건조시키고, 진공하에 건조시켰다. 잔류 물을 10% 아세토니트릴(10mL)을 함유하는 물에 넣고, 10% 헥산(2×10mL)을 함유하는 3급-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 수성 층을 수집하고 밤새 동결 건조시켜 LC-MS에 따라 ~75%의 순도를 갖는 비스-TFA 염(80mg)으로서 원하는 생성물을 수득하였다. 수득된 잔류물을 물 중의 0% 내지 35% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 하이퍼카브(hypercarb)(21.2×100mm, 1=271nm) 상에서 분취용 HPLC로 추가로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결 건조시켰다. MS (ES+) 364.10 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR로 구조를 확인하였다.

[0575] 예시된 화합물의 선택을 위한 NMR 데이터:

[0576] 화합물 8 dia-1

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.81-0.84 (6H), 1.20-1.22 (11H), 1.59 (1H), 3.82-3.97 (3H), 4.08-4.16 (2H), 4.22-4.23 (2H), 5.16 (1H), 5.67-5.69 (1H), 6.05-6.10 (1H), 6.23-6.24 (1H), 7.16-7.23 (m, 5H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 1H).

[0577]

- [0578] 화합물 8 dia-2  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.81-0.84 (6H), 1.22-1.27 (11H), 1.57 (1H), 3.81-3.89 (2H), 3.95-3.98 (1H), 4.05-4.07 (1H), 4.10-4.20 (3H), 5.128 (1H), 5.68-5.69 (1H), 6.13-6.14 (1H), 6.22-6.24 (1H), 7.16-7.21 (5H), 7.34-7.38 (2H), 7.58-7.60 (1H).
- [0579]
- [0580] 화합물 9 dia-1  
<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.354.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.24-1.26 (3H), 3.98-4.01 (1H), 4.12-4.14 (2H), 4.27-4.29 (2H), 5.00-5.08 (2H), 5.16-5.18 (1H), 5.64-5.66 (2H), 6.25-6.27 (1H), 6.34 (1H), 7.17-7.22 (2H), 7.31-7.33 (5H), 7.45-7.46 (2H), 7.55-7.59 (2H), 7.63-7.64 (1H), 7.74-7.77 (1H), 7.95-7.97 (1H), 8.08-8.11 (1H).
- [0581]
- [0582] 화합물 9 dia-2  
<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.159.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.25-1.26 (3H), 3.97-4.01 (1H), 4.08-4.16 (2H), 4.23-4.29 (2H), 5.04-5.16 (3H), 5.65-5.66 (1H), 6.26 (1H), 6.36-6.42 (1H), 7.17-7.24 (2H), 7.326 (5H), 7.41-7.49 (2H), 7.57-7.64 (3H), 7.74-7.76 (1H), 7.95-7.97 (1H), 8.10-8.12 (1H).
- [0583]
- [0584] 화합물 11-dia-1  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.23 (9H), 0.78-0.82 (3H), 1.08-1.12 (3H), 1.20-1.22 (3H), 1.44-1.49 (2H), 3.77-3.79 (1H), 4.09-4.23 (4H), 4.67-4.72 (1H), 5.16-5.16 (1H), 5.69-5.70 (1H), 6.04-6.10 (1H), 6.23-6.25 (1H), 7.15-7.24 (4H), 7.48-7.50 (2H), 7.61-7.63 (1H).
- [0585]
- [0586] 화합물 11 dia-2  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0.22-0.24 (9H), 0.78-0.82 (3H), 1.10-1.11 (3H), 1.22-1.24 (3H), 1.46-1.50 (2H), 4.05-4.07 (1H), 4.11-4.22 (4H), 4.70-4.71 (1H), 5.14 (1H), 5.69-5.71 (1H), 6.07-6.11 (1H), 6.23-6.25 (1H), 7.16-7.24 (4H), 7.49-7.51 (2H), 7.60-7.62 (1H).
- [0587]
- [0588] 간 표적화될 프로드럭에 있어서, 프로드럭의 정확한 처리가 중요하다. 프로드럭은 장액에서 안정해야 하며, 1차 통과 대사에서 간 효소에 의해 간에서 처리되어 모노포스페이트를 형성해야 한다. 이후, 형성된 모노포스페이트는 간세포 내의 세포 키나아제에 의해 활성 트리포스페이트 중으로 단백질동화(anabolized)될 것이다. 또한, 항암 약물은 증식 세포에 독성을 나타내야한다. 이러한 성질들에 대한 화합물을 평가하는 적합한 방법은, 예를 들면, 아래에 기재된 바와 같다.
- [0589] 인간 장 S9 분획(HIS9) 및 인간 간 S9 분획(HLS9)에서의 안정성
- [0590] 각 시험 화합물(10mM)의 스톱 용액을 DMSO에서 제조하고 -20℃에서 보관하였다. 실험 개시 전에, 시험 화합물을 물 중 50% 아세토니트릴 중에서 500 μM로 희석시켰다. 반응 혼합물은 50mM 인산칼륨 완충액(pH 7.4)에서 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM NADPH 및 5 μM 시험 화합물을 함유하는 250 μL의 총 용적으로 제조되었다. 반응은 0.4mg 단백질/mL(Xeno Tech)의 최종 농도를 갖는 인간 간 또는 장 S9 분획의 첨가에 의해 개시되었다. 반응 혼합물을 37℃에서 오비탈 셰이커(orbital shaker)에서 항온처리하였다. 원하는 시점(0, 10, 30 및 60분)에서 50 μL의 분취량을 취하여 내부 표준물을 함유하는 150 μL 아세토니트릴과 혼합하여 반응을 중단시켰다. 각 시험 화합물의 표준 용액은 비등시킨 인간 S9(0.4mg 단백질/mL), 5mM MgCl<sub>2</sub> 및 50mM 인산칼륨 완충액(pH 7.4)에서 5 μM의 최종 농도로 용액을 희석하여 500 μM 용액으로부터 제조하였다. 표준 물질과 샘플을 얼음에 30분 동안 유지한 다음, 3,000g에서 10℃에서 20분 동안 원심분리 한 후, 상등액 10 μL를 물 중 50% 아세토니트릴 200 μL와 혼합하였다. LC/MS-MS 방법을 개발하기 위해 물 중 50% 아세토니트릴 중의 0.5 μM의 각각의 시험 화합물을 LC/MS-MS에 주입하여 딸 이온(daughter ion), 디클러스팅 전위(DP: declustering potential), 충돌 에너지(CE: collision energy) 및 충돌 세포 출구 전위(CXP: collision cell exit potential)를 측정하였다. QTRAP5500 시스템을 갖춘 C18 컬럼을 사용하여 화합물을 분리하였다. 이동상은 용매 A(98% 물, 2% 아세토니트릴, 0.1% 아세트산 또는

