



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월23일

(11) 등록번호 10-1981880

(24) 등록일자 2019년05월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 498/14 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) A61K 31/542 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01) C07D 491/22 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01) C07F 9/6561 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 498/14 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7031140

(22) 출원일자(국제) 2016년04월27일

심사청구일자 2017년10월27일

(85) 번역문제출일자 2017년10월27일

(65) 공개번호 10-2017-0131651

(43) 공개일자 2017년11월29일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/063139

(87) 국제공개번호 WO 2016/175224

국제공개일자 2016년11월03일

(30) 우선권주장

JP-P-2015-090909 2015년04월28일 일본(JP)

JP-P-2015-236844 2015년12월03일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

W02017104691 A1

(뒷면에 계속)

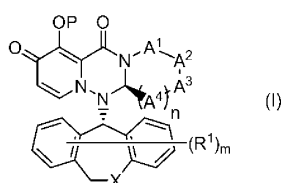
전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 치환된 다환성 피리돈 유도체 및 그의 프로드러그

(57) 요약

본 발명은 항 바이러스 작용을 갖는 이하의 화합물을 제공한다.



(A¹은, CR^{1A}R^{1B}, S 또는 O; A²는, CR^{2A}R^{2B}, S 또는 O; A³은, CR^{3A}R^{3B}, S 또는 O; A⁴는, CR^{4A}R^{4B}, S 또는 O; 여기서, A¹, A², A³, A⁴, A¹에 인접하는 질소 원자, 및 A⁴에 인접하는 탄소 원자로 구성되는 환 구성 원자의 헤테로 원자의 수는 1개 또는 2개이고; R^{1A} 및 R^{1B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 알킬 등; R^{2A} 및 R^{2B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 알킬 등; R^{3A} 및 R^{3B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 알킬 등; R^{4A} 및 R^{4B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 알킬 등; R^{3A} 및 R^{3B}는 하나가 되어 비방향족 탄소환 또는 비방향족 복소환을 형성해도 되고; X는, CH₂, S 또는 O; R은, 각각 독립적으로 할로젠 또는 히드록시 등; m은 0 내지 2의 정수, n은 1 내지 2의 정수임)

(52) CPC특허분류

A61K 31/5383 (2013.01)
A61K 31/542 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
C07D 471/14 (2013.01)
C07D 471/20 (2013.01)
C07D 491/22 (2013.01)
C07D 513/14 (2013.01)
C07F 9/6561 (2013.01)

(72) 발명자

아키야마, 도시유키

일본 5610825 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3-쵸
 메 1-1 시오노기세야쿠 가부시키키가이샤 내

오카노, 아즈사

일본 5610825 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3-쵸
 메 1-1 시오노기세야쿠 가부시키키가이샤 내

미야가와, 마사요시

일본 5610825 오사카후 도요나카시 후타바쵸 3-쵸
 메 1-1 시오노기세야쿠 가부시키키가이샤 내

(56) 선행기술조사문헌

W02012039414 A1
 W02010147068 A1
 W02011129095 A1
 KR1020140032934 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

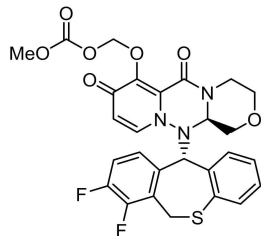
삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

이하의 식으로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 캡 의존적 엔도뉴클레아제 저해 활성을 나타내는 치환된 다환성 피리돈 유도체, 그의 프로드러그, 및 그것들을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인플루엔자는, 인플루엔자 바이러스의 감염에 기인하는 급성 호흡기 감염증이다. 일본에서는 매해 겨울 수백만 명의 인플루엔자 유사 환자의 보고가 있으며, 인플루엔자는 높은 이환율과 사망률을 수반한다. 유아, 고령자 등 하이리스크 집단에 있어서는 특히 중요한 질환이며, 고령자에게서는 폐렴의 합병률이 높아, 인플루엔자에 의한 사망의 대부분을 고령자가 차지하고 있다.

[0003] 항 인플루엔자약으로서, 바이러스의 탈핵 과정을 저해하는 시메트렐(Symmetrel; 상품명: 아만타딘(Amantadine))이나 플루마딘(Flumadine; 상품명: 리만타딘(Rimantadine)), 바이러스 세포로부터의 출아·방출을 억제하는 뉴라미니다아제 저해제인 오셀타미비르(Oseltamivir; 상품명: 타미플루(Tamiflu))나 자나미비르(Zanamivir; 상품명: 리렌자(Relenza))가 공지이다. 그러나, 내성주의 출현이나 부작용의 문제, 또한 병원성이나 치사성이 높은 신종 인플루엔자 바이러스의 세계적인 대유행 등이 우려되고 있다는 점에서, 신규 메커니즘의 항 인플루엔자약의 개발이 요망되고 있다.

[0004] 인플루엔자 바이러스 유래 효소인 캡 의존적 엔도뉴클레아제는, 바이러스 증식에 필수이고, 또한 숙주가 갖지 않는 바이러스 특이적인 효소 활성이기 때문에, 항 인플루엔자약의 타겟에 적합하다고 생각되고 있다. 인플루엔자 바이러스의 캡 의존적 엔도뉴클레아제는 숙주 mRNA 전구체를 기질로 하고, 캡 구조를 포함하는 9 내지 13 염기(캡 구조의 염기는 수에 포함하지 않음)의 단편을 생성하는 엔도뉴클레아제 활성이다. 이 단편은 바이러스 RNA 폴리메라아제의 프라이머로서 기능하고, 바이러스 단백질을 코딩하는 mRNA의 합성에 사용된다. 즉 캡 의존적 엔도뉴클레아제를 저해하는 물질은, 바이러스 mRNA의 합성을 저해함으로써 바이러스 단백질의 합성을 저해한 결과, 바이러스 증식을 저해한다고 생각된다.

[0005] 캡 의존적 엔도뉴클레아제를 저해하는 화합물로서는, 플루티미드(flutimide; 특허문헌 1 및 비특허문헌 1 및 2), 4-치환 2,4-디옥소부탄산(특허문헌 2 및 비특허문헌 3 및 4) 및 근년에 특허문헌 3 내지 12에 기재된 화합물 등이 보고되어 있지만, 아직 임상에서 항 인플루엔자약으로서 사용되기에는 이르지 못하였다. 특허문헌 9

및 12는, 본 발명 화합물과 유사한 구조를 갖는 화합물이 기재되어 있지만, 본원 화합물은 기재되어 있지 않다. 또한, 특허문헌 13 내지 15에는 HIV 인테그라아제 저해 활성을 갖는 화합물로서, 본 발명 화합물과 유사한 구조를 갖는 화합물이 기재되어 있지만, 캡 의존적 엔도뉴클레아제에 관한 기재는 없다. 또한, 특허문헌 16 및 17에는, 출원인에 의해 출원된, 캡 의존적 엔도뉴클레아제 저해 활성을 갖는 본 발명 화합물과 유사한 구조를 갖는 화합물 및 그의 프로드러그가 기재되어 있지만, 본 발명 화합물은 기재되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006]

- (특허문헌 0001) GB 제2280435호 명세서
- (특허문헌 0002) US 제5475109호 명세서
- (특허문헌 0003) US 제20130090300호 명세서
- (특허문헌 0004) 국제 공개 제2013/057251호 팜플릿
- (특허문헌 0005) 국제 공개 제2013/174930호 팜플릿
- (특허문헌 0006) 국제 공개 제2014/023691호 팜플릿
- (특허문헌 0007) 국제 공개 제2014/043252호 팜플릿
- (특허문헌 0008) 국제 공개 제2014/074926호 팜플릿
- (특허문헌 0009) 국제 공개 제2014/108406호 팜플릿
- (특허문헌 0010) 국제 공개 제2014/108407호 팜플릿
- (특허문헌 0011) 국제 공개 제2014/108408호 팜플릿
- (특허문헌 0012) 국제 공개 제2015/038655호 팜플릿
- (특허문헌 0013) 국제 공개 제2005/016927호 팜플릿
- (특허문헌 0014) 국제 공개 제2006/066414호 팜플릿
- (특허문헌 0015) 국제 공개 제2007/049675호 팜플릿
- (특허문헌 0016) 국제 공개 제2010/147068호 팜플릿
- (특허문헌 0017) 국제 공개 제2012/039414호 팜플릿

비특허문헌

[0007]

- (비특허문헌 0001) Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005
- (비특허문헌 0002) Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009
- (비특허문헌 0003) Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Dec. 1994, p.2827-2837
- (비특허문헌 0004) Antimicrobial Agents And Chemotherapy, May 1996, p.1304-1307

발명의 내용

해결하려는 과제

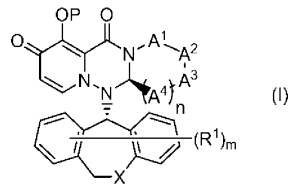
[0008]

본 발명의 목적은, 항 바이러스 작용, 특히 인플루엔자 바이러스의 증식 억제 활성을 갖는 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은, 생체로의 투여(예를 들어, 경구 투여)에 사용하는 화합물을 프로드러그화합물로써, 투여 후에 효율적으로 체내에 흡수되어, 높은 약리 효과를 나타내는 화합물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 이하에 나타나는 발명을 제공한다.

[0010] (1) 이하의 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0012] (식 중, P는 수소 또는 프로드러그를 형성하는 P^R기;

[0013] A¹은, CR^{1A}R^{1B}, S 또는 O;

[0014] A²는, CR^{2A}R^{2B}, S 또는 O;

[0015] A³은, CR^{3A}R^{3B}, S 또는 O;

[0016] A⁴는, 각각 독립적으로 CR^{4A}R^{4B}, S 또는 O;

[0017] 여기서, A¹, A², A³, A⁴, A¹에 인접하는 질소 원자, 및 A⁴에 인접하는 탄소 원자로 구성되는 환의 환 구성 원자의 헥테로 원자의 수는 1개 또는 2개이고;

[0018] R^{1A} 및 R^{1B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시 또는 페닐;

[0019] R^{2A} 및 R^{2B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시 또는 페닐;

[0020] R^{3A} 및 R^{3B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시 또는 페닐;

[0021] R^{4A} 및 R^{4B}는, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시 또는 페닐;

[0022] R^{3A} 및 R^{3B}는 인접하는 탄소 원자와 하나가 되어 탄소환 또는 복소환을 형성해도 되고;

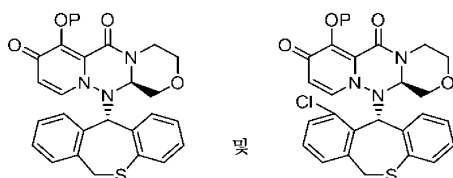
[0023] X는, CH₂, S 또는 O;

[0024] R¹은, 각각 독립적으로 할로젠, 히드록시, 알킬, 할로알킬 또는 알킬옥시;

[0025] m은 0 내지 2의 정수

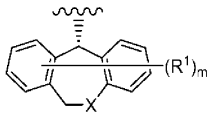
[0026] n은 1 내지 2의 정수임)

[0027] 단, 이하의 화합물을 제외한다.



[0029] (식 중, 각 기호는 상기와 동의의임)

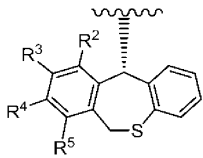
[0030] (2)



[0031]

[0032] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

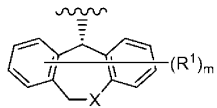
[0033] 으로 표시되는 기가



[0034]

[0035] (식 중, R², R³, R⁴ 및 R⁵는, 각각 독립적으로 수소 또는 불소 원자이고, R², R³, R⁴ 및 R⁵의 불소 원자의 수는 1 또는 2임)인 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

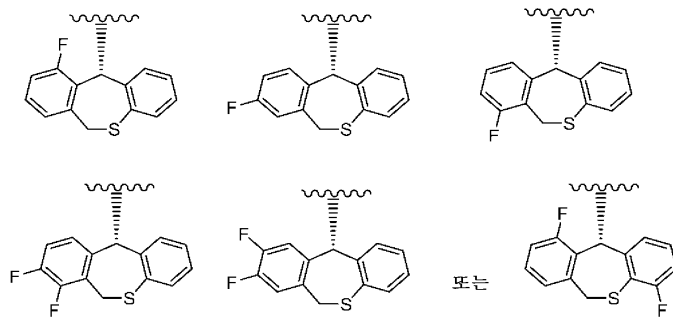
[0036] (3)



[0037]

[0038] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

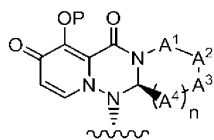
[0039] 으로 표시되는 기가



[0040]

[0041] 인 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

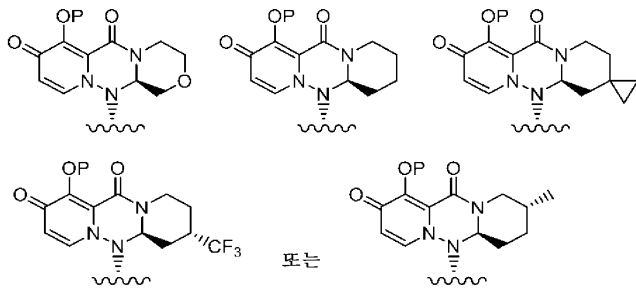
[0042] (4)



[0043]

[0044] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

[0045] 으로 표시되는 기가

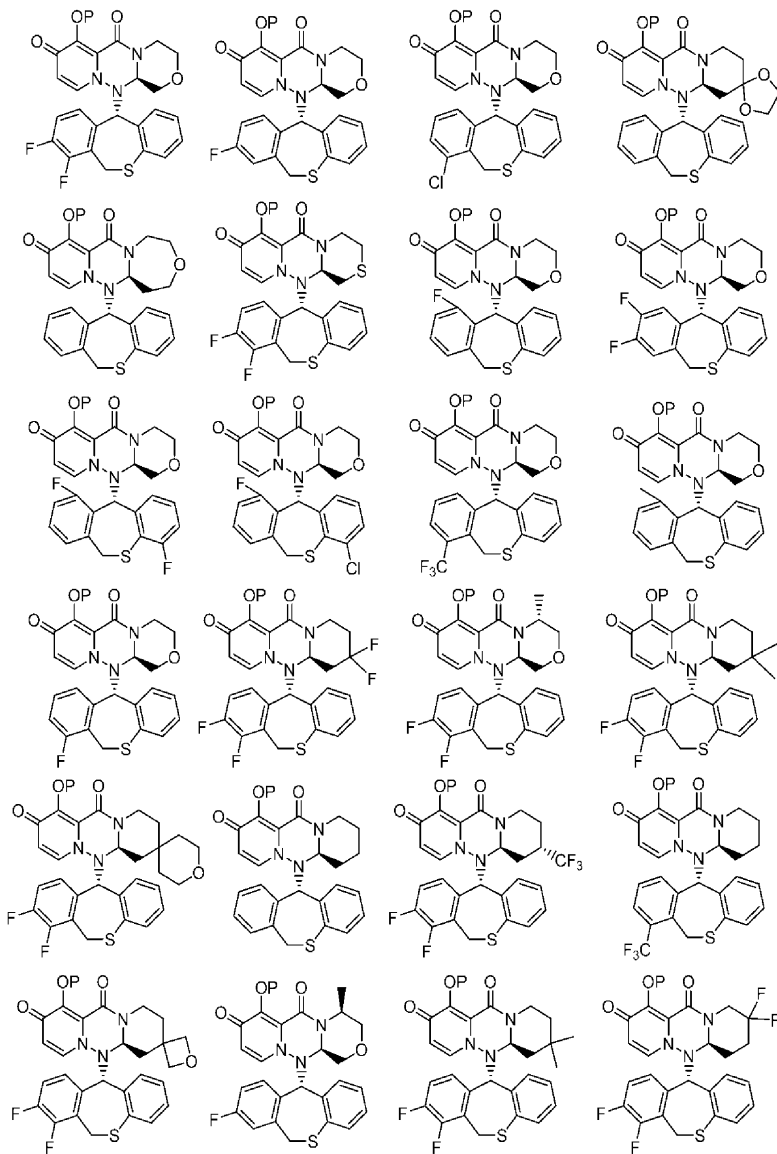


[0046]

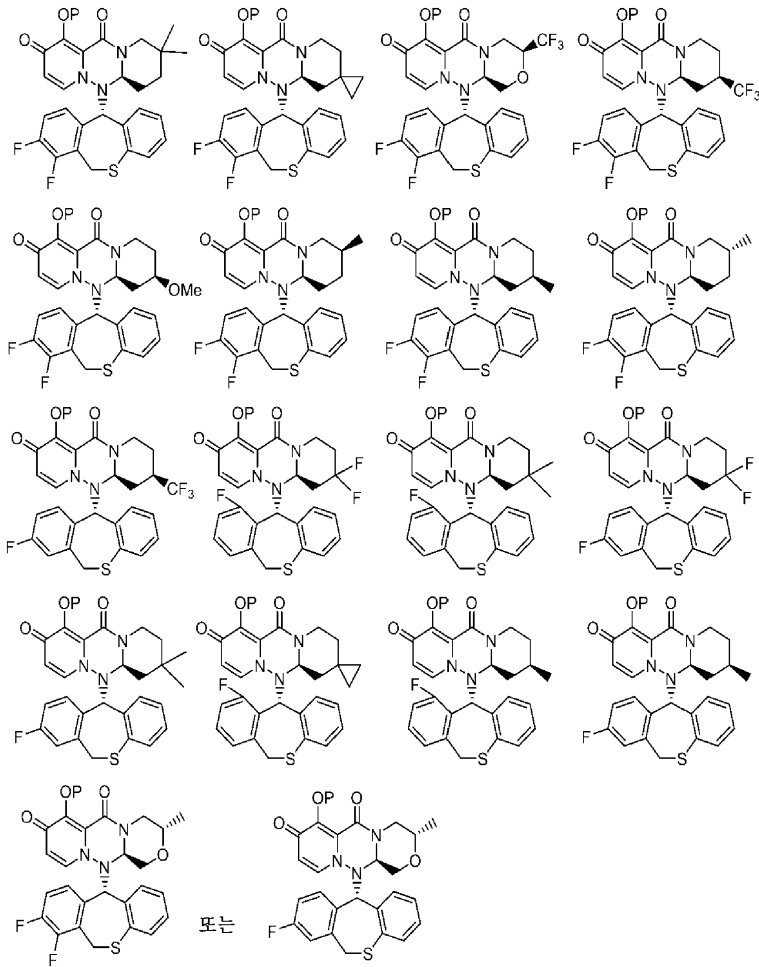
[0047] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

[0048] 인 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0049] (5) 이하의 어느 식으로 표시되는 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0050]



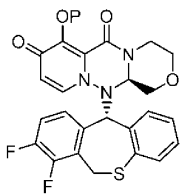
[0051]

[0052]

(식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

[0053]

(6) 이하의 식으로 표시되는 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



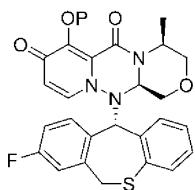
[0054]