10mM 아세트산암모늄) 및 용매 B(80% 아세토니트릴, 20% 물, 0.1% 아세트산 또는 10mM 아세트산암모늄)로 구성된다. 화합물의 용출은 0%로부터 100%의 용매 B의 구배를 사용하여 수행하였다. QTRAP5500으로 분석하기 위해 5 $\mu$ l의 표준 지점과 샘플을 주입하였다.

[0591] 모 화합물의 양은 5  $\mu$ M로 설정된 표준과 비교하여 각 시점에 대한 피크 면적에 기초하여 결정되었다. 엑셀 소프트웨어를 사용하여 시험 화합물의 소실 곡선으로부터 고유 제거율( $CL_{int}$ ) 및 반감기( $t_{1/2}$ )를 결정하였다.

[0592] 세포 독성 분석

[0593] 화합물을 첨가하기 24시간 전에 세포를 씨딩하였다. Huh7( $1.5 \times 10^4$  세포/웰) 또는 HepG2( $1.5 \times 10^4$  세포/웰)에 각 시험 화합물(100  $\mu$ M로부터 연속 희석)을 첨가하고 37°C에서 5일 동안 항온처리하였다. 배지만 함유된 대조군을 사용하여 최소 흡광도 값 및 미처리 세포 값을 결정하였다. 성장기가 끝날 때, XTT 염료(제조: Polysciences Europe GmbH)를 각 웰에 첨가하였다. 600nm의 표준 파장과 함께 450nm에서의 흡광도는 배지만 함유된 대조군 웰을 블랭크로서 사용하는 Sunrise(Tecan)로 판독하였다. 50% 억제 값(CC50)은 화합물 농도에 대해 플롯한 억제도(세포 대조군과 비교)를 비교함으로써 결정하였다. 연속 희석에 의한 결과는 S자형 투량-반응 곡선에 부합되었다.

[0594] 본 발명의 화합물은 이들 분석에서 인간 장 S9 분획(HIS9) 및 인간 간 S9 분획(HLS9)에서의 안정성 및 HUH7, HEP3B 및 HEPG2 세포에서의 세포독성을 평가하기 위해 평가되었다. 결과는 표 B1에 요약되어 있다.

[0595] [표 B1]

실시예	HUH7 CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HEP3B CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HEPG2 CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	$CL_{int}$ 간 S9 ( $\mu$ L/min/mg)	$CL_{int}$ 장 S9 ( $\mu$ L/min/mg)
1	>100	na	>100	12	6
2	1.75	na	0.248	13	6
3	3.28	na	0.371	8	6
4	12.0	na	0.936	84	123
4 dia-2	1.55	na	0.093	38	18
5 dia-1	0.465	na	0.107	32	21
5 dia-2	0.602	na	0.114	31	13
6 dia-1	0.258	na	0.092	91	36
6 dia-2	0.316	na	0.048	61	25
7 dia-1	1.02	na	0.24	148	147
7 dia-2	0.134	na	0.058	60	27

[0596]

실시예	HUH7 CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HEP3B CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HEPG2 CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CL <sub>int</sub> 값 S9 ( $\mu$ L/min/mg)	CL <sub>int</sub> 값 S9 ( $\mu$ L/min/mg)
8 dia-1	0.123	na	0.007	130	86
8 dia-2	0.074	0.035	0.017	143	25
9 dia-1	0.164	na	0.023	133	171
9 dia-2	0.158	na	0.016	94	127
10 dia-1	0.392	na	0.062	26	12
10 dia-2	0.556	na	0.051	22	14
11 dia-1	0.026	0.018	0.054	51	6
11 dia-2	na	0.031	0.054	81	28
12 dia-1	4.33	na	0.481	182	300
12 dia-2	5.02	na	1.09	97	300
13 dia 혼합 4:1	0.663	na	0.163	85	27
14 dia-1	0.216	na	0.016	88	30
14 dia-2	0.200	na	0.012	159	59
15 dia-1	0.025	na	0.037	167	87
15 dia-2	0.026	na	0.019	95	36
16 dia-1	1.20	0.106	0.151	50	8
16 dia-2	0.152	0.053	0.130	59	8
17 dia-1	50.0	na	50.0	6	6
17 dia-2	50.0	na	50.0	6	6
18 dia-1	0.461	0.228	0.248	21	6
18 dia-2	0.076	0.113	0.065	30	7
19 dia-1	0.091	na	0.018	19	26
19 dia-2	0.071	0.058	0.014	24	17
20 dia-1	0.216	na	0.074	45	21
20 dia-2	0.073	0.078	0.060	25	6
21 dia-1	0.574	na	0.163	61	29
21 dia-2	0.070	na	0.048	22	10
22 dia-1	0.033	na	0.012	49	52
22 dia-2	0.040	na	0.011	43	34

[0597]

실시예	HUH7 CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HEP3B CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	HEPG2 CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CL <sub>int</sub> 간 S9 ( $\mu$ L/min/mg)	CL <sub>int</sub> 장 S9 ( $\mu$ L/min/mg)
23 dia-1	na	0.01	0.0086	186	32
23 dia-2	na	na	na	300	20
24 dia-1	na	na	na	na	na
24 dia-2	na	na	na	na	na
25 dia-1	na	na	na	na	na
25 dia-2	na	na	na	na	na
26 dia-1	na	4.34	1.21	7	6
26 dia-2	4.73	4.02	1.06	10	6
Troxa- citabine	0.646	0.279	0.218	na	na
27 dia-1	1.44	na	0.151	38	11
27 dia-2	1.02	0.348	0.223	57	6
28 dia-2	15.6	na	2.72	20	40
29 dia-2	0.495	0.075	na	36	18
30 dia-2	na	na	na	120	11
31 dia-2	na	na	na	8	6
32 dia-2	na	na	na	27	8
33 dia-1	na	na	na	180	27
33 dia-2	na	na	na	230	75
34 dia-2	0.524	0.210	0.236	64	6
35 dia-2	0.011	na	0.007	34	51
36	0.009	0.019	na	na	

na = not available

[0598]

[0599]

트리포스페이트 형성 분석

[0600]

각 화합물은 분석시 3회로 시험하였다.

[0601]

12-웰 플레이트에서 신선한 인간 플레이팅된 간세포(Biopredic, France)를 사용하였다. 각 웰을  $0.76 \times 10^6$  개 세포로 플레이팅하고 37°C에서 8시간 동안 CO<sub>2</sub> 인큐베이터에서 1mL 인큐베이션 배지에서 화합물의 10  $\mu$ M DMSO 용액(0.1% DMSO)으로 항온처리하였다. 항생제와 10% 우태아 혈청이 함유된 DMEM에서 성장한 Huh7 세포를 12웰 플레이트에  $2 \times 10^5$  개 세포/웰로 씨딩하였다. 24시간 후에, 배지에 10  $\mu$ M 화합물 1mL를 첨가하고 세포를 추가의 6 내지 8시간 동안 항온처리하였다.