[0055]

(식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

[0056]

(7) 이하의 식으로 표시되는 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

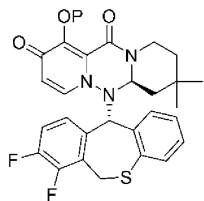


[0057]

[0058]

(식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

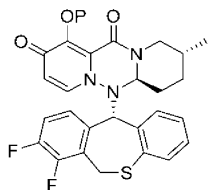
[0059] (8) 이하의 식으로 표시되는 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0060]

[0061] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

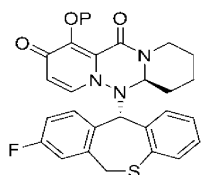
[0062] (9) 이하의 식으로 표시되는 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0063]

[0064] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

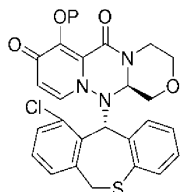
[0065] (10) 이하의 식으로 표시되는 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0066]

[0067] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

[0068] (11) 이하의 식으로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0069]

[0070] (식 중, P는 수소 또는 프로드러그를 형성하는 P^R기임)

[0071] (12) P^R이 이하의 식 a) 내지 ac)로부터 선택되는 기;

a) $-C(=O)-P^{R0}$,

b) $-C(=O)-P^{R1}$,

c) $-C(=O)-L-P^{R1}$,

d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$,

[0072]

- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ 、
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ 、
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
- p) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$ 、
- q) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$ 、
- r) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$ 、
- s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ 、
- t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$ 、
- u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$ 、
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ 、
- w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$ 、
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、
- a a) $-S(=O)_2-P^{R10}$ 、
- a b) $-P^{R11}$ 、및
- a c) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$ 、

[0073]

[0074] (식 중, L은, 직쇄 혹은 분지상의 알킬렌, 또는 직쇄 혹은 분지상의 알케닐렌이고,

[0075] K는, 수소, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0076] P^{R0} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알케닐이고,

[0077] P^{R1} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬술폰아미노이고,

[0078] P^{R2} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬, 또는 트리알킬실릴이고,

[0079] P^{R3} 은, 각각 독립적으로 수소, 알킬이고,

[0080] P^{R4} 는, 각각 독립적으로 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬, 또는 트리알킬실릴이

고,

[0081] P^{R5} 는, 각각 독립적으로 히드록시 또는 OBn이고,

[0082] P^{R6} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

[0083] P^{R7} 은, 각각 독립적으로 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0084] P^{R8} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시이고, 및

[0085] P^{R9} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 아미노이고,

[0086] P^{R8} 및 P^{R9} 는, 인접하는 인 원자와 하나가 되어, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고,

[0087] P^{R10} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬이고,

[0088] P^{R11} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알케닐, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

[0089] 치환기군 A; 옥소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 탄소환식기, 복소환식기, 탄소환 알킬, 알킬카르보닐, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시카르보닐알킬, 알킬옥시카르보닐옥시, 알킬아미노카르보닐옥시, 알킬아미노알킬, 알킬옥시, 시아노, 니트로, 아지드, 알킬술포닐, 트리알킬실릴 및 포스포임)인 상기 (1) 내지 (11) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0090] (13) P^R 이 이하의 식으로부터 선택되는 기;

a) $-C(=O)-P^{R0}$,

b) $-C(=O)-P^{R1}$,

g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,

h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$,

i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,

l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$,

m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$,

o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$,

[0091]

v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$,

x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$,

y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$, 및

z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$,

[0092]

[0093] (식 중, L은, 직쇄 혹은 분지상의 알킬렌이고,

[0094] K는, 수소, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0095] P^{R0} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0096] P^{R1} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이

고,

[0097] P^{R2} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬이고,

[0098] P^{R3} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0099] P^{R4} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

[0100] P^{R6} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

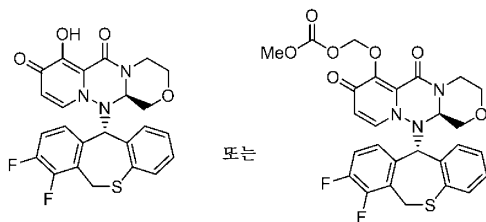
[0101] P^{R8} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시이고,

[0102] P^{R9} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 아미노이고, 및

[0103] P^{R8} 및 P^{R9} 는, 인접하는 인 원자와 하나가 되어, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고,

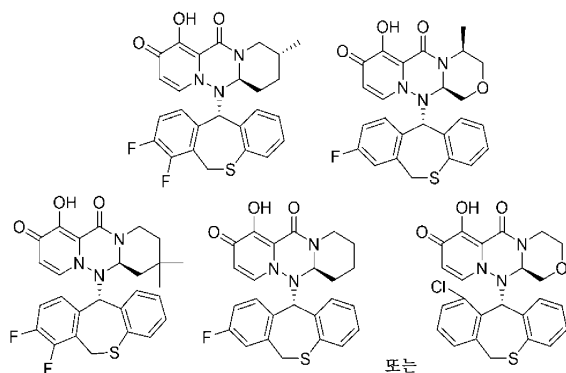
[0104] 치환기군 A; 옥소, 알킬, 알킬아미노, 탄소환식기, 복소환식기, 알킬카르보닐, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시카르보닐알킬, 알킬아미노카르보닐옥시, 알킬옥시, 니트로, 아지드, 알킬술포닐 및 트리알킬실릴임)인 상기 (12)에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0105] (14) 이하의 어느 식으로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0106]

[0107] (15) 이하의 어느 식으로 표시되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0108]

[0109] (16) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 의약 조성물.

[0110] (17) 항 바이러스 작용을 갖는, 상기 (16)에 기재된 의약 조성물.

[0111] (18) 캡 의존적 엔도뉴클레아제 저해 작용을 갖는, 상기 (16)에 기재된 의약 조성물.

[0112] (19) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 특징으로 하는, 캡 의존적 엔도뉴클레아제를 갖는 바이러스에 의해 야기되는 질환의 치료 또는 예방 방법.

[0113] (20) 캡 의존적 엔도뉴클레아제를 갖는 바이러스에 의해 야기되는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 상기 (1) 내

지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0114] (21) 캡 의존적 엔도뉴클레아제를 갖는 바이러스에 의해 야기되는 질환의 치료제 또는 예방제를 제조하기 위한, 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 사용.
- [0115] (22) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는, 경구 투여를 위한 의약 조성물.
- [0116] (23) 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 필름제, 현탁제, 유제, 엘릭시르제, 시럽제, 리모나데제, 주정제, 방향수제, 액기스제, 탕제 또는 팅크제인, (22)에 기재된 의약 조성물.
- [0117] (24) 당의정, 필름 코팅정, 장용성 코팅정, 서방정, 트로키정, 설하정, 버칼정, 츠어블정, 구강 내 붕괴정, 드라이 시럽, 소프트 캡슐제, 마이크로 캡슐제 또는 서방성 캡슐제인, (16)에 기재된 의약 조성물.
- [0118] (25) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는, 비경구 투여를 위한 의약 조성물.
- [0119] (26) 경피, 피하, 정맥 내, 동맥 내, 근육 내, 복강 내, 경점막, 흡입, 경비, 점안, 점이 또는 질내 투여를 위한, (25)에 기재된 의약 조성물.
- [0120] (27) 주사제, 점적제, 점안제, 점비제, 점이제, 에어로졸제, 흡입제, 로션제, 주입제, 도포제, 함유제(含嗽劑), 관장제, 연고제, 경고제, 젤리제, 크림제, 첩부제, 퍼프제, 외용 산제 또는 좌제인, (25) 또는 (26)에 기재된 의약 조성물.
- [0121] (28) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는, 소아용 또는 고령자용 의약 조성물.
- [0122] (29) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염과, 뉴라미니다아제 저해제, RNA 의존성 RNA 폴리메라아제 저해제, M2 단백 저해제, PB2 Cap 결합 저해제, 항 HA 항체, 또는 면역 작용약의 조합으로 이루어지는 의약 조성물.
- [0123] (30) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는, 뉴라미니다아제 저해제, RNA 의존성 RNA 폴리메라아제 저해제, M2 단백 저해제, PB2 Cap 결합 저해제, 항 HA 항체, 또는 면역 작용약과의 병용 요법을 위한 의약 조성물.
- [0124] 본 발명은, 또한 프로드러그 화합물을 사용한 인플루엔자 감염증의 치료법 또는 예방법, 그리고 항 인플루엔자 작용을 갖는 상기 화합물을 제공한다. 본 발명은, 또한 프로드러그 화합물의 친화합물을 제공한다. 해당 친화합물은, 항 인플루엔자제, 또는 해당 프로드러그 화합물의 중간체로서 유용하다.

발명의 효과

- [0125] 본 발명에 관한 화합물은, 캡 의존적 엔도뉴클레아제에 대한 저해 활성을 갖는다. 보다 바람직한 화합물은 프로드러그이며, 투여 후, 체내에서 캡 의존적 엔도뉴클레아제에 대한 저해 활성을 갖는 친화합물이 되기 때문에, 인플루엔자 감염증의 치료제 및/또는 예방제로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0126] 도 1은, 친화합물인 화합물 III-2를 프로드러그화한 화합물 II-6에 대하여, 비절식 하에서 래트에 경구 투여한 후의, 화합물 III-2 혈장 중 농도 추이를 측정한 결과이다.
- 도 2는, 친화합물인 화합물 III-2를 프로드러그화한 화합물 II-6에 대하여, 비절식 하에서 래트에 경구 투여한 후의, 화합물 II-6 혈장 중 농도 추이를 측정한 결과이다.

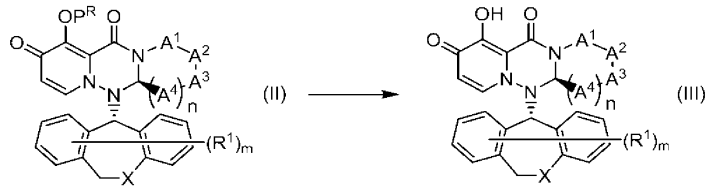
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0127] 이하에 본 명세서에 있어서 사용되는 각 용어의 의미를 설명한다. 각 용어는 특별히 언급하지 않는 한, 단독으로 사용되는 경우도, 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 경우도, 동일한 의미로 사용된다.
- [0128] 「로 이루어진다」라고 하는 용어는, 구성 요건만을 가짐을 의미한다.
- [0129] 「포함한다」고 하는 용어는, 구성 요건에 한정되지 않고, 기재되어 있지 않은 요소를 배제하지 않음을 의미한다.

다.

[0130] 「치환기군 A로 치환되어 있어도 된다」란, 치환기군 A로부터 선택되는 1 또는 2 이상의 동일 또는 상이한 치환기로 임의의 위치에서 치환되어 있어도 됨을 의미한다.

[0131] 본 명세서에 있어서의 「프로드러그」란, 이하의 반응식:



[0132]

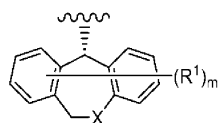
[0133] (식 중, 각 기호는 상기와 동의의임)

[0134] 에 있어서의 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 가리키며, 생체 내에 있어서의 생리 조건 하에서 약물 대사 효소, 가수분해 효소, 위산, 장내 세균 등에 의해 야기되는 분해 반응에 의해, 식 (II)으로 표시되는 화합물로 변환됨으로써, 캡 의존적 엔도뉴클레아제(CEN) 저해 활성화, 및/또는 CPE 억제 효과를 나타내는 화합물을 의미한다.

[0135] 해당 프로드러그는, 보다 바람직하게는 식 (III)으로 표시되는 화합물보다, 생체 내 투여 시에 있어서의 생물학적 이용 가능성 및/또는 AUC(혈중 농도 곡선 하 면적)가 향상되어 있는 화합물을 의미한다.

[0136] 따라서, 해당 프로드러그는, 생체로의 투여(예를 들어, 경구 투여) 후에, 위 및/또는 장 등에서 효율적으로 체 내에 흡수되고, 그 후, 식 (III)으로 표시되는 화합물로 변환되기 때문에, 바람직하게는 식 (III)으로 표시되는 화합물보다 높은 인플루엔자 치료 및/또는 예방 효과를 나타낸다.

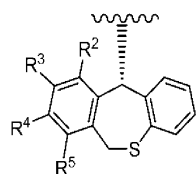
[0137] 「



[0138]

[0139] (식 중, 각 기호는 상기 (1)과 동의의임)

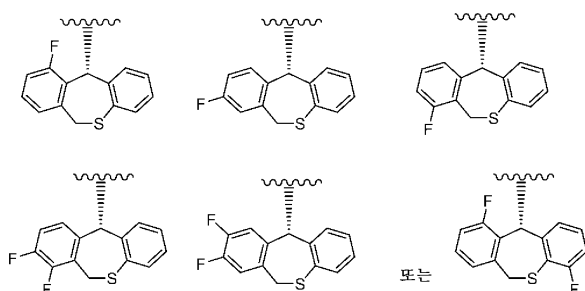
[0140] 으로 표시되는 기」의 하나의 형태란, 식:



[0141]

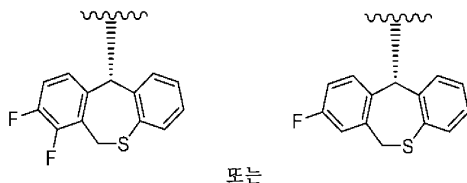
[0142] (식 중, R², R³, R⁴ 및 R⁵는, 각각 독립적으로 수소 또는 불소 원자이고, R², R³, R⁴ 및 R⁵의 불소 원자의 수는 1 또는 2임)로 표시되는 기를 들 수 있다.

[0143] 다른 형태로서는, 식:



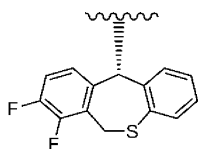
[0144]

[0145] 로 표시되는 기를 들 수 있고, 식:



[0146]

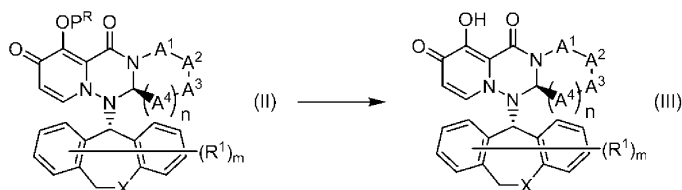
[0147] 로 표시되는 기가 바람직하고, 특히 식:



[0148]

[0149] 로 표시되는 기가 바람직하다.

[0150] 본 명세서에 있어서의 「프로드러그를 형성하는 P^R 기」란, 이하의 반응식:



[0151]

[0152] (식 중, 각 기호는 상기와 동의의임)

[0153] 의, 식 (II)에 있어서의 「 P^R 」기를 가리키며, $-OP^R$ 기의 부분이, 생체 내에 있어서의 생리 조건 하에서 약물 대사 효소, 가수분해 효소, 위산, 장내 세균 등에 의해 야기되는 분해 반응에 의해, 식 (III)에 있어서의 $-OH$ 기로 변환되는 기를 나타낸다.

[0154] 해당 「프로드러그를 형성하는 P^R 기」는, 보다 바람직하게는 식 (III)으로 표시되는 화합물에 부가함으로써, 식 (III)으로 표시되는 화합물의 생물학적 이용 가능성 및/또는 AUC(혈중 농도 곡선 하 면적)를 향상시키는 기를 의미한다.

[0155] 프로드러그를 형성하는 P^R 기로서는, 예를 들어 문헌 [Prog. Med. 5:2157-2161(1985)] 및 문헌 [Supplied by The British Library-"The world's Knowledge"]에 기재되어 있는 기를 들 수 있다.

[0156] 식 (I) 또는 식 (II)의 「 P^R 」기는, 생체 내에서 $-OP^R$ 기가 $-OH$ 기로 변환되는 기이면 되며, 바람직하게는 예를 들어 이하의 식 a) 내지 ac)로부터 선택되는 기를 포함한다.

- a) $-C(=O)-P^{R0}$,
- b) $-C(=O)-P^{R1}$,
- c) $-C(=O)-L-P^{R1}$,
- d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$,
- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$,
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$,
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,
- j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$,
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$,
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$,
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$,
- n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$,
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$,
- p) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$,
- q) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$,
- r) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$,
- s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$,

[0157]

- t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$,
- u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$,
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (단, 벤질기를 제외함),
- w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$,
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$,
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$,
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$,
- a a) $-S(=O)_2-P^{R10}$,
- a b) $-P^{R11}$, 및
- a c) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$,

[0158]

[0159] (식 중, L은, 직쇄 혹은 분지상의 알킬렌, 또는 직쇄 혹은 분지상의 알케닐렌이고,

[0160] K는, 수소, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0161] P^{R0} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알케닐이고,

[0162] P^{R1} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬술폰아닐이고,

[0163] P^{R2} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬, 또는 트리알킬실릴이고,

[0164] P^{R3} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0165] P^{R4} 는, 각각 독립적으로 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식

기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬, 또는 트리알킬실릴이고,

[0166] P^{R5} 는, 각각 독립적으로 히드록시 또는 OBn이고,

[0167] P^{R6} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

[0168] P^{R7} 은, 각각 독립적으로 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0169] P^{R8} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시이고,

[0170] P^{R9} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 아미노이고,

[0171] P^{R8} 및 P^{R9} 는, 인접하는 인 원자와 하나가 되어, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고,

[0172] P^{R10} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬이고,

[0173] P^{R11} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알케닐, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

[0174] 치환기군 A; 옥소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 탄소환식기, 복소환식기, 탄소환 알킬, 알킬카르보닐, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시카르보닐알킬, 알킬옥시카르보닐옥시, 알킬아미노카르보닐옥시, 알킬아미노알킬, 알킬옥시, 시아노, 니트로, 아지드, 알킬술포닐, 트리알킬실릴 및 포스포임).

[0175] 프로드러그를 형성하는 P^R 기는, 바람직하게는 이하의 기로부터 선택되는 기이다.

- a) $-C(=O)-P^{R0}$,
- b) $-C(=O)-P^{R1}$,
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$,
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$,
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$,
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (단, 벤질기를 제외함),
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$,
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$, 및
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$,

[0176]

(식 중, L은, 직쇄 혹은 분지상의 알킬렌이고,

[0177] K는, 수소, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0179] P^{R0} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0180] P^{R1} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기

고,

[0181] P^{R2} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬이고,

[0182] P^{R3} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0183] P^{R4} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

[0184] P^{R6} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,

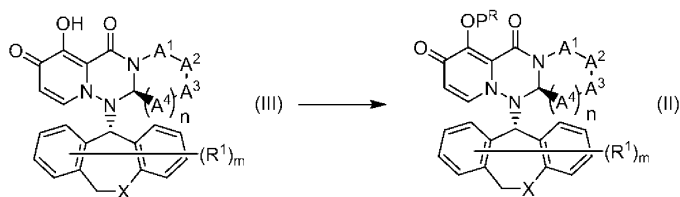
[0185] P^{R8} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시이고,

[0186] P^{R9} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 아미노이고, 및

[0187] P^{R8} 및 P^{R9} 는, 인접하는 인 원자와 하나가 되어, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고,

[0188] 치환기군 A; 옥소, 알킬, 알킬아미노, 탄소환식기, 복소환식기, 알킬카르보닐, 할로젠, 히드록시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시카르보닐알킬, 알킬아미노카르보닐옥시, 알킬옥시, 니트로, 아지드, 알킬술포닐 및 트리알킬실릴임).

[0189] 본 명세서에 있어서의 「프로드러그화」란, 이하의 반응식:



[0190]

[0191] (식 중, 각 기호는 상기와 동의의임)

[0192] 로 표시되는 바와 같이, 식 (III) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 히드록시기를, $-OP^R$ 기로 변환함을 의미한다.

[0193] 본 명세서에 있어서의 「친화합물」이란, 상기 「프로드러그」를 합성하기 전의 원료가 되는 화합물, 및/또는 상기 「프로드러그」로부터 생체 내에 있어서의 생리 조건 하에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 방출되는 화합물을 의미하고, 구체적으로는, 상기의 식 (III)으로 표시되는 화합물, 혹은 그의 제약상 허용되는 염 또는 그들의 용매화물을 의미한다.

[0194] 「할로젠」이란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자를 포함한다. 특히 불소 원자 및 염소 원자가 바람직하다.

[0195] 「알킬」이란, 탄소수 1 내지 15, 바람직하게는 탄소수 1 내지 10, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지상의 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실, n-헵틸, 이소헵틸, n-옥틸, 이소옥틸, n-노닐, n-데실 등을 들 수 있다.

[0196] 「알킬」의 바람직한 형태로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸을 들 수 있다. 더욱 바람직한 형태로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸을 들 수 있다.

[0197] 「알케닐」이란, 임의의 위치에 1 이상의 이중 결합을 갖는, 탄소수 2 내지 15, 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지상의 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어, 비닐, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 푸레닐, 부타디에닐, 펜

테닐, 이소펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 이소헥세닐, 헥사디에닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐, 운데세닐, 오데세닐, 트리데세닐, 테트라데세닐, 펜타데세닐 등을 들 수 있다.

[0198] 「알케닐」의 바람직한 형태로서, 비닐, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐을 들 수 있다.

[0199] 「알킬렌」이란, 탄소수 1 내지 15, 바람직하게는 탄소수 1 내지 10, 보다 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지상의 2가의 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 프로필렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등을 들 수 있다.

[0200] 「알케닐렌」이란, 임의의 위치에 1 이상의 이중 결합을 갖는, 탄소수 2 내지 15, 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 4의 직쇄 또는 분지상의 2가의 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어, 비닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌 등을 들 수 있다.

[0201] 「히드록시알킬」이란, 1 이상의 히드록시기가, 상기 「알킬」의 탄소 원자에 결합하고 있는 수소 원자와 치환된 기를 의미한다. 예를 들어, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 1,2-히드록시에틸 등을 들 수 있다.

[0202] 「히드록시알킬」의 바람직한 형태로서, 히드록시메틸을 들 수 있다.

[0203] 「알킬옥시」란, 상기 「알킬」이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, n-부틸옥시, tert-부틸옥시, 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 헥실옥시 등을 들 수 있다.

[0204] 「알킬옥시」의 바람직한 형태로서, 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, tert-부틸옥시를 들 수 있다.

[0205] 「할로알킬」이란, 1 이상의 상기 「할로젠」이 상기 「알킬」의 탄소 원자에 결합하고 있는 수소 원자와 치환된 기를 포함한다. 예를 들어, 모노플루오로 메틸, 모노플루오로에틸, 모노플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 모노클로로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 1,2-디브로모에틸, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 등을 들 수 있다.

[0206] 「할로알킬」의 하나의 형태로서, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸을 들 수 있다.

[0207] 「알킬카르보닐」이란, 상기 「알킬」이 카르보닐기에 결합한 기를 의미한다. 예를 들어, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, tert-부틸카르보닐, 이소부틸카르보닐, sec-부틸카르보닐, 펜틸카르보닐, 이소펜틸카르보닐, 헥실카르보닐 등을 들 수 있다.

[0208] 「알킬카르보닐」의 바람직한 형태로서, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐을 들 수 있다.

[0209] 「알킬아미노」란, 상기 「알킬」이 아미노기의 질소 원자와 결합하고 있는 수소 원자 1개 또는 2개와 치환된 기를 의미한다. 2개의 알킬기는, 동일해도 되고 상이해도 된다. 예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N,N-디이소프로필아미노, N-메틸-N-에틸아미노, N-이소프로필-N-에틸아미노 등을 들 수 있다.

[0210] 「알킬아미노」의 바람직한 형태로서, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노를 들 수 있다.

[0211] 「알킬아미노알킬」이란, 상기 「알킬아미노」가 상기 「알킬」에 결합한 기를 의미한다.

[0212] 「알킬아미노카르보닐」이란, 상기 「알킬아미노」가 카르보닐기에 결합한 기를 의미한다.

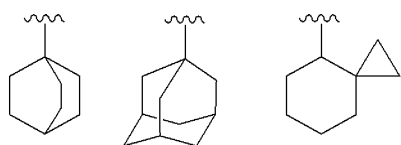
[0213] 「알킬아미노카르보닐옥시」란, 상기 「알킬아미노카르보닐」이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다.

[0214] 「알킬카르보닐아미노」란, 상기 「알킬카르보닐」이 아미노기의 질소 원자와 결합하고 있는 수소 원자 1개와 치환된 기를 의미한다. 예를 들어, 메틸카르보닐아미노, 에틸카르보닐아미노, 프로필카르보닐아미노, 이소프로필카르보닐아미노, tert-부틸카르보닐아미노, 이소부틸카르보닐아미노, sec-부틸카르보닐아미노 등을 들 수 있다.

[0215] 「알킬카르보닐아미노」의 바람직한 형태로서는, 메틸카르보닐아미노, 에틸카르보닐아미노를 들 수 있다.

[0216] 「알킬카르보닐옥시」란, 상기 「알킬카르보닐」이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다. 예를 들어, 메틸카르보닐옥시, 에틸카르보닐옥시, 프로필카르보닐옥시, 이소프로필카르보닐옥시, tert-부틸카르보닐옥시, 이소부틸카르보닐옥시, sec-부틸카르보닐옥시 등을 들 수 있다.

- [0217] 「알킬카르보닐옥시」의 바람직한 형태로서는, 메틸카르보닐옥시, 에틸카르보닐옥시를 들 수 있다.
- [0218] 「알킬카르보닐아미노알킬」이란, 상기 「알킬카르보닐아미노」가 상기 「알킬」에 결합한 기를 의미한다.
- [0219] 「알킬옥시카르보닐」이란, 상기 「알킬옥시」가 카르보닐기에 결합한 기를 의미한다. 예를 들어, 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 프로필옥시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, tert-부틸옥시카르보닐, 이소부틸옥시카르보닐, sec-부틸옥시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 이소펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐 등을 들 수 있다.
- [0220] 「알킬옥시카르보닐」의 바람직한 형태로서는, 메틸옥시카르보닐, 에틸옥시카르보닐, 프로필옥시카르보닐을 들 수 있다.
- [0221] 「알킬옥시카르보닐알킬」이란, 상기 「알킬옥시카르보닐」이 상기 「알킬」에 결합한 기를 의미한다.
- [0222] 「알킬옥시카르보닐옥시」란, 상기 「알킬옥시카르보닐」이 산소 원자에 결합한 기를 의미한다.
- [0223] 「알킬술팜」이란, 상기 「알킬」이 술팜기의 황 원자와 결합하고 있는 수소 원자와 치환된 기를 의미한다. 예를 들어, 메틸술팜, 에틸술팜, n-프로필술팜, 이소프로필술팜 등을 들 수 있다.
- [0224] 「알킬술포닐」이란, 상기 「알킬」이 술포닐기에 결합한 기를 포함한다. 예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐, tert-부틸술포닐, 이소부틸술포닐, sec-부틸술포닐 등을 들 수 있다.
- [0225] 「알킬술포닐」의 하나의 형태로서, 메틸술포닐, 에틸술포닐을 들 수 있다.
- [0226] 「트리알킬실릴」이란, 상기 「알킬」 3개가 규소 원자에 결합하고 있는 기를 의미한다. 3개의 알킬기는 동일해도 되고 상이해도 된다. 예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴 등을 들 수 있다.
- [0227] 「탄소환식기」란, 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 탄소수 3 내지 16, 보다 바람직하게는 탄소수 4 내지 12의 탄소환식기를 의미하고, 방향족 탄소환식기 및 비방향족 탄소환식기를 포함한다.
- [0228] 「방향족 탄소환식기」란, 단환 또는 2환 이상의, 환상 방향족 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어, 페닐, 나프틸, 안트라닐, 페난트릴 등을 들 수 있다.
- [0229] 「방향족 탄소환식기」의 하나의 형태로서, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸을 들 수 있다. 다른 형태로서, 페닐을 들 수 있다.
- [0230] 「비방향족 탄소환식기」란, 단환 또는 2환 이상의, 환상 포화 탄화수소기 또는 환상 비방향족 불포화 탄화수소기를 포함한다. 2환 이상의 「비방향족 탄소환식기」는, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 탄소환식기에, 상기 「방향족 탄소환식기」에 있어서의 환이 축합된 것도 포함한다.
- [0231] 또한, 「비방향족 탄소환식기」는, 이하와 같이 가교되어 있는 환식기, 또는 스피로환을 형성하는 환식기도 포함한다.

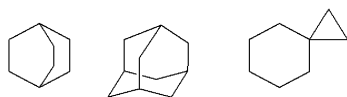


- [0232]
- [0233] 단환의 비방향족 탄소환식기로서는, 탄소수 3 내지 16이 바람직하고, 보다 바람직하게는 탄소수 3 내지 12, 더욱 바람직하게는 탄소수 3 내지 8이다. 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로프로페닐, 시클로부데닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로헥사디에닐 등을 들 수 있다.
- [0234] 2환 이상의 비방향족 탄소환식기로서는, 예를 들어 인다닐, 인데닐, 아세나프틸, 테트라히드로나프틸, 플루오레닐 등을 들 수 있다.
- [0235] 「탄소환」으로서, 탄소수 3 내지 20, 바람직하게는 탄소수 3 내지 16, 보다 바람직하게는 탄소수 4 내지 12의 탄소환을 의미하고, 방향족 탄소환 및 비방향족 탄소환을 포함한다.
- [0236] 「방향족 탄소환」이란, 단환 또는 2환 이상의, 환상 방향족 탄화수소를 포함한다. 예를 들어, 벤젠환, 나프탈렌환, 안트라센환, 페난트렌환 등을 들 수 있다.

[0237] 「방향족 탄소환」의 하나의 형태로서, 벤젠환, 나프탈렌환을 들 수 있다. 다른 형태로서, 벤젠환을 들 수 있다.

[0238] 「비방향족 탄소환」이란, 단환 또는 2환 이상의, 환상 포화 탄화수소 또는 환상 비방향족 불포화 탄화수소를 포함한다. 2환 이상의 「비방향족 탄소환」은, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 탄소환에, 상기 「방향족 탄소환」에 있어서의 환이 축합된 것도 포함한다.

[0239] 또한, 「비방향족 탄소환」은, 이하와 같이 가교되어 있는 환, 또는 스피로환을 형성하는 환도 포함한다.



[0240]

[0241] 단환의 비방향족 탄소환으로서는, 탄소수 3 내지 16이 바람직하고, 보다 바람직하게는 탄소수 3 내지 12, 더욱 바람직하게는 탄소수 3 내지 8이다. 예를 들어, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥탄, 시클로옥탄, 시클로노난, 시클로데칸, 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헥텐, 시클로헥사디엔 등을 들 수 있다.

[0242] 2환 이상의 비방향족 탄소환으로서는, 예를 들어 인단, 인텐, 아세나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌, 플루오렌 등을 들 수 있다.

[0243] 「복소환식기」로서는, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 환 내에 1 이상 갖는, 방향족 복소환식기 및 비방향족 복소환식기를 포함한다.

[0244] 「방향족 복소환식기」란, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 환 내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 방향족환식기를 포함한다.

[0245] 2환 이상의 「방향족 복소환식기」는, 단환 또는 2환 이상의 방향족 복소환식기에, 상기 「방향족 탄소환식기」에 있어서의 환이 축합된 것도 포함한다.

[0246] 단환의 방향족 복소환식기로서는, 5 내지 8원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원이다. 예를 들어, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴 등을 들 수 있다.

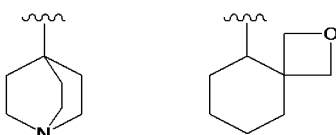
[0247] 2환의 방향족 복소환식기로서는, 예를 들어 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 나프트리디닐, 퀴녹살리닐, 푸리닐, 프테리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이미다조피리딜, 트리아졸로피리딜, 이미다조티아졸릴, 피라지노피리다지닐, 옥사졸로피리딜, 티아졸로피리딜 등을 들 수 있다.

[0248] 3환 이상의 방향족 복소환식기로서는, 예를 들어 카르바졸릴, 아크리디닐, 크산테닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 디벤조푸릴 등을 들 수 있다.

[0249] 「비방향족 복소환식기」란, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 환 내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 환상 비방향족환식기를 포함한다.

[0250] 2환 이상의 「비방향족 복소환식기」는, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 복소환식기에, 상기 「방향족 탄소환식기」, 「비방향족 탄소환식기」, 및/또는 「방향족 복소환식기」에 있어서의 각각의 환이 축합된 것도 포함한다.

[0251] 또한, 「비방향족 복소환식기」는, 이하와 같이 가교되어 있는 기, 또는 스피로환을 형성하는 기도 포함한다.



[0252]

[0253] 단환의 비방향족 복소환식기로서는, 3 내지 8원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원이다. 예를 들

어, 디옥사닐, 티이라닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 아제티디닐, 티아닐, 티아졸리디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 모르폴리노, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리노, 디히드로피리딜, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 디히드로티아졸릴, 테트라히드로티아졸릴, 테트라히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사지닐, 헥사히드로아제피닐, 테트라히드로디아제피닐, 테트라히드로피리다지닐, 헥사히드로피리미디닐, 디옥솔라닐, 디옥사지닐, 아지리디닐, 디옥솔리닐, 옥세파닐, 티올라닐, 티이닐, 티아지닐 등을 들 수 있다.

[0254] 2환 이상의 비방향족 복소환식기로서는, 예를 들어 인돌리닐, 이소인돌리닐, 크로마닐, 이소크로마닐 등을 들 수 있다.

[0255] 「복소환」으로서는, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 환 내에 1 이상 갖는, 방향족 복소환 및 비방향족 복소환을 포함한다.

[0256] 「방향족 복소환」이란, O, S 및 N으로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 환 내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 방향족환을 포함한다.

[0257] 2환 이상의 「방향족 복소환」은, 단환 또는 2환 이상의 방향족 복소환에, 상기 「방향족 탄소환」에 있어서의 환이 축합된 것도 포함한다.

[0258] 단환의 방향족 복소환으로서, 5 내지 8원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원이다. 예를 들어, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 푸란, 티오펜, 이소옥사졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 이소티아졸, 티아졸, 티아디아졸 등을 들 수 있다.

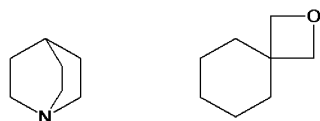
[0259] 2환의 방향족 복소환으로서, 예를 들어 인돌린, 이소인돌린, 인다졸린, 인돌리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 나프티리딘, 퀴녹살린, 푸린, 프테리딘, 벤즈이미다졸, 벤즈이소옥사졸, 벤즈옥사졸, 벤즈옥사디아졸, 벤조이소티아졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조트리아졸, 이미다조피리딘, 트리아졸로피리딘, 이미다조티아졸, 피라지노피리다진, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘 등을 들 수 있다.

[0260] 3환 이상의 방향족 복소환으로서, 예를 들어 카르바졸, 아크리딘, 크산텐, 페노티아진, 페녹사티인, 페녹사진, 디벤조푸란 등을 들 수 있다.

[0261] 「비방향족 복소환」이란, 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로부터 임의로 선택되는 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 환 내에 1 이상 갖는, 단환 또는 2환 이상의, 환상 비방향족환을 포함한다.

[0262] 2환 이상의 「비방향족 복소환」은, 단환 또는 2환 이상의 비방향족 복소환에, 상기 「방향족 탄소환」, 「비방향족 탄소환」 및/또는 「방향족 복소환」에 있어서의 각각의 환이 축합된 것도 포함한다.

[0263] 또한, 「비방향족 복소환」은, 이하와 같이 가교되어 있는 환, 또는 스피로환을 형성하는 환도 포함한다.



[0264]

[0265] 단환의 비방향족 복소환으로서, 3 내지 8원이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원이다. 예를 들어, 디옥산, 티이란, 옥시란, 옥세탄, 옥사티올란, 아제티딘, 티안, 티아졸리딘, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피라졸리딘, 피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 디히드로티아졸린, 테트라히드로티아졸린, 테트라히드로이소티아졸린, 디히드로옥사진, 헥사히드로아제핀, 테트라히드로디아제핀, 테트라히드로피리다진, 헥사히드로피리미딘, 디옥솔란, 디옥사진, 아지리딘, 디옥솔린, 옥세판, 티올란, 티아진 등을 들 수 있다.

[0266] 2환 이상의 비방향족 복소환으로서, 예를 들어 인돌린, 이소인돌린, 크로만, 이소크로만 등을 들 수 있다.

[0267] 「탄소환 알킬」, 「탄소환 옥시」 및 「탄소환 아미노」의 탄소환 부분도 상기 「탄소환」과 마찬가지로이다.

[0268] 「복소환 알킬」, 「복소환 옥시」 및 「복소환 아미노」의 복소환 부분도 상기 「복소환」과 마찬가지로이다.

[0269] 본 발명에 관한 화합물의 특징은, 3환의 축합환이 2개 결합한 화합물을 광학 분할함으로써, 캡 의존적 엔도뉴클레아제 저해 활성이 향상된다는 점이다.

- [0270] 본 발명에 관한 화합물의 그 밖의 특징은, 프로드러그를 형성하는 P^R 기를 도입함으로써, 생체로의 투여 후(예를 들어, 경구 투여)에 효율적으로 체내에 흡수되어, 높은 약효를 나타내도록 한다는 점이다.
- [0271] 본 발명에 관한 화합물의 하나 이상의 수소, 탄소 및/또는 다른 원자는, 각각 수소, 탄소 및/또는 다른 원자의 동위체로 치환될 수 있다. 그러한 동위체의 예로서는, 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I 및 ^{36}Cl 과 같이, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 요오드 및 염소가 포함된다. 본 발명에 관한 화합물은, 그러한 동위체로 치환된 화합물도 포함한다. 해당 동위체로 치환된 화합물은, 의약품으로서도 유용하며, 본 발명에 관한 화합물의 모든 방사성 표지체를 포함한다. 또한, 해당 「방사성 표지체」를 제조하기 위한 「방사성 표지화 방법」도 본 발명에 포함되며, 해당 「방사성 표지체」는, 대사 약물 동태 연구, 결합 분석에 있어서의 연구 및/또는 진단의 툴로서 유용하다.
- [0272] 본 발명에 관한 화합물의 방사성 표지체는, 당해 기술 분야에서 주지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 관한 화합물의 트리튬 표지 화합물은, 트리튬을 사용한 촉매적 탈할로겐화 반응에 의해, 본 발명에 관한 특정한 화합물에 트리튬을 도입함으로써 제조할 수 있다. 이 방법은, 적절한 촉매, 예를 들어 Pd/C의 존재 하, 염기의 존재 하 또는 비존재 하에서, 본 발명에 관한 화합물이 적절하게 할로겐 치환된 전구체와 트리튬 가스를 반응시키는 것을 포함한다. 트리튬 표지 화합물을 제조하기 위한 다른 적절한 방법은, 문헌 ["Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6(1987년)"]을 참조할 수 있다. ^{14}C -표지 화합물은, ^{14}C 탄소를 갖는 원료를 사용함으로써 제조할 수 있다.
- [0273] 본 발명에 관한 화합물의 제약상 허용되는 염으로서, 예를 들어 본 발명에 관한 화합물과, 알칼리 금속(예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨 등), 알칼리 토금속(예를 들어, 칼슘, 바륨 등), 마그네슘, 전이 금속(예를 들어, 아연, 철 등), 암모니아, 유기 염기(예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디시클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 메글루민, 에틸렌디아민, 피리딘, 피롤린, 퀴놀린 등) 및 아미노산과의 염, 또는 무기산(예를 들어, 염산, 황산, 질산, 탄산, 브롬화수소산, 인산, 요오드화수소산 등), 및 유기산(예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 만델산, 글루타르산, 말산, 벤조산, 프탈산, 아스코르브산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등)과의 염을 들 수 있다. 특히 염산, 황산, 인산, 타르타르산, 메탄술폰산과의 염 등을 들 수 있다. 이들 염은, 통상 행해지는 방법에 의해 형성시킬 수 있다.
- [0274] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 용매화물(예를 들어, 수화물 등) 및/또는 결정 다형을 형성하는 경우가 있으며, 본 발명은 그러한 각종 용매화물 및 결정 다형도 포함한다. 「용매화물」은, 본 발명에 관한 화합물에 대하여, 임의의 수의 용매 분자(예를 들어, 물 분자 등)와 배위되어 있어도 된다. 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 대기 중에 방치함으로써, 수분을 흡수하여, 흡착수가 부착되는 경우나, 수화물을 형성하는 경우가 있다. 또한, 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 재결정함으로써 결정 다형을 형성하는 경우가 있다.
- [0275] P^R 기는, 생체로의 투여(예를 들어, 경구 투여) 후에, 약물 대사 효소, 가수분해 효소, 위산 및/또는 장내 세균 등의 작용에 의해 OH기로 변환되는 기가 바람직하다.

[0276] P^R 의 보다 바람직한 형태로서, 이하의 식 a) 내지 ac)로부터 선택되는 기를 들 수 있다.

- a) $-C(=O)-P^{R0}$,
- b) $-C(=O)-P^{R1}$,
- c) $-C(=O)-L-P^{R1}$,
- d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$,
- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$,
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$,
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,
- j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$,
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$,
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$,
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$,
- n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$,
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$,
- p) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$,
- q) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$,
- r) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$,

- [0277]
- s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$,
 - t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$,
 - u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$,
 - v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (단, 벤질기를 제외함),
 - w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$,
 - x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$,
 - y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$,
 - z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$,
 - a a) $-S(=O)_2-P^{R10}$,
 - a b) $-P^{R11}$, 및
 - a c) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$,

[0278]

[0279] (식 중, L은, 직쇄 혹은 분지상의 알킬렌, 또는 직쇄 혹은 분지상의 알케닐렌이고,

[0280] K는, 수소, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,

[0281] P^{R0} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알케닐이고,

[0282] P^{R1} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬술폰아닐이고,

[0283] P^{R2} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있

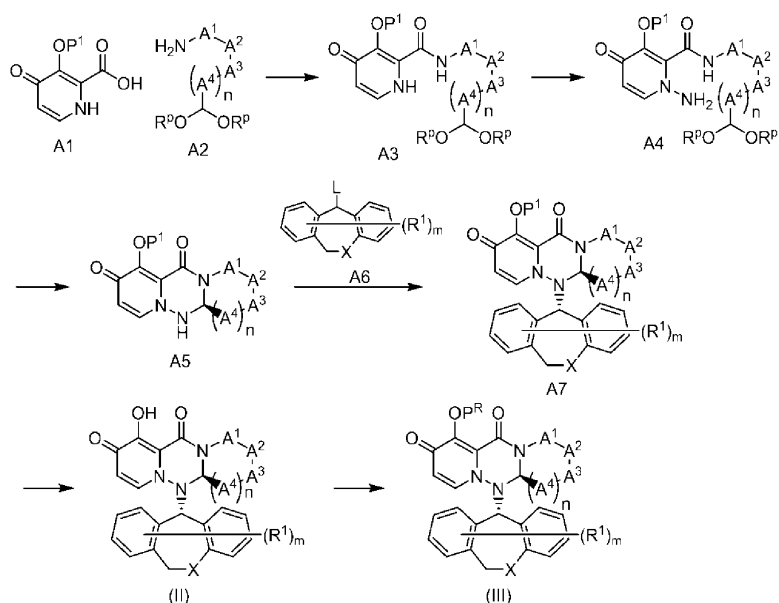
어도 되는 복소환 알킬, 또는 트리알킬실릴이고,

- [0284] P^{R3} 은, 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,
- [0285] P^{R4} 는, 각각 독립적으로 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬, 또는 트리알킬실릴이고,
- [0286] P^{R5} 는, 각각 독립적으로 히드록시 또는 벤질옥시이고,
- [0287] P^{R6} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,
- [0288] P^{R7} 은, 각각 독립적으로 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬이고,
- [0289] P^{R8} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시이고,
- [0290] P^{R9} 는, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬아미노, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 옥시, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 아미노, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 아미노이고,
- [0291] P^{R8} 및 P^{R9} 는, 인접하는 인 원자와 하나가 되어, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환을 형성해도 되고,
- [0292] P^{R10} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환 알킬, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환 알킬이고,
- [0293] P^{R11} 은, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알킬, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 알케닐, 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 탄소환식기, 또는 치환기군 A로 치환되어 있어도 되는 복소환식기이고,
- [0294] 치환기군 A: 옥소, 알킬, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 탄소환식기, 복소환식기, 탄소환 알킬, 알킬카르보닐, 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐아미노알킬, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시카르보닐알킬, 알킬옥시카르보닐옥시, 알킬아미노카르보닐옥시, 알킬아미노알킬, 알킬옥시, 시아노, 니트로, 아지드, 알킬술포닐, 트리알킬실릴 및 포스포임).
- [0295] P^R 의 더욱 바람직한 형태로서, 이하의 기를 들 수 있다.

- a) $-C(=O)-P^{R0}$,
- b) $-C(=O)-P^{R1}$,
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$,
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$,
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$,
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (단, 벤질기를 제외함),
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$,
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$, 및
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$,

[0296]

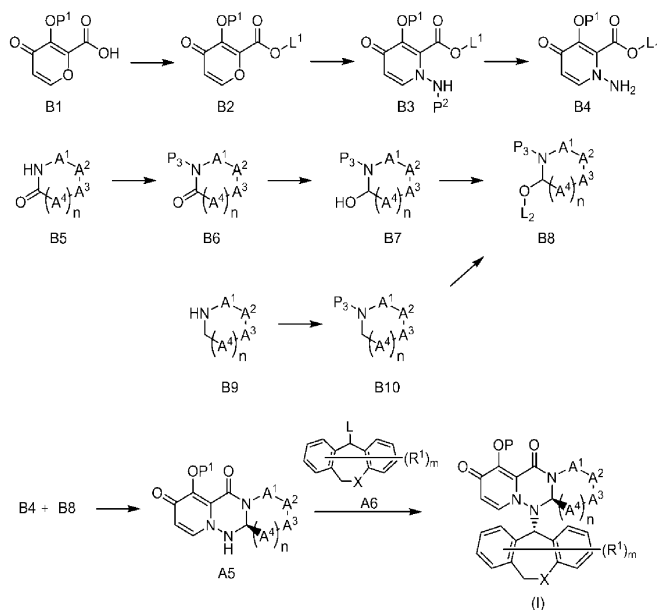
- [0311] (본 발명의 화합물의 제조법)
- [0312] 본 발명의 화합물의 일반적 제조법을 이하에 예시한다. 또한, 추출, 정제 등은, 통상의 유기 화학의 실험에서 행하는 처리를 행하면 된다.
- [0313] 본 발명의 화합물의 합성은, 당해 분야에 있어서 공지된 방법을 참작하면서 실시할 수 있다.
- [0314] 원료 화합물은, 시판 중인 화합물, 본 명세서에 있어서 기재된 것, 본 명세서에 있어서 인용된 문헌에 기재된 것, 및 그 밖의 공지 화합물을 이용할 수 있다.
- [0315] 본 발명의 화합물의 염을 취득하고 싶을 때, 본 발명의 화합물이 염의 형태로 얻어지는 경우에는, 그대로 정제 하면 되며, 또한 유리된 형태로 얻어지는 경우에는, 적당한 유기 용매에 용해 혹은 현탁시키고, 산 또는 염기를 첨가하여 통상의 방법에 의해 염을 형성시키면 된다.
- [0316] 또한, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은, 물 혹은 각종 용매와의 부가물(수화물 내지 용매화물)의 형태로 존재하기도 하는데, 이들 부가물도 본 발명에 포함된다.
- [0317] 일반적 합성법, 그리고 참고예, 실시예 및 중간체 합성에 중, 각 약어의 의미는 이하와 같다.
- [0318] Boc: tert-부톡시카르보닐
- [0319] DBU: 디아자비시클로운데센
- [0320] DMA: N,N-디메틸아세트아미드
- [0321] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0322] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트
- [0323] NMP: N-메틸피롤리돈
- [0324] OBn: 벤질옥시
- [0325] THF: 테트라히드로푸란
- [0326] T3P: 프로필포스폰산 무수물
- [0327] WSC·HCl: N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염
- [0328] 또한, 「췌기형」 및 「파선」은 절대 입체 배치를 나타낸다.
- [0329] (제법 1)



[0330]

- [0331] (식 중, P^1 은 OH의 보호기; R^P 는 아세탈의 보호기; L은 탈리기; 그 밖의 각 기호는, 상기와 동의의임)
- [0332] 제1 공정
- [0333] 화합물 A1에, DMF, THF, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, 디시클로헥실카르보디이미드, 카르보닐디이미다졸, 디시클로헥실카르보디이미도-N-히드록시벤조트리아졸, 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드, 헥사플루오로인산 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄, WSC·HCl, HATU 등의 탈수 축합제 존재 하, 화합물 A2를 첨가하고, -20℃ 내지 60℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 40℃에서 0.1시간 내지 24시간, 바람직하게는 1시간 내지 12시간 반응시킴으로써, 화합물 A3을 얻을 수 있다.
- [0334] 또는, 화합물 A1을 THF, 디옥산, 디클로로메탄, DMF 등의 용매의 존재 하, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1-메틸이미다졸 등의 염기의 존재 하 또는 비존재 하, 디페닐클로로포스페이트, 염화티오닐, 염화옥살릴 등의 아실화 시약을 첨가함으로써 산 클로라이드를 생성시키고, 화합물 A2를 첨가하고, -20℃ 내지 60℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 40℃에서 0.1시간 내지 24시간, 바람직하게는 0.5시간 내지 12시간 반응시킴으로써, 화합물 A3을 얻을 수 있다.
- [0335] 제2 공정
- [0336] 화합물 A3에, DMF, DMA, NMP, THF 등의 용매의 존재 하, 탄산칼륨, 탄산나트륨, O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민을 첨가하고, 10℃ 내지 60℃, 바람직하게는 20℃ 내지 40℃에서 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 A4를 얻을 수 있다.
- [0337] 제3 공정
- [0338] 화합물 A4의 아세탈 보호기의 탈보호 반응은, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)] 등에 기재된 일반적인 방법으로 행할 수 있다. 그 후, 생성된 알데히드기를 분자 내 반응시킴으로써, 화합물 A5를 얻을 수 있다.
- [0339] 예를 들어, 화합물 A4에, DMF, 톨루엔, THF 등의 용매의 존재 하, 아세트산 및/또는 파라톨루엔술포산, 메탄술포산 등을 첨가하고, 10℃ 내지 80℃, 바람직하게는 30℃ 내지 60℃에서 0.5시간 내지 12시간, 바람직하게는 1시간 내지 6시간 반응시킴으로써, 화합물 A5의 라세미체를 얻을 수 있다. 화합물 A5의 라세미체를 SFC 혹은 HPLC 시스템(키랄 컬럼)으로 광학 분할함으로써, 화합물 A5를 얻을 수 있다.
- [0340] 제4 공정
- [0341] 화합물 A5에, DMF, DMA, NMP, THF 등의 용매의 존재 하 또는 그들의 혼합 용매 중, 화합물 A6 및 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 염기를 첨가하고, 0℃ 내지 60℃, 바람직하게는 10℃ 내지 40℃에서 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 A7을 얻을 수 있다.
- [0342] 또한, 화합물 A5에, DMF, 아세트산에틸, 아세트산부틸, 1,4-디옥산 등의 용매의 존재 하 또는 그들의 혼합 용매 중, 화합물 A6 및 T3P, 메탄술포산 혹은 파라톨루엔술포산을 첨가하고, 40℃ 내지 150℃, 바람직하게는 60℃ 내지 120℃에서 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 A7을 얻을 수 있다.
- [0343] 제5 공정
- [0344] 화합물 A7의 수산기의 보호기의 탈보호 반응은, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)] 등에 기재된 일반적인 방법으로 행할 수 있다.
- [0345] 제6 공정
- [0346] 화합물 (II)의 히드록실기를 에스테르기 또는 에테르기로 변환하는 일반적인 방법에 의해 화합물 (III)을 얻을 수 있다.
- [0347] 예를 들어, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons), Prog. Med. 5:2157-2161(1985)] 및 문헌 [Supplied by The British Library-"The world's Knowledge"] 등에 기재된 방법을 이용할 수 있다.

[0348] (제법 2)



[0349]

[0350] (식 중, P²는 NH의 보호기; L¹ 및 L²는 탈리기; 그 밖의 각 기호는, 상기와 동의의임)

[0351] 제1 공정

[0352] 화합물 B1을 DMF, THF, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, 요오드화메틸 등 할로겐화알킬을 디아자비시클로운데센 등 염기 존재 하, 화합물 A2를 첨가하고, -20℃ 내지 60℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 40℃에서 0.1시간 내지 24시간, 바람직하게는 1시간 내지 12시간 반응시킴으로써, 화합물 B2를 얻을 수 있다.

[0353] 또는, 화합물 B1을 THF, 디옥산, 디클로로메탄, DMF 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, 디페닐클로로포스 페이트, 염화티오닐, 염화옥살릴 등의 아실화 시약을 첨가함으로써 산 클로라이드를 생성시키고, 피리딘, 트리 에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1-메틸이미다졸 등의 염기의 존재 하 또는 비존재 하, 알코올을 첨가하고, -20℃ 내지 60℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 40℃에서 0.1시간 내지 24시간, 바람직하게는 0.5시간 내지 12시간 반응시킴으로써, 화합물 B2를 얻을 수 있다.

[0354] 제2 공정

[0355] 화합물 B2를 THF, 디옥산, 디클로로메탄, DMF 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, 파라톨루엔술폰산피리디 늄과 Boc 히드라진 등 보호된 히드라진을 작용시켜, 10℃ 내지 150℃, 바람직하게는 40℃ 내지 100℃에서 1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 B3을 얻을 수 있다.

[0356] 제3 공정

[0357] 화합물 B3의 아미노기의 보호기의 탈보호 반응은, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)] 등에 기재된 일반적인 방법으로 행할 수 있다.

[0358] 제4 공정

[0359] 화합물 B5를 THF, 디옥산, 디클로로메탄, DMF 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, -100℃ 내지 0℃에서 n- 부틸리튬 등 강염기를 작용시킨 후, 할로포름산알킬과 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 B6을 얻을 수 있다.

[0360] 제5 공정

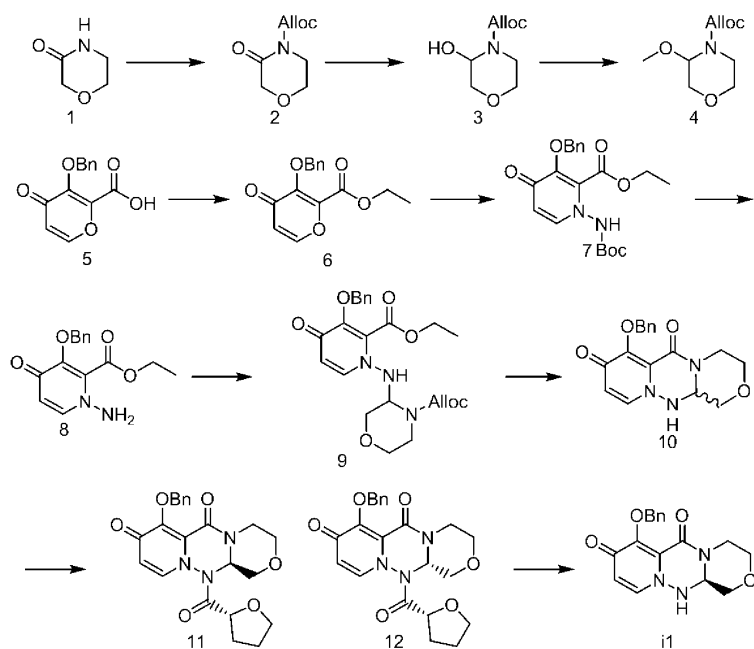
[0361] 화합물 B6을 THF, 디옥산, 디클로로메탄, DMF 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, -100℃ 내지 0℃에서, 리튬디이소부틸알루미늄히드ريد 등 환원제와 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴 으로써, 화합물 B7을 얻을 수 있다.

- [0362] 제6 공정
- [0363] 화합물 B7을 알코올에 용해하고, 파라톨루엔술폰산 혹은 메탄술폰산과 0℃ 내지 100℃에서 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 B8을 얻을 수 있다.
- [0364] 제7 공정
- [0365] 화합물 B9를 THF, 디옥산, 디클로로메탄, DMF 등의 용매 중 또는 그들의 혼합 용매 중, -40℃ 내지 40℃에서 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1-메틸이미다졸 등의 염기의 존재 하 또는 비존재 하, 할로포름산 알킬과 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 반응시킴으로써, 화합물 B10을 얻을 수 있다.
- [0366] 제8 공정
- [0367] 화합물 B10을, 알코올 중, 탄산칼륨 등의 염기와 과염소산테트라에틸암모늄에 탄소 전극(애노드)과 플래티나 전극(캐소드)을 침지하고, 0.1시간 내지 48시간, 바람직하게는 1시간 내지 24시간 교반하면서 0.1 내지 1.0A의 정전류를 흘림으로써, 화합물 B8을 얻을 수 있다.
- [0368] 제9 내지 제10 공정
- [0369] 화합물 B4와 화합물 B8을 사용하여 제법 1의 제3 내지 제6 공정을 실시함으로써, 화합물 (I)을 얻을 수 있다.
- [0370] 본 발명 화합물은 캡 의존적 엔도뉴클레아제 저해 작용을 갖는다. 따라서, 본 발명 화합물은 인플루엔자의 치료제 및/또는 예방제로서 유용하다.
- [0371] 본 발명 화합물은, 캡 의존적 엔도뉴클레아제 저해 작용뿐만 아니라, 의약으로서의 유용성을 구비하고 있으며, 하기의 어느 것, 혹은 모든 우수한 특징을 갖고 있다.
- [0372] a) CYP 효소(예를 들어, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 등)에 대한 저해 작용이 약하다.
- [0373] b) 높은 생물학적 이용 가능성, 적당한 클리어런스 등 양호한 약물 동태를 나타낸다.
- [0374] c) 대사 안정성이 높다.
- [0375] d) CYP 효소(예를 들어, CYP3A4)에 대하여, 본 명세서에 기재하는 측정 조건의 농도 범위 내에서 불가역적 저해 작용을 나타내지 않는다.
- [0376] e) 변이원성을 갖지 않는다.
- [0377] f) 심혈관계의 리스크가 낮다.
- [0378] g) 높은 용해성을 나타낸다.
- [0379] h) 광독성을 갖지 않는다.
- [0380] 본 발명 화합물을, 상기 질환의 치료를 목적으로 하여 인간에게 투여하는 경우에는, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 환제, 액제 등으로서 경구적으로, 또는 주사제, 좌제, 경피 흡수제, 흡입제 등으로서 비경구적으로 투여할 수 있다. 또한, 본 화합물의 유효량에 그 제형에 적합한 부형제, 결합제, 습윤제, 붕괴제, 활택제 등의 의약품 첨가제를 필요에 따라 혼합하여, 의약 제제로 할 수 있다. 주사제의 경우에는, 적당한 담체와 함께 멸균 처리를 행하여 제제로 한다.
- [0381] 본 발명의 의약 조성물을 투여하는 경우, 경구적, 비경구적의 어느 방법으로도 투여할 수 있다. 경구 투여는 통상법에 따라 정제, 과립제, 산제, 캡슐제 등의 통상 사용되는 제형으로 제조하여 투여하면 된다. 비경구 투여는, 주사제 등의 통상 사용되는 어느 제형으로도 적합하게 투여할 수 있다. 본 발명에 관한 화합물은 경구 흡수성이 높기 때문에, 경구제로서 적합하게 사용할 수 있다.
- [0382] 본 발명 화합물의 유효량에 그 제형에 적합한 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제 등의 각종 의약품 첨가제를 필요에 따라 혼합하여, 의약 조성물로 할 수 있다.
- [0383] 투여량은 질환의 상태, 투여 루트, 환자의 연령 또는 체중에 따라서도 상이하지만, 성인에게 경구로 투여하는 경우, 통상 0.1 내지 100mg/kg/일이고, 바람직하게는 1 내지 20mg/kg/일이다.
- [0384] 본 발명의 의약 조성물의 투여량은, 환자의 연령, 체중, 질병의 종류나 정도, 투여 경로 등을 고려한 후에 설정하는 것이 바람직하지만, 성인에게 경구 투여하는 경우, 통상 0.05 내지 100mg/kg/일이고, 바람직하게는 0.1 내

지 10mg/kg/일의 범위 내이다. 비경구 투여의 경우에는 투여 경로에 따라 크게 상이하지만, 통상 0.005 내지 10mg/kg/일이고, 바람직하게는 0.01 내지 1mg/kg/일의 범위 내이다. 이것을 1일 1회 내지 수회로 나누어 투여하면 된다.

- [0385] 본 발명 화합물은, 해당 화합물의 작용의 증강 또는 해당 화합물의 투여량의 저감 등을 목적으로 하여, 다른 약제 등(이하, 병용 약제라고 약기함)과 조합하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 인플루엔자 질환에 있어서는, 뉴라미니다아제 저해제(예를 들어, 오셀타미비르, 자나미비르, 페라미비르 및 이나비르 등), RNA 의존성 RNA 폴리메라아제 저해제(예를 들어, 파비피라비르), M2 단백 저해제(예를 들어 아만타딘), PB2 Cap 결합 저해제(예를 들어, VX-787), 항 HA 항체(예를 들어, MHAA4549A), 또는 면역 작용약(예를 들어, 니타록사니드)과 조합하여 사용될 수 있다. 이때, 본 발명 화합물과 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않으며, 이들을 투여 대상에 대하여, 동시에 투여해도 되고, 시간차를 두고 투여해도 된다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제는, 각각의 활성 성분을 포함하는 2종류 이상의 제제로서 투여되어도 되고, 모든 활성 성분을 포함하는 단일의 제제로서 투여되어도 된다.
- [0386] 병용 약제의 투여량은, 임상상 사용되고 있는 용량을 기준으로 하여 적절히 선택할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제의 배합비는, 투여 대상, 투여 루트, 대상 질환, 증상, 조합 등에 따라 적절히 선택할 수 있다. 예를 들어, 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명 화합물 1중량부에 대하여, 병용 약제를 0.01 내지 100중량부 사용하면 된다.
- [0387] 이하에 본 발명의 실시예, 참고예 및 중간체 합성예, 그리고 시험예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0388] 참고예 및 실시예에서 얻어진 NMR 분석은, 300MHz에서 행하고, DMSO-d₆, CDCl₃을 사용하여 측정하였다.
- [0389] RT라고 되어 있는 것은, LC/MS: 액체 크로마토그래피/질량 분석에서의 리텐션 타임을 나타내며 이하의 조건에서 측정하였다.
- [0390] (측정 조건)
- [0391] (1) 칼럼: ACQUITY UPLC(등록 상표) BEH C18(1.7 μ m i.d. 2.1 $\times$ 50mm)(Waters)
- [0392] 유속: 0.8mL/분; UV 검출 파장: 254nm;
- [0393] 이동상: [A] 0.1% 포름산 함유 수용액, [B] 0.1% 포름산 함유 아세트니트릴 용액
- [0394] 3.5분간 5%-100% 용매 [B]의 선형 구배를 행한 후, 0.5분간 100% 용매 [B]를 유지하였다.
- [0395] (2) 칼럼: Shim-pack XR-ODS(2.2 μ m, i.d. 50 $\times$ 3.0mm)(Shimadzu)
- [0396] 유속: 1.6mL/분; UV 검출 파장: 254nm;
- [0397] 이동상: [A] 0.1% 포름산 함유 수용액, [B] 0.1% 포름산 함유 아세트니트릴 용액
- [0398] 구배: 3분간 10%-100% 용매 [B]의 선형 구배를 행하고, 0.5분간 100% 용매 [B]를 유지하였다.

[0399] 참고예 1



[0400]

[0401] 제1 공정

[0402] 화합물 1(5.0g, 49.5mmol)의 THF(100mL) 용액에, 질소 분위기 하, 드라이아이스-아세톤으로 -78℃로 냉각 하, 1.62mol/L n-부틸리튬-헥산 용액(30.5mL, 49.5mmol)을 적하하고, -78℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 클로로포름산알릴(5.96g, 49.5mmol)의 THF(20mL) 용액을 적하하고, -78℃에서 2시간 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액으로 키텅하고, 실온으로 승온한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 2(5.66g, 수율 62%)를 얻었다.

[0403] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.83(t, J=8.0Hz, 2H), 3.92(t, J=8.0Hz, 2H), 4.26(s, 2H), 4.78(d, J=8.0Hz, 2H), 5.30(d, J=12.0Hz, 1H), 5.44(d, J=16.0Hz, 1H), 5.93-6.03(m, 1H).

[0404] 제2 공정

[0405] 화합물 2(6.6g, 35.6mmol)의 THF(66mL) 용액에, 질소 분위기 하, 드라이아이스-아세톤으로 -78℃로 냉각 하, 1.03mol/L DIBAL-H 헥산 용액(45.0mL, 46.3mmol)을 적하하고, -78℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 아세톤으로 키텅한 후, 로셀염 수용액을 첨가하여 교반하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 3(6.21g, 수율 93%)을 얻었다.

[0406] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.44(br, 1H), 3.50-3.64(m, 2H), 3.71(br, 1H), 3.95(d, J=8.0Hz, 2H), 4.64(d, J=8.0Hz, 2H), 5.24(d, J=12.0Hz, 1H), 5.40(d, J=16.0Hz, 1H), 5.47(d, J=4Hz, 1H), 5.87-6.00(m, 1H).

[0407] 제3 공정

[0408] 화합물 3(6.2g, 33.1mmol)의 메탄올(65mL) 용액에, 파라톨루엔술폰산 일수화물(0.63g, 3.31mmol)을 첨가하고 실온에서 철야 교반하였다. 반응액을, 탄산수소나트륨 수용액으로 키텅한 후, 농축하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 4(5.77g, 수율 87%)를 얻었다.

[0409] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.34(s, 3H), 3.55(br, 2H), 3.73-3.99(m, 3H), 4.64(d, J=8.0Hz, 2H), 5.10-5.20(m, 1H), 5.25(d, J=8.0Hz, 1H), 5.33(d, J=16Hz, 1H), 5.88-6.05(m, 1H).

[0410] 제4 공정

[0411] 화합물 5(20.0g, 81mmol)의 DMF(100mL) 용액에, 요오드화에틸(22.8g, 146mmol)과 디아자비시클로운데센(18.4mL, 122mmol)을 첨가하여 실온에서 철야 교반하였다. 반응액을 10% 염화암모늄 수용액에 쏟아 붓고, 아

세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 6(22.3g, 수율 100%)을 얻었다.

[0412] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.23(t, J=8.0Hz, 3H), 4.28(q, J=8.0Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 6.57(d, J=4.0Hz, 1H), 7.28-7.48(m, 5H), 8.21(d, J=4.0Hz, 1H).

[0413] 제5 공정

[0414] 화합물 6(500mg, 1.82mmol)의 DMA(5.0mL) 용액에, p-톨루엔술폰산피리디늄(1.37g, 5.47mmol)과 Boc 히드라진(361mg, 2.74mmol)을 첨가하고, 60℃에서 14시간 교반하였다. 반응액을 물에 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액과 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 화합물 7(519mg, 수율 73%)을 얻었다.

[0415] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(t, J=8.0Hz, 3H), 1.46(s, 9H), 4.26(q, J=8.0Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 6.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.27-7.38(m, 4H), 7.40-7.45(m, 2H).

[0416] 제6 공정

[0417] 화합물 7(500mg, 1.29mmol)을 4mol/L 염산 아세트산에틸 용액(5mL)에 용해하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 8(369mg, 수율 99%)을 얻었다.

[0418] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26(t, J=8.0Hz, 3H), 4.31(q, J=8.0Hz, 2H), 5.24(s, 2H), 6.47(d, J=8.0, 1H), 7.28-7.44(m, 5H), 7.64(d, J=8.0, 1H).

[0419] 제7 공정

[0420] 화합물 7(365mg, 1.27mmol)과 화합물 4(306mg, 1.52mmol)의 아세트니트릴(8mL) 용액에, 질소 분위기 하, 드라이아이스-사염화탄소로 -25℃로 냉각 하, 사염화주석(0.223mL, 1.90mmol)을 적하하고, -25℃에서 45분간 교반하였다. 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 킨칭한 후, 디클로로메탄을 첨가하고, 실온에서 교반하고, 셀라이트 여과를 하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 9의 조생성물을 얻었다. 얻어진 화합물 9를 THF(8mL)에 용해하고, 모르폴린(1.10mL, 12.7mmol), 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(146mg, 0.127mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액에 디에틸에테르(16mL)를 첨가하고, 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 건조시켜 화합물 10(418mg, 수율 100%)을 얻었다.

[0421] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.90-2.99(m, 1H), 3.13(t, J=12.0Hz, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.14(d, J=12.0Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 6.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.40(m, 3H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H).

[0422] 제8 공정

[0423] (R)-테트라히드로푸란-2-카르복실산(855mg, 7.36mmol), 화합물 10(2.00g, 6.11mmol)의 아세트산에틸(9mL) 현탁액에, 실온에서 피리딘(4.00mL, 49.6mmol) 및 T3P(50% 아세트산에틸 용액, 11.0mL, 18.5mmol)를 순차적으로 첨가하고, 철야 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출한 후, 아세트산에틸(4mL), 에탄올(4mL)로 순차적으로 세정하였다. 얻어진 고체를 에탄올(6mL)에 현탁하고, 실온에서 6.5시간 교반하였다. 현탁액을 여과하여 얻어진 고체를 에탄올(2mL)로 2회 세정하여, 화합물 11(1.18g, 수율 45.4%)을 얻었다.

[0424] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}) \delta$: 1.80-1.94(m, 2H), 1.95-2.14(m, 2H), 3.21-3.35(m, 2H), 3.50-3.60(m, 1H), 3.70-3.82(m, 3H), 4.00-4.05(m, 1H), 4.32-4.38(m, 1H), 5.14(dd, J=10.8Hz, 21.6Hz, 2H), 5.76-5.81(m, 1H), 6.29(d; J=4.8Hz, 1H), 7.28-7.39(m, 3H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.64-7.75(m, 1H).

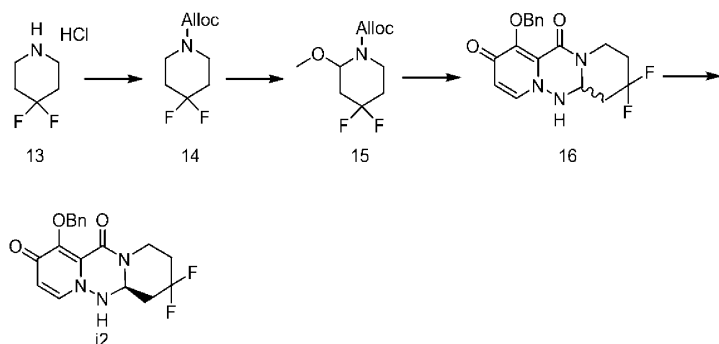
[0425] 제9 공정

[0426] 화합물 11(500mg, 1.18mmol)의 에탄올(3.5mL) 현탁액에, 실온에서 DBU(0.0035mL, 0.023mmol)를 첨가하고, 30분

간 교반하였다. 얻어진 현탁액에 디이소프로필에테르(6.5ml)를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출한 후, 아세트산에틸(1.5ml)로 2회 세정하여 화합물 i1(346mg, 수율 89.9%)을 얻었다.

[0427] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}) \delta$: 2.80-3.00(m, 1H), 3.10-3.18(m, 1H), 3.38-3.50(m, 1H), 3.98-4.08(m, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.76-4.84(m, 1H), 5.04-5.14(m, 2H), 6.22(m, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.40(m, 4H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.70(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H).

[0428] 참고예 2



[0429]

[0430] 제1 공정

[0431] 화합물 13(8.0g, 50.8mmol)의 디클로로메탄(120mL) 현탁액에, 빙욕 하 트리에틸아민(17.6mL, 127mmol)을 첨가하고, 클로로포름산알릴(6.44mL, 60.9mmol)을 적하하여, 0℃에서 1시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 5% 시트르산 수용액과 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 14(10.1g, 수율 97%)를 얻었다.

[0432] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.96(br, 4H), 3.62(s, 4H), 4.60(s, 2H), 5.22(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.30(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.86-5.99(m, 1H).

[0433] 제2 공정

[0434] 화합물 14(0.9g, 4.39mmol), 탄산칼륨(60mg, 0.44mmol), 과염소산테트라에틸암모늄(50mg, 0.22mmol)의 메탄올(30mL) 용액에, 탄소 전극(애노드)과 플래티나 전극(캐소드)을 침지하고, 실온에서 6시간 교반하면서 0.1A의 정전류를 흘렸다. 반응액에 아세트산에틸과 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 15(992mg, 수율 96%)를 얻었다.

[0435] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.81-2.15(m, 3H), 2.39(t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.27(s, 3H), 3.61(s, 1H), 4.11(br, 1H), 4.61(br, 2H), 5.20-5.36(m, 2H), 5.57(br, 1H), 5.88-5.99(m, 1H).

[0436] 제3 공정

[0437] 참고예 1의 제7, 제8과 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 16을 얻었다.

[0438] 제4 공정

[0439] 화합물 16(870mg, 2.41mmol)을 Waters제 SFC30 시스템(다이셀제 CHIRALPAK IB, 액화 탄산-메탄올)으로 키랄 분할하여, 화합물 i2(270mg, 수율 31%)를 얻었다.

[0440] 분석 조건

[0441] <Waters제 SFC30 시스템(SPRC4 · 5N406)>

[0442] 칼럼: CHIRALPAK IB/SFC(5 μm , i.d. 250 $\times$ 4.6mm)(DAICEL)

[0443] 유속: 8.0mL/분; UV 검출 파장: 254nm

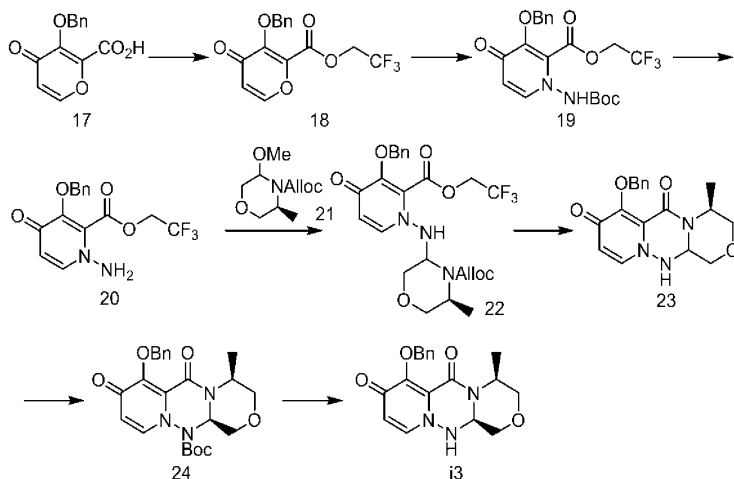
[0444] 배압: 100bar

[0445] 이동상: [A] 액화 탄산, [B] 메탄올

[0446] 1분간 5% 용매 [B]를 유지한 후에, 6분간 5%-40% 용매 [B]의 선형 구배를 행하였다. 그 후 2분간 40% 용매 [B]를 유지한 후에, 1분간 5% 용매 [B]를 유지하였다.

[0447] 용출 시간: 7.3분

[0448] 참고예 3



[0449]

[0450] 제1 공정

[0451] 화합물 17(4.00g, 16.3mmol)의 디클로로메탄(40mL) 용액에, 빙냉 하, 옥살산 디클로라이드(1.56mL, 17.9mmol) 및 DMF(0.013mL, 0.162mmol)를 적하하고, 실온으로 상승하면서 5시간 교반하였다. 반응액을 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 디클로로메탄(40mL)에 용해하고, 빙냉 하, 2,2,2-트리플루오로에탄올(2.44g, 24.4mmol), 트리에틸아민(4.50mL, 32.5mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘(99.0mg, 0.812mmol)을 첨가하고, 실온으로 상승하면서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 1mol/L 염산 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 1mol/L 염산 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여, 화합물 18(5.33g, 수율 100%)을 얻었다.

[0452] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.64(q, J=8.2Hz, 2H), 5.38(s, 2H), 6.49(d, J=5.6Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.75(d, J=5.6Hz, 1H).

[0453] 제2 내지 제3 공정

[0454] 참고예 1의 제5, 제6과 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 20을 얻었다.

[0455] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.55(q, J=8.3Hz, 2H), 5.18(s, 2H), 5.29(s, 2H), 6.37(d, J=7.8Hz, 1H), 7.30-7.42(m, 6H).

[0456] 제4, 제5 공정

[0457] 참고예 1의 제7과 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 23을 얻었다.

[0458] LC/MS(ESI): $m/z=342.1[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1.00, 1.09\text{min}$, 방법(1)

[0459] 제6 공정

[0460] 화합물 23(820mg, 2.40mmol)의 디클로로메탄(16.5mL) 용액에, Boc20(0.837mL, 3.60mmol), 트리에틸아민(0.499mL, 3.60mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(44.0mg, 0.360mmol)을 첨가하고, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응액에 1mol/L 염산 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 1mol/L 염산 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 화합물 24(593mg, 수율 56%) 및 화합물 i3(170mg, 수율 16%)을 얻었다.

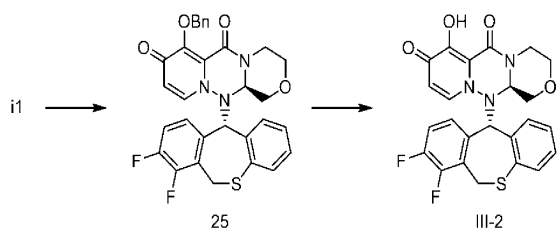
[0461] 화합물 24: LC/MS(ESI): $m/z=441.9[M+H]^+$, RT=1.67min, 방법(1)

[0462] 제7 공정

[0463] 화합물 24(547mg, 1.24mmol)를 아세트산(5.5mL)에 용해하고, 80℃에서 5시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여 화합물 i3(454mg, 수율 100%)을 얻었다.

[0464] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 3.45(dd, $J=10.5$, 10.5Hz, 1H), 3.55(dd, $J=11.7$, 4.3Hz, 1H), 3.92(dd, $J=11.7$, 3.6Hz, 1H), 3.95-4.01(m, 2H), 4.76(dq, $J=13.9$, 4.3Hz, 1H), 5.19(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.22(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.36(d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 6.28(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.36(m, 3H), 7.56-7.61(m, 2H).

[0465] 실시예 1



[0466]

[0467] 제1 공정

[0468] 화합물 i1(1100g, 3360mmol) 및 7,8-디플루오로-6,11-디히드로디벤조티오펜-11-올(977g, 3697mmol)을, 50wt% T3P의 아세트산에틸 용액(3208g, 5041mmol) 및 아세트산에틸(1.1L)에 현탁시켰다. 반응액에, 실온에서 메탄술폰산(436mL, 6721mmol)을 첨가하고, 70℃에서 5시간 30분간 교반하였다. 빙냉 하, 반응액에 물을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, THF를 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 8% 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 THF(5.5L)에 용해시키고, 탄산칼륨(790g, 5713mmol)을 첨가하고, 50℃로 승온하고, 벤질 브로마이드(240mL, 2016mmol)를 적하하고, 60℃에서 8시간 30분간 교반하였다. 빙냉 하, 반응액에 2mol/L 염산 수용액을 적하하고, 실온에서 10분간 교반하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 8% 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 활성탄(Norit SX-2, 240g)을 첨가하고, 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압 하 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸 및 헥산을 첨가하고, 고체를 석출시킨 후, 여과 취출함으로써, 화합물 25(1019g, 1776mmol, 수율 53%)를 얻었다.

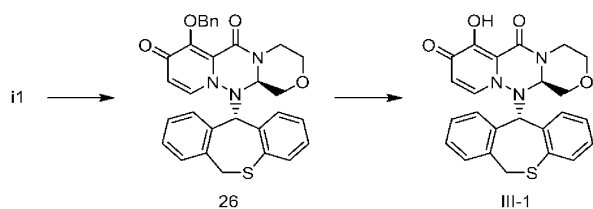
[0469] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.88(1H, t, $J=11.2\text{Hz}$), 3.28-3.39(2H, m), 3.72(1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.86(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 4.03(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.45(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.67(1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 5.19-5.26(2H, m), 5.45(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 5.63(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 5.77(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.40(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.68(1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.94-7.01(2H, m), 7.03-7.12(3H, m), 7.29-7.38(3H, m), 7.61(2H, d, $J=7.1\text{Hz}$).

[0470] 제2 공정

[0471] 화합물 25(1200g, 2092mmol)의 DMA(3.6L) 용액에, 실온에서 리튬 클로라이드(443g, 10.5mol)를 첨가하고, 80℃에서 3시간 교반하였다. 빙냉 하, 반응액에 아세톤(1.2L), 0.5mol/L 염산 수용액(6.0L) 및 물(2.4L)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하였다. 얻어진 고체를 클로로포름에 용해하고, 이소프로필에테르를 첨가하고, 고체를 석출시킨 후, 여과 취출함으로써, 화합물 III-2(950g, 1965mmol, 수율 94%)를 얻었다.

[0472] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.99(1H, dt, $J=17.5$, 6.8Hz), 3.47(1H, td, $J=11.9$, 2.5Hz), 3.60(1H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 3.81(1H, dd, $J=11.9$, 3.3Hz), 3.96(1H, dd, $J=11.0$, 2.9Hz), 4.07(1H, d, $J=13.8\text{Hz}$), 4.58(1H, dd, $J=10.0$, 2.9Hz), 4.67(1H, dd, $J=13.5$, 1.9Hz), 5.26-5.30(2H, m), 5.75(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.83-6.87(1H, m), 6.99-7.04(2H, m), 7.07-7.15(3H, m).

[0473] 실시예 2



[0474]

[0475] 제1 공정

[0476] 화합물 i1(400mg, 1.22mmol) 및 6,11-디히드로디벤조티에핀-11-올(418mg, 1.83mmol)을 50% T3P 아세트산에틸 용액(7.27mL, 12.2mmol)에 용해하고, 봉관 조건 하 110℃에서 1.5시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올 및 아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여 화합물 26(316mg, 수율 47%)을 얻었다.

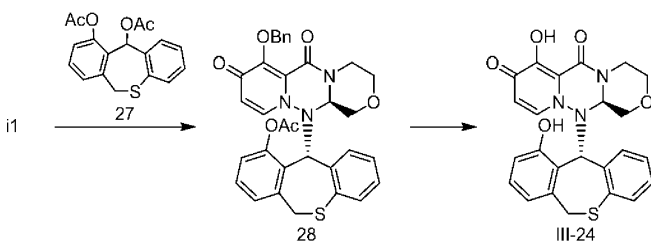
[0477] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.86(dd, $J=11.4, 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.40(m, 2H), 3.55(d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.70(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.48(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.66(d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 5.20(s, 1H), 5.43-5.50(m, 2H), 5.63(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 5.79(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.40(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.62-6.69(m, 1H), 7.02-7.07(m, 3H), 7.18(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.44(m, 6H), 7.60-7.66(m, 2H).

[0478] 제2 공정

[0479] 실시예 1의 제2 공정과 마찬가지로 반응을 행하여, 화합물 III-1을 얻었다.

[0480] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.98(dd, $J=13.0, 12.3\text{Hz}$, 1H), 3.46(dd, $J=13.1, 10.0\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.63(m, 2H), 3.79(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.96(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.66(m, 2H), 5.26(s, 1H), 5.52(d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 5.75(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.70(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.85(m, 1H), 7.05-7.12(m, 3H), 7.23(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.30(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.44(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H).

[0481] 실시예 3



[0482]

[0483] 제1 공정

[0484] 화합물 27(290mg, 0.880mmol)과 화합물 i1(240mg, 0.733mmol)을 50% T3P 아세트산에틸 용액(2.4mL)에 용해하고, 봉관 조건 하 100℃에서 1시간 30분 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여 화합물 28(106mg, 수율 24%)을 얻었다.

[0485] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.37(s, 3H), 2.94-3.03(m, 1H), 3.15-3.23(m, 1H), 3.28(t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.58(d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.66(dd, $J=3.2\text{Hz}, 11.6\text{Hz}$, 1H), 3.84(dd, $J=2.8\text{Hz}, 10.8\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.52(m, 2H), 5.49(t, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 5.60(d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 5.78(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.41(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.71(m, 1H), 6.98-7.12(m, 4H), 7.21(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.42(m, 4H), 7.56-7.61(m, 2H).

[0486] 제2 공정

[0487] 화합물 28(100mg, 0.168mmol)의 메탄올(1mL) 용액에, 2mol/L 수산화나트륨 수용액(252 μ L, 0.504mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 2mol/L 염산(0.3mL)을 첨가하고, 클로로포름으로 추출한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 DMA(1.0mL)에 용해하고, 염화리튬(35.6mg, 0.839mmol)을 첨가하고, 100℃에서 15시간 교반하였다. 반응액을 역상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세토니트릴-물)에 의해 정제하여 화합물 III-24(20mg, 수율 26%)를 얻었다.

[0488] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.09(t, J=11.2Hz, 1H), 3.40-3.58(m, 3H), 3.76(d, J=10.8Hz, 1H), 3.91(d, J=10.8Hz, 1H), 4.66(d, J=13.2Hz, 1H), 4.73(d, J=9.6Hz, 1H), 5.50(d, J=13.6Hz, 1H), 5.79(d, J=6.8Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 6.61-6.70(m, 2H), 6.79(d, J=6.8Hz, 1H), 6.93-7.08(m, 3H), 7.10-7.19(m, 2H).

[0489] 상기 실시예와 마찬가지로의 방법에 따라, 시판 화합물 또는 참고예에 나타난 중간체 화합물을 사용하여, 이하의 실시예 화합물을 합성하였다.

표 1

No.	구조	$^1\text{H-NMR}$ 또는 LC/MS
III-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.99 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.43-3.61 (m, 3H), 3.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H).
III-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
III-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.34 (d, J = 13.2Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.4Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.58 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 2.4Hz, 10.8Hz, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6Hz, 1H).
III-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.64-1.69 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.58 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.80-3.96 (m, 4H), 4.52-4.67 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.2Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2Hz, 1H).
III-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90-1.99 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 3.6Hz, 12.8Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 2.4Hz, 14.2Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.52 (d, J = 13.2Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.0Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6Hz, 1H).
III-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.37 (d, J = 13.2Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.4Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 4.08 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.8Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.90-7.20 (m, 5H).

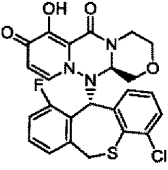
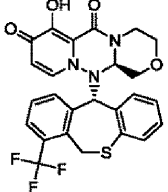
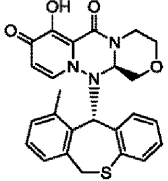
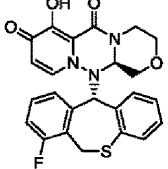
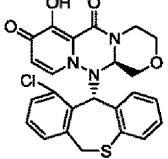
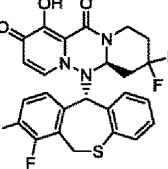
[0490]

표 2

No.	구조	H-NMR 또는 LC/MS
III-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.06 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.50–3.63 (m, 2H), 3.80 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.57 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.04–7.17 (m, 5H), 7.35–7.42 (m, 1H).
III-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.04 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.75 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.04–7.16 (m, 3H).
III-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.04 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.40–3.62 (m, 3H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.49 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.06–7.16 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.8Hz, 1H).
III-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.04 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.47 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.59 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 6.96 (t, J = 9.6Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38–7.45 (m, 1H).
III-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.00–3.07 (m, 1H), 3.47 (td, J = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 3.57–3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82–6.86 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.07–7.16 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H).
III-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.02–3.09 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.56–3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 2H), 4.69 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82–6.87 (m, 1H), 7.05–7.14 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H).

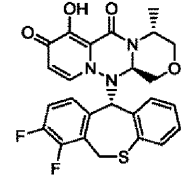
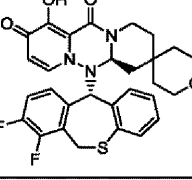
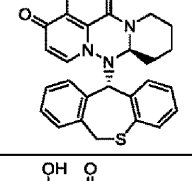
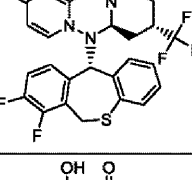
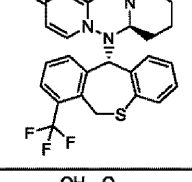
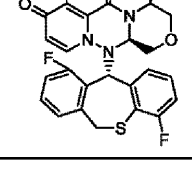
[0491]

표 3

No.	구조	H-NMR 또는 LC/MS
III-16		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.01–3.09 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 13.6, 0.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H).
III-17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97–3.04 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.94–4.00 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.73 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82–6.86 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08–7.15 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.80–7.83 (m, 1H).
III-18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (s, 3H), 3.00 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.50–3.61 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.07–7.20 (m, 6H).
III-19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95–3.03 (m, 1H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 7.02–7.14 (m, 4H), 7.20–7.30 (m, 1H).
III-20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.55–3.62 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
III-21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–1.98 (m, 1H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.31–2.43 (m, 1H), 2.69 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.20–5.30 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 6.96–7.02 (m, 1H), 7.05–7.17 (m, 4H).

[0492]

표 4

No.	구조	¹ H-NMR 또는 LC/MS
III-22		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.49–3.58 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 4.99–5.05 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.08–7.14 (m, 3H).
III-23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.29–1.87 (m, 8H), 2.67 (td, J = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 3.54–3.66 (m, 5H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 13.8, 3.1 Hz, 1H), 5.24–5.33 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83–6.87 (m, 1H), 6.98–7.15 (m, 5H).
III-25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47–1.75 (4H, m), 1.80–2.02 (2H, m), 2.53 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.30 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.70 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.21 (1H, s), 5.59 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.81 (1H, s), 7.08–7.11 (3H, m), 7.20–7.44 (4H, m).
III-26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.82–2.17 (5H, m), 2.59–2.76 (1H, m), 2.84 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.63–4.69 (2H, m), 5.22 (1H, s), 5.27 (1H, dd, J = 13.9, 2.4 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.83–6.87 (1H, m), 7.15–6.96 (5H, m).
III-27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49–1.79 (m, 4H), 1.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (td, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.78–5.82 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81–6.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.78–7.81 (m, 1H).
III-28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.33–3.40 (m, 1H), 3.46–3.75 (m, 5H), 3.94 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82–6.88 (m, 1H), 6.94–7.01 (m, 2H), 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H).

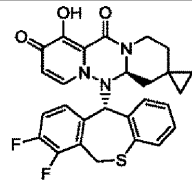
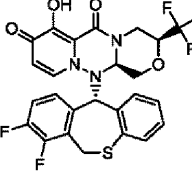
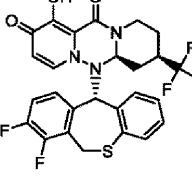
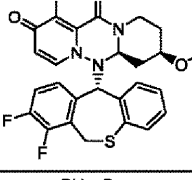
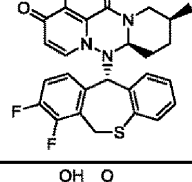
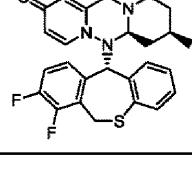
[0493]

표 5

No.	구조	H-NMR 또는 LC/MS
III-29		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62–1.69 (m, 1H), 1.90 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.38–2.46 (m, 2H), 4.09–4.20 (m, 3H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.37–4.41 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82–6.87 (m, 1H), 6.94–6.99 (m, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H).
III-30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.26–3.32 (m, 1H), 3.44–3.60 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 6.96–7.04 (m, 2H), 7.07–7.11 (m, 3H), 7.23–7.25 (m, 1H).
III-31		LC/MS (ESI) m/z = 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.81 min, 방법 (1)
III-32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.25–3.30 (m, 1H), 3.44–3.51 (m, 2H), 3.54–3.59 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80–6.84 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08–7.10 (m, 2H), 7.26–7.45 (m, 3H).
III-33		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.34–2.00 (m, 4H), 2.62–2.66 (m, 1H), 4.05 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.40–4.48 (m, 1H), 4.56–4.63 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.30–5.35 (s, 1H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78–6.90 (m, 1H), 6.95–7.15 (m, 4H), 7.16–7.22 (m, 1H).
III-34		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86–2.18 (4H, m), 2.30–2.46 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 30.0, 13.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.41–4.48 (1H, m), 4.99–5.06 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (1H, dd, J = 13.7, 2.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83–6.87 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz), 7.06–7.17 (4H, m).
III-35		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.25–2.20 (m, 4H), 2.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.20–4.28 (m, 1H), 4.39–4.44 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.33–5.38 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.83 (m, 1H), 6.88–7.18 (m, 5H).

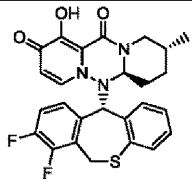
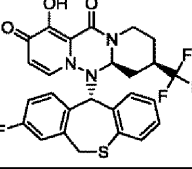
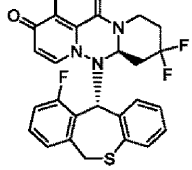
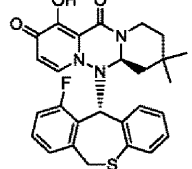
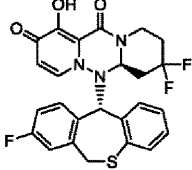
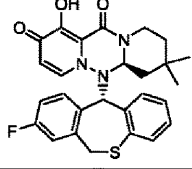
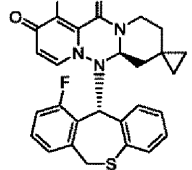
[0494]

표 6

No.	구조	¹ H-NMR 또는 LC/MS
III-36		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 0.18-0.25(m, 1H), 0.26-0.35(m, 1H), 0.36-0.50(m, 2H), 0.76-0.83(m, 1H), 0.98-1.40(m, 1H), 1.60-2.24(m, 4H), 2.60-2.70(m, 1H), 4.04(d, J=13.6Hz, 1H), 4.32-4.48(m, 1H), 4.69-4.75(m, 1H), 5.26(s, 1H), 5.77(d, J=8.0Hz, 1H), 6.69(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80-6.90(m, 1H), 7.00-7.18(m, 5H)
III-37		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.26 (dd, J = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.85-4.11 (m, 4H), 4.68 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.22-5.27 (m, 2H), 5.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97-7.15 (m, 5H).
III-38		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49-1.79 (m, 2H), 1.91 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.47-2.62 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 4H).
III-39		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.31-1.44 (m, 1H), 1.58 (q, J = 11.6Hz, 1H), 2.05 (d, J = 10.8Hz, 1H), 2.26 (d, J = 11.6Hz, 1H), 2.47 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.06 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.34 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 4H).
III-40		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.45-1.86 (5H, m), 1.86-2.12 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 4.56 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 13.6, 2.4 Hz), 5.20 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.81-6.87 (1H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.05-7.14 (4H, m).
III-41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.16-1.20 (1H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 1.64-1.79 (3H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.52 (1H, td, J = 13.1, 2.6 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 11.5, 2.2 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 13.3, 3.6 Hz), 5.23 (1H, s), 5.36 (1H, dd, J = 13.7, 2.4 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.3, 5.3 Hz), 7.02-7.15 (4H, m).

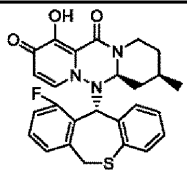
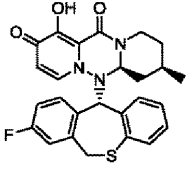
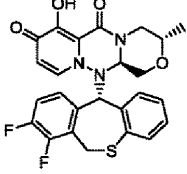
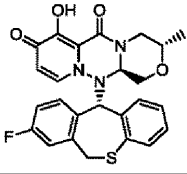
[0495]

표 7

No.	구조	¹ H-NMR 또는 LC/MS
III-42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.22-1.29 (2H, m), 1.57-1.87 (5H, m), 1.96 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.18 (1H, t, J = 12.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 4.57-4.65 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.35 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.03-7.15 (4H, m).
III-43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.55 (1H, ddd, J = 26.3, 13.0, 4.6 Hz), 1.74 (1H, q, J = 12.3 Hz), 1.89 (1H, d, J = 13.1 Hz), 2.09 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.58 (1H, td, J = 13.2, 2.6 Hz), 2.40-2.52 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.7, 2.3 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 5.23 (1H, s), 5.57 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.98 (1H, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 5.5 Hz).
III-44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.83-2.00 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.37 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 5.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 1H).
III-45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.82 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.30-1.61 (m, 4H), 2.71 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 2.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 4H).
III-46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.83-2.00 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.37 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 1H).
III-47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.82 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 2.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 1H).
III-48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.10-0.16 (m, 1H), 0.25-0.31 (m, 1H), 0.36-0.49 (m, 2H), 0.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.18 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 5H), 7.34-7.43 (m, 1H).

[0496]

표 8

No.	구조	¹ H-NMR 또는 LC/MS
III-49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12-1.24 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 24.1, 11.7 Hz, 1H), 1.48-1.75 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.59 (td, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.6, 3.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H).
III-50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12-1.28 (m, 1H), 1.36 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.63-1.78 (m, 3H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.52 (td, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.62 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.97 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H).
III-51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.61 (dd, J = 13.3, 10.7 Hz, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.64 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.4, 2.3 Hz, 1H), 5.26-5.30 (m, 2H), 5.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H).
III-52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.64 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 2.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 2.8 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 2.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H).

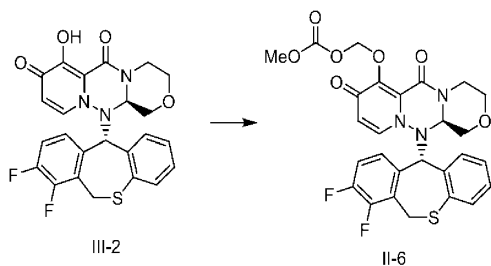
[0497]

표 9

No.	구조	¹ H-NMR 또는 LC/MS
III-53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45-1.74 (m, 4H), 1.85 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.61 (t, J = 12.4Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.65 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.8Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.75-6.88 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 1H).
III-54		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1.47-2.05(m, 6H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.51(d, J=12.0Hz, 1H), 4.26-4.31(m,1H), 4.68-4.74(m, 1H), 5.22(s, 1H), 5.62(d, J=13.6Hz, 1H), 5.77(d, J=7.6Hz, 1H), 6.68(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80-6.82(m, 1H), 6.88-7.02(m, 1H), 7.03-7.15(m, 5H)
III-55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.12-0.18 (m, 1H), 0.25-0.31 (m, 1H), 0.36-0.49 (m, 2H), 0.78 (d, J = 14.0Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.18 (t, J = 11.6Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.0Hz, 11.6Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 3.2Hz, 12.8Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H).
III-56		(CDCl ₃) δ: 7.36 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.29-7.19 (4H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.15 (1H, s), 4.63 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.94-3.85 (2H, m), 3.79-3.69 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.02 (1H, t, J = 13.7 Hz), 2.92 (2H, t, J = 11.7 Hz).
III-57		¹ H-NMR: 7.20 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.66 (brs, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H)
III-58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (ddd, J = 25.6, 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.63-1.86 (m, 3H), 1.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H).
III-59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45-1.79 (m, 4H), 1.87 (d, J = 10.8Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.8Hz, 1H), 2.54 (t, J = 12.8Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 2.0Hz, 11.2Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 2.4Hz, 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 4H).

[0498]

[0499] 실시예 4

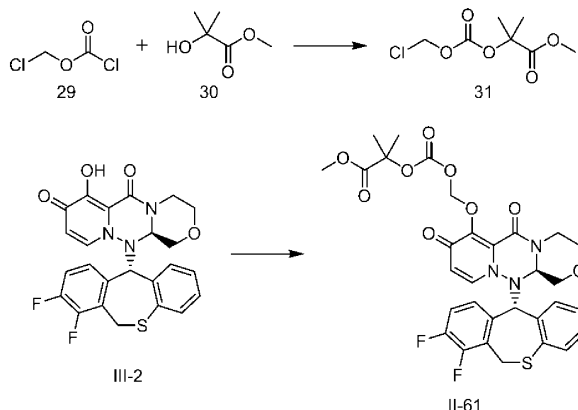


[0500]

[0501] 화합물 III-2(1.00g, 2.07mmol)의 DMA(5ml)의 현탁액에, 클로로메틸메틸카르보네이트(0.483g, 3.10mmol) 및 탄산칼륨(0.572g, 4.14mmol), 요오드화칼륨(0.343g, 2.07mmol)을 첨가하고, 50℃로 승온하여 6시간 교반하였다. 또한, 반응액에 DMA(1ml)를 첨가하고 6시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, DMA(6ml)를 첨가하여 50℃에서 5분간 교반하고, 여과하였다. 얻어진 여과액에, 빙냉 하, 1mol/L 염산수(10ml) 및 물(4ml)을 적하하고, 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 60℃에서 3시간 감압 건조를 행하여, 화합물 II-6(1.10g, 1.93mmol, 수율 93%)을 얻었다.

[0502] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}D_6) \delta$: 2.91-2.98(1H, m), 3.24-3.31(1H, m), 3.44(1H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 3.69(1H, dd, $J=11.5, 2.8\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 4.00(1H, dd, $J=10.8, 2.9\text{Hz}$), 4.06(1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 4.40(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 4.45(1H, dd, $J=9.9, 2.9\text{Hz}$), 5.42(1H, dd, $J=14.4, 1.8\text{Hz}$), 5.67(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.72-5.75(3H, m), 6.83-6.87(1H, m), 7.01(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 7.14-7.18(1H, m), 7.23(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.37-7.44(2H, m).

[0503] 실시예 5



[0504]

[0505] 제1 공정

[0506] 클로로포름산클로로메틸(300mg, 2.33mmol)과 화합물 30(330mg, 2.79mmol)의 디클로로메탄(6.0mL) 용액에, 질소 분위기 하, 피리딘(207 μL , 2.56mmol)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하고, 실온으로 승온시켜, 추가로 1시간 교반하였다. 반응액에 2mol/L 염산을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 31(440mg, 수율 90%)을 얻었다.

[0507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.65(s, 6H), 3.77(s, 3H), 5.71(s, 2H).

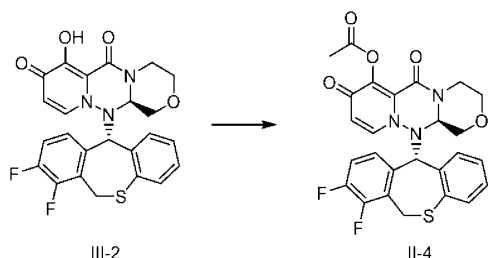
[0508] 제2 공정

[0509] 화합물 III-2(300mg, 0.62mmol), 탄산칼륨(172mg, 1.24mmol), 요오드화칼륨(103mg, 0.62mmol)과 화합물 31(261mg, 1.24mmol)을 DMA(3.0mL)에 용해하고, 80℃에서 3시간 교반하였다. 반응액에 2mol/L 염산을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여,

화합물 II-61(350mg, 수율 86%)을 얻었다.

[0510] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.63(s, 3H), 1.67(s, 3H), 2.86-2.93(m, 1H), 3.38-3.61(m, 2H), 3.68-3.78(m, 4H), 3.90-3.96(m, 1H), 4.06(d, J=14.0Hz, 1H), 4.51(dd, J=2.0Hz, 9.6Hz, 1H), 4.65(d, J=12.4Hz, 1H), 5.21(d, J=14.4Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 5.80-5.95(m, 3H), 6.85-6.92(m, 2H), 7.03-7.22(m, 5H).

[0511] 실시예 6



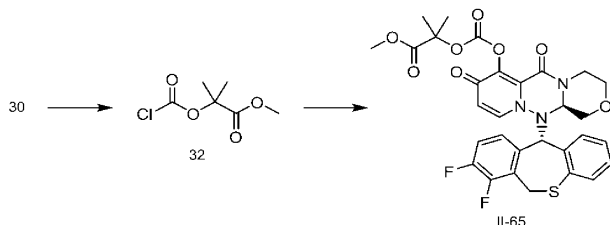
[0512]

[0513] 화합물 III-2(90mg, 0.186mmol)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 무수 아세트산(0.053mL, 0.558mmol), 트리에틸아민(0.077mL, 0.558mmol), 촉매량의 DMAP를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하였다. 얻어진 용액에 에테르를 첨가하고, 고체를 석출시킨 후, 여과 취출함으로써 화합물 II-4(71mg, 73%)를 얻었다.

[0514] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.46(s, 3H), 2.88-2.99(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1H), 3.60-3.65(m, 1H), 3.75-3.83(m, 1H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.05(d, J=14.0Hz, 1H), 4.52-4.57(m, 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 5.24-5.34(m, 1H), 5.35(s, 1H), 5.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.85-6.82(m, 1H), 6.90-7.05(m, 2H), 7.06-7.20(m, 4H)

[0515] LC/MS(ESI): $m/z=526.2[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.87min, 방법(1)

[0516] 실시예 7



[0517]

[0518] 제1 공정

[0519] 트리포스겐(300mg, 2.54mmol)의 디클로로메탄(6.0mL) 용액에, 질소 분위기 하, 피리딘(257 μL , 3.17mmol)을 0℃에서 첨가하고, 15분간 교반하였다. 그 후, 반응액에, 화합물 30(377mg, 1.27mmol)의 디클로로메탄(1.0mL) 용액을 첨가하고, 0℃에서 15분간 교반한 후, 실온으로 승온하여, 추가로 15분간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 아세트산에틸(4.0mL)을 첨가하여 여과하였다. 여과액을 감압 증류 제거하여, 화합물 32(380mg)를 얻었다.

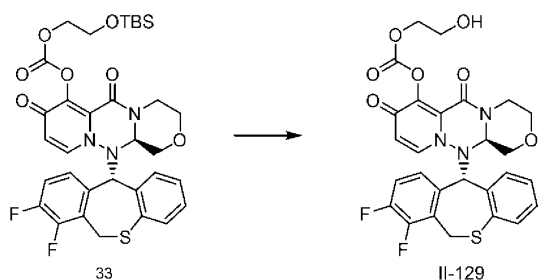
[0520] 제2 공정

[0521] 화합물 III-2(350mg, 0.724mmol)의 디클로로메탄(3.5mL) 용액에, 화합물 32(196mg, 1.09mmol), 트리에틸아민(301 μL , 2.17mmol)을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응액에 2mol/L 염산을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-65(380mg, 수율 84%)를 얻었다.

[0522] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.73(s, 3H), 1.77(s, 3H), 2.90-2.99(m, 1H), 3.37-3.43(m, 1H), 3.57(t, J=8.8Hz, 1H), 3.76(dd, J=2.8Hz, 12.0Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.94(dd, J=2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.05(d, J=14.0Hz, 1H), 4.55(dd, J=2.8Hz, 9.6Hz, 1H), 4.65(d, J=12.0Hz, 1H), 5.28(d, J=12.0Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 5.89(d,

J=8.0Hz, 1H), 6.86-6.95(m, 2H), 7.03-7.15(m, 5H).

[0523] 실시예 8

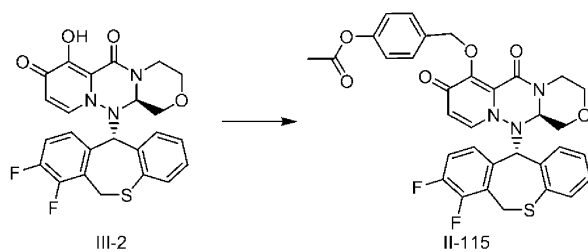


[0524]

[0525] 화합물 33(276mg, 0.402mmol)의 THF(1mL) 용액에, 빙냉 하, 아세트산(121mg, 2.01mmol), 1mol/L TBAF THF 용액(1.21mL, 1.21mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-129(179mg, 수율 78%)를 얻었다.

[0526] LC/MS(ESI): $m/z=572.0[M+H]^+$, RT=1.74min, 방법(2)

[0527] 실시예 9

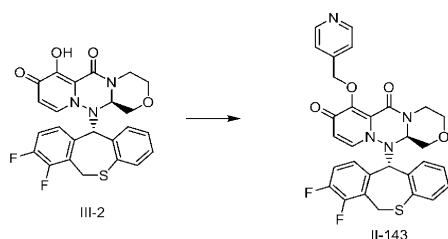


[0528]

[0529] 화합물 III-2(300mg, 0.62mmol)의 DMF(4mL) 용액에, 실온 하, 탄산칼륨(258mg, 1.87mmol), 4-(클로로메틸)페닐 아세테이트(344mg, 1.87mmol), 요오드화나트륨(139mg, 1.87mmol)을 첨가하고, 65℃에서 1시간 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-115(120mg, 수율 31%)를 얻었다.

[0530] LC/MS(ESI): $m/z=631.95[M+H]^+$, RT=2.07min, 방법(2)

[0531] 실시예 10

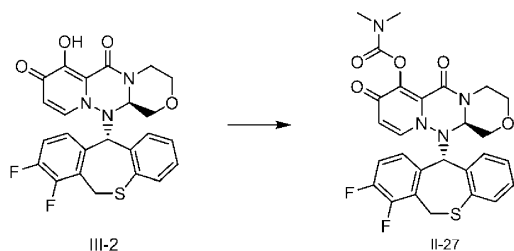


[0532]

[0533] 화합물 III-2(150mg, 0.31mmol)의 디클로로메탄(2mL) 용액에, 실온 하, 중합체 담지 트리페닐포스핀 3mmol/g(310mg, 0.93mmol), 피리딘-4-일메탄올(68mg, 0.62mmol), DEAD 40% 톨루엔 용액(270mg, 0.62mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 반응 용액을 아미노 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-143(63mg, 수율 35%)을 얻었다.

[0534] LC/MS(ESI): $m/z=575.00[M+H]^+$, RT=1.43min, 방법(2)

[0535] 실시예 11

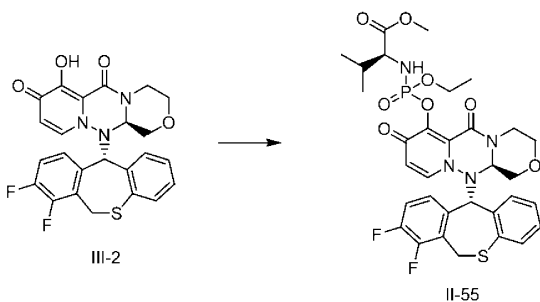


[0536]

[0537] 화합물 III-2(65mg, 0.134mmol)의 피리딘(0.8mL) 용액에, 디메틸카르바모일 클로라이드(21.7mg, 0.202mmol)를 첨가하고, 80℃에서 철야 교반하였다. 반응액에 1mol/L 염산을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 아세트산에틸-헥산으로 고체화를 행하여 화합물 II-27(65mg, 수율 87%)을 얻었다.

[0538] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.89(t, J=11.2Hz, 1H), 2.99(s, 1H), 3.01(s, 3H), 3.18-3.26(m, 4H), 3.45(t, J=10.8Hz, 1H), 3.59(t, J=10.8Hz, 1H), 3.70-3.80(m, 1H), 3.90-3.98(m, 1H), 4.03(d, J=13.6Hz, 1H), 4.50-4.70(m, 2H), 5.21-5.35(m, 2H), 5.82(d, J=7.6Hz, 1H), 6.91(t, J=7.6Hz, 1H), 7.00-7.20(m, 6H).

[0539] 실시예 12

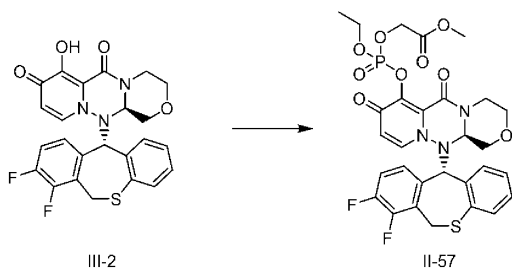


[0540]

[0541] 에틸포스포로디클로리테이트(135mg, 0.829mmol)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, L-발린메틸 염산염(139mg, 0.829mmol)을 첨가하고, -78℃에서 트리에틸아민(168mg, 1.66mmol)의 디클로로메탄(2mL) 용액을 적하하였다. 반응액을 실온에서 1시간 교반한 후, 화합물 III-2(200mg, 0.414mmol)와 트리에틸아민(126mg, 1.25mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 6시간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-55(112mg, 수율 38%)를 얻었다.

[0542] LC/MS(ESI): $m/z=705.05[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=2.18min, 방법(2)

[0543] 실시예 13

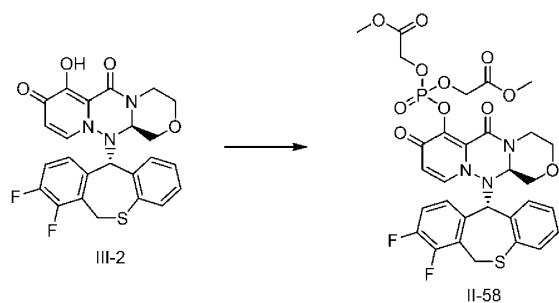


[0544]

[0545] 에틸포스포로디클로리테이트(202mg, 1.24mmol)의 디클로로메탄(3mL) 용액에, -78℃에서, 트리에틸아민(126mg, 1.24mmol)과 글리콜산메틸(112mg, 1.24mmol)의 디클로로메탄(2mL) 혼합 용액을 적하하였다. 반응액을 실온에서 2시간 교반한 후, 화합물 III-2(200mg, 0.414mmol)와 트리에틸아민(126mg, 1.25mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-57(143mg, 수율 52%)을 얻었다.

[0546] LC/MS(ESI): $m/z=664.00[M+H]^+$, RT=1.93min, 방법(2)

[0547] 실시예 14



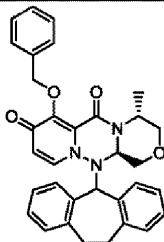
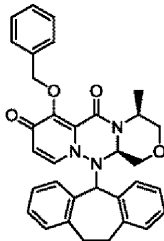
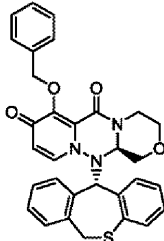
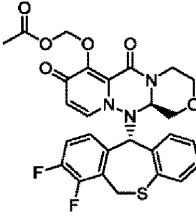
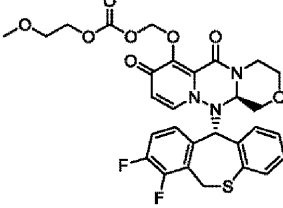
[0548]

[0549] 옥시염화인(1.53g, 10mmol)의 디클로로메탄(10mL) 용액에, -78°C 에서, 트리에틸아민(2.12g, 20.95mmol)과 글리콜산메틸(1.89mg, 21mmol)의 디클로로메탄(5mL) 혼합 용액을 적하하였다. 반응액을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액(2mL)에, 실온 하, 화합물 III-2(200mg, 0.414mmol)와 트리에틸아민(126mg, 1.25mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응액을 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸-메탄올)에 의해 정제하여, 화합물 II-58(166mg, 수율 57%)을 얻었다.

[0550] LC/MS(ESI): $m/z=707.90[M+H]^+$, RT=1.93min, 방법(2)

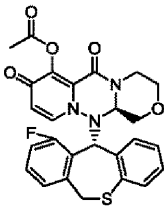
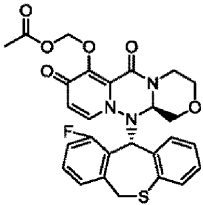
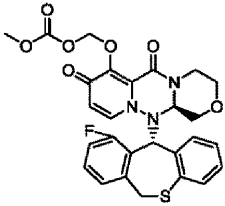
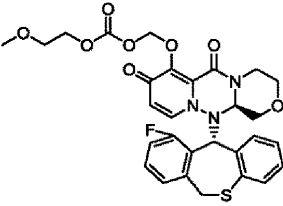
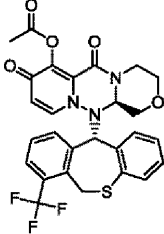
[0551] 상기 실시예와 마찬가지로의 방법에 따라, 시판 화합물을 사용하여, 이하의 실시예 화합물을 합성하였다.

표 10

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-1		LC/MS (ESI): m/z = 534.2 [M+H] ⁺ , RT=2.22 min, 방법 (1)
II-2		LC/MS (ESI): m/z = 534.2 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, 방법 (2)
II-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.86 (dd, J = 11.4, 11.4Hz, 1H), 3.26–3.40 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.4Hz, 1H), 3.70 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.43–5.50 (m, 2H), 5.63 (d, J = 10.9Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.62–6.69 (m, 1H), 7.02–7.07 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.27–7.44 (m, 6H), 7.60–7.66 (m, 2H).
II-5		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.04 (s, 3H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.44–3.50 (m, 2H), 3.64–3.72 (m, 1H), 3.95–4.00 (m, 1H), 4.11–4.19 (m, 1H), 4.20–4.30 (m, 2H), 5.40–5.54 (m, 1H), 6.62–5.75 (m, 4H), 6.80–6.90 (m, 1H), 6.98–7.10 (m, 1H), 7.11–7.20 (m, 2H), 7.21–7.30 (m, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H)
II-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.85–2.97 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.39–3.48 (m, 1H), 3.54 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 2.8Hz, 12.0Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.36 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 2.8Hz, 9.6Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 2.0Hz, 13.6Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.81–6.89 (m, 2H), 6.98–7.15 (m, 5H).

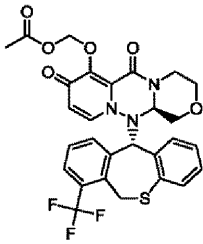
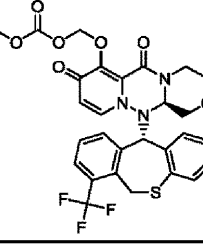
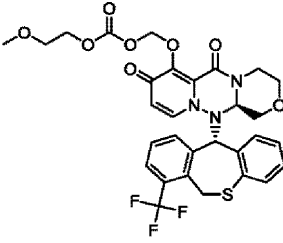
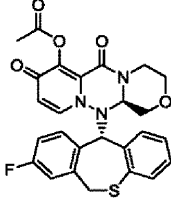
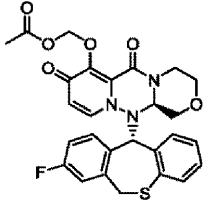
[0552]

표 11

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-8		LC/MS (ESI):m/z = 508 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, 방법 (2)
II-9		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ :2.05(s, 3H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.72-3.80(m, 1H), 3.88-3.92(m, 1H), 4.50-4.56(m, 1H), 4.64-4.72(m, 1H), 5.55(d, J=13.6Hz, 1H), 5.78-5.82(m, 1H), 5.84-5.88(m, 1H), 5.90-5.98(m, 2H), 6.82-7.00(m, 2H), 7.00-7.20(m, 5H), 7.35-7.42(m, 1H)
II-10		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, 방법 (1)
II-11		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=1.80 min, 방법 (2)
II-12		LC/MS (ESI):m/z = 558 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, 방법 (2)

[0553]

표 12

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-13		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, 방법 (2)
II-14		LC/MS (ESI):m/z = 604 [M+H] ⁺ , RT=2.02 min, 방법 (2)
II-15		LC/MS (ESI):m/z = 648 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, 방법 (2)
II-16		LC/MS (ESI):m/z = 508 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, 방법 (2)
II-17		LC/MS (ESI):m/z = 538 [M+H] ⁺ , RT=1.78 min, 방법 (2)

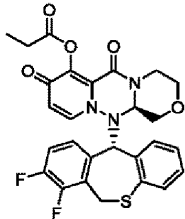
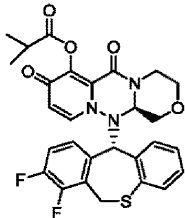
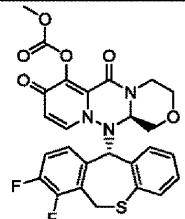
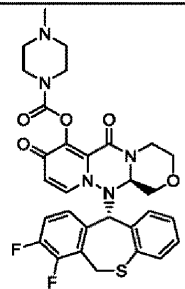
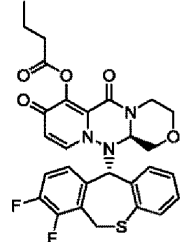
[0554]

표 13

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-18		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.81 min, 방법 (2)
II-19		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=1.85 min, 방법 (2)
II-20		LC/MS (ESI):m/z = 524 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, 방법 (2)
II-21		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.94 min, 방법 (2)
II-22		LC/MS (ESI):m/z = 570 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, 방법 (2)
II-23		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, 방법 (2)

[0555]

표 14

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.82 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.93 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.42 (1H, t, J = 11.4 Hz), 3.59 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.78 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.96 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.55 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.36 (1H, s), 5.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 7.03–7.12 (6H, m).
II-25		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.40–3.49 (m, 1H), 3.59 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.51–4.57 (m, 1H), 4.59–4.70 (m, 1H), 5.25–5.32 (m, 1H), 5.35–5.39 (m, 1H), 5.80–5.89 (m, 1H), 6.85–7.15 (m, 7H).
II-26		LC/MS (ESI): m/z = 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.92 min, 방법 (1)
II-28		LC/MS (ESI): m/z = 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.57 min, 방법 (1)
II-29		LC/MS (ESI): m/z = 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=2.10 min, 방법 (1)

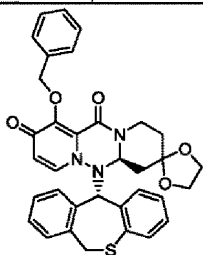
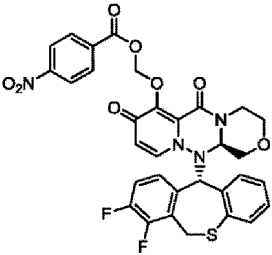
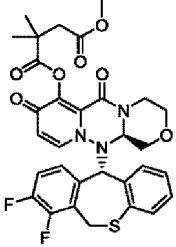
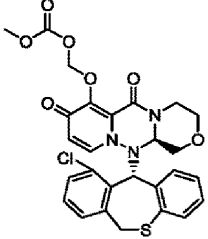
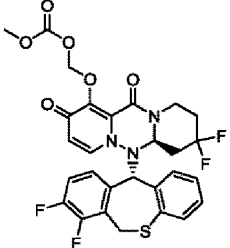
[0556]

표 15

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-30		LC/MS (ESI): m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, 방법 (1)
II-31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42 (d, J = 6.8Hz, 6H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.44 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.77 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 10.8, 2.8Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.91-7.21 (m, 7H), 7.38 (m, 1H).
II-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.88 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.28-3.39 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.19-5.26 (2H, m), 5.45 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 7.1 Hz).
II-33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.42 (td, J = 12.0, 2.4Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 2.8Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.2, 2.8Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 10.0, 2.8Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.0, 2.4Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.6, 2.0Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-7.15 (m, 7H).
II-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.41 (td, J = 12.0, 2.0Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.0, 3.2Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.8, 2.4Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.6, 2.8Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.29 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.90-7.13 (m, 7H).

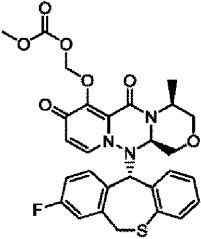
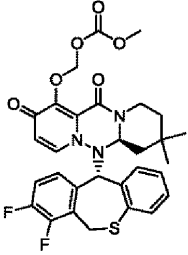
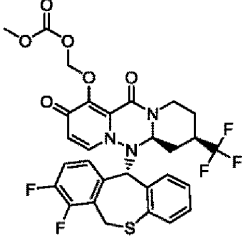
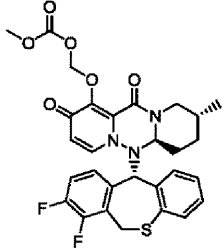
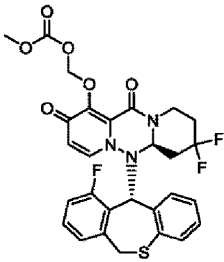
[0557]

표 16

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-35		LC/MS (ESI):m/z = 594 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, 방법 (1)
II-36		LC/MS (ESI):m/z = 663 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, 방법 (1)
II-37		LC/MS (ESI):m/z = 626 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, 방법 (1)
II-38		LC/MS (ESI):m/z = 570 [M+H] ⁺ , RT=1.85 min, 방법 (2)
II-39		LC/MS (ESI):m/z = 606 [M+H] ⁺ , RT=2.12 min, 방법 (2)

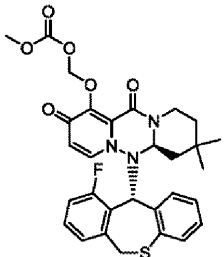
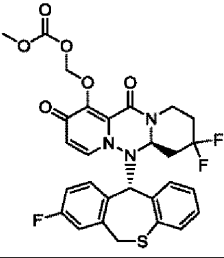
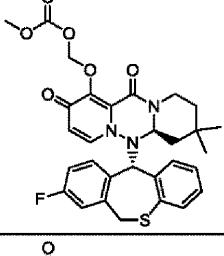
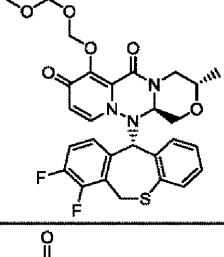
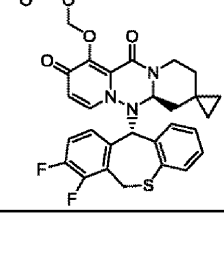
[0558]

표 17

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-40		LC/MS (ESI):m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.92 min, 방법 (2)
II-41		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, 방법 (2)
II-42		LC/MS (ESI):m/z = 638 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, 방법 (2)
II-43		LC/MS (ESI):m/z = 584 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, 방법 (2)
II-44		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, 방법 (2)

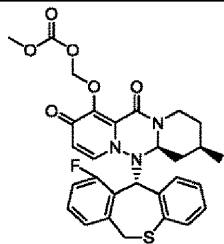
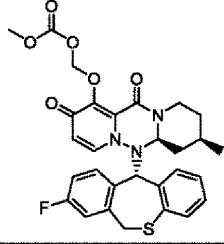
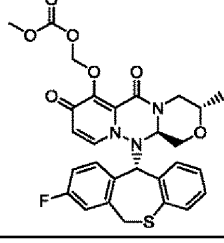
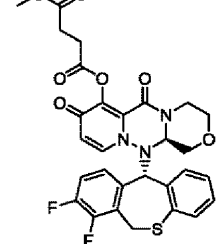
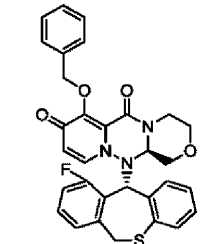
[0559]

표 18

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-45		LC/MS (ESI):m/z = 580 [M+H] ⁺ , RT=2.14 min, 방법 (2)
II-46		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.04 min, 방법 (2)
II-47		LC/MS (ESI):m/z = 580 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, 방법 (2)
II-48		LC/MS (ESI):m/z = 586 [M+H] ⁺ , RT=2.03 min, 방법 (2)
II-49		LC/MS (ESI):m/z = 596 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, 방법 (2)

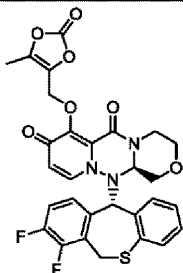
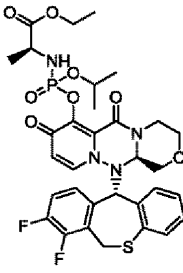
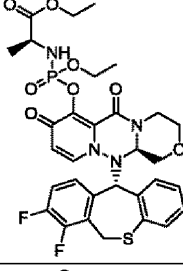
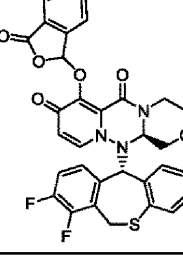
[0560]

표 19

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-50		LC/MS (ESI): m/z = 566 [M+H] ⁺ , RT=2.02 min, 방법 (2)
II-51		LC/MS (ESI): m/z = 566 [M+H] ⁺ , RT=2.08 min, 방법 (2)
II-52		LC/MS (ESI): m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, 방법 (2)
II-53		LC/MS (ESI): m/z = 598.1 [M+H] ⁺ , RT=1.96 min, 방법 (2)
II-54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.89–2.98 (m, 1H), 3.30–3.43 (m, 2H), 3.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 5H), 7.29–7.40 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

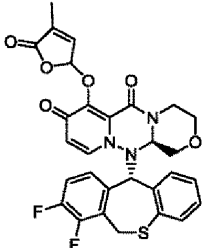
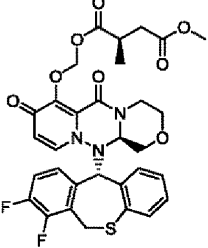
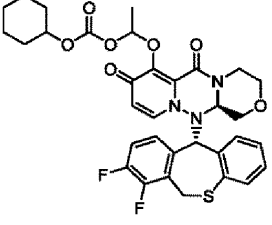
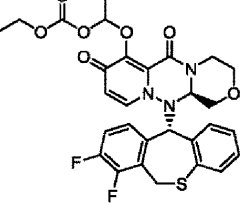
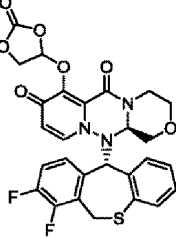
[0561]

표 20

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-56		LC/MS (ESI): m/z = 595.90 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, 방법 (2)
II-59		LC/MS (ESI): m/z = 705.05 [M+H] ⁺ , RT=2.16 min, 방법 (2)
II-60		LC/MS (ESI): m/z = 691.00 [M+H] ⁺ , RT=2.08 min, 방법 (2)
II-62		LC/MS (ESI): m/z = 615.95 [M+H] ⁺ , RT=2.07 min, 방법 (2)

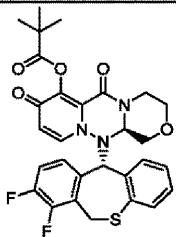
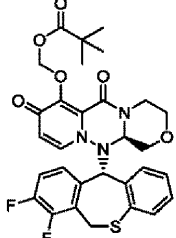
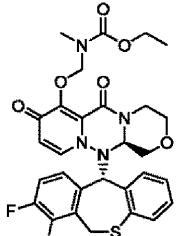
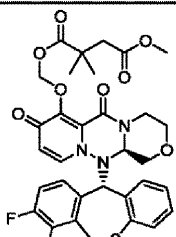
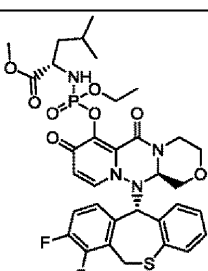
[0562]

표 21

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-63		LC/MS (ESI): $m/z = 579.95$ $[M+H]^+$, RT=1.92 min, 방법 (2)
II-64		LC/MS (ESI): $m/z = 642.35$ $[M+H]^+$, RT=2.05 min, 방법 (2)
II-66		LC/MS (ESI): $m/z = 654.05$ $[M+H]^+$, RT=2.43, 2.51 min, 방법 (2)
II-67		LC/MS (ESI): $m/z = 600.00$ $[M+H]^+$, RT=2.05, 2.11 min, 방법 (2)
II-68		LC/MS (ESI): $m/z = 569.95$ $[M+H]^+$, RT=1.84 min, 방법 (2)

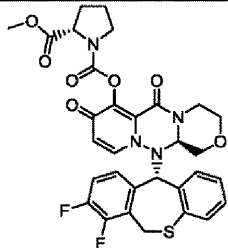