[0602]

각 웰을 빙냉된 헵크스 평형 용액(Hank's balanced solution)(pH 7.2) 1mL로 2회 세척하고 이어서 빙냉된 70% 메탄올 0.5mL 첨가하여 항온처리를 중단시켰다. 메탄올을 첨가한 직후, 세포 스크레이퍼(cell scraper)에 의해 세포-층을 웰의 바닥으로부터 분리하고 자동 피펫으로 5 내지 6회 위아래로 흡인하였다. 세포 현탁액을 유리 바이알에 옮기고 -20°C에서 밤새 저장하였다.

[0603]

이후, 다양한 수준의 프로드럭, 유리 뉴클레오사이드 및 모노-, 디- 및 트리포스페이트 각각으로 구성된 샘플을 에펜도르프(Eppendorf) 원심 분리기 5417R에서 14000rpm으로 10°C에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 인서트기가 있는 2mL 유리 바이알에 옮기고 다음과 같이 생분석하였다:

[0604]

내부 표준물(Indinavir)을 각 샘플에 첨가하고, 샘플(10 $\mu$ L 주입량)을 QTRAP 5000 질량 분석기에 연결된 2개의 컬럼 시스템에서 분석하였다. 2개의 컬럼 시스템은 2개의 바이너리 펌프(binary pump), X와 Y, 2개의 스위칭 밸브 및 오토샘플러로 구성되었다. 사용된 2개의 HPLC 컬럼은 Synergy POLAR-RP 50\*4.6mm, 4 $\mu$ m 입자 및

BioBasic AX 50\*2.1mm 5 $\mu$ m 입자였다. LC 유속은 0.4 내지 0.6mL/분(제조정 단계에서 더 높은 유속이 사용되었음)이었다.

[0605] POLAR-RP 컬럼에 대한 HPLC 이동상은 2% 아세트니트릴 중 10mmol/L 아세트산암모늄(이동상 A) 및 90% 아세트니트릴 중 10mmol/L 아세트산암모늄(이동상 B)로 구성되었고 BioBasic AX 컬럼에 대한 HPLC 이동상은 2% 아세트니트릴 중 10mmol/L 아세트산암모늄(이동상 C) 및 2% 아세트니트릴 중 1% 수산화암모늄(이동상 D)으로 구성되었다. 펌프 Y에 대한 HPLC 구배는 0% 이동상 B에서 시작하여 2분 동안 유지되었다. 로딩 단계 동안에, 이동상은 POLAR-RP 및 BioBasic AX 컬럼을 통과하고, 프로드럭, 뉴클레오 사이드 및 내부 표준물은 POLAR-RP 컬럼에 트래핑되는 반면에 뉴클레오타이드(모노-, 디- 및 트리포스페이트)는 BioBasic AX 컬럼으로 용출되어 이에 트래핑되었다.

[0606] 다음 단계에서, 유동은 POLAR-RP 컬럼으로부터 MS로 전환시키고 이동상 C는 펌프 X로부터 BioBasic AX 컬럼으로 전환시켰다. POLAR-RP 컬럼 상의 화합물을 약 2분 내에 0% B로부터 100% B까지의 구배로 용출시키고 다중 반응 모니터링 모드(MRM: multiple reaction monitoring mode)를 사용하여 양성 또는 음성 모드로 분석하였다. 마지막 단계에서, BioBasic AX 컬럼으로부터의 유동을 MS로 전환시키고, 포스페이트를 50% D로 약 7분 구배로 용출시키고, MRM을 사용하여 양성 또는 음성 모드로 분석하였다. 마지막 단계 동안에 2개의 컬럼이 재조정된다.

[0607] 이후, 각 화합물에 대한 트리포스페이트 농도는, 표준 샘플을 공지된 농도의 트리포스페이트로의 분석에 의해 만들어진 표준 곡선과 비교하여 결정되었다. 표준물은 시험 샘플과 동일한 매트릭스에서 실행되었다. 간세포 기증자 사이의 인산화 수준의 다양성으로 인해, 서로 다른 실행 결과의 순위를 매길 수 있도록 하기 위해 분석의 각 실행마다 내부 표준 화합물이 필요하다.

[0608] 명세서 및 청구범위 전체에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, '포함하는(comprise)'이라는 단어 및 '포함하는(comprises)' 및 '포함하는(comprising)'과 같은 변형은 명시된 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계들의 그룹을 포함하지만 임의의 다른 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계들의 그룹을 배제하지 않음을 시사하는 것으로 이해될 것이다.

[0609] 특허 및 특허 출원을 포함하여 본원에 언급된 모든 문서들은 이들의 전문이 참조로 포함된다.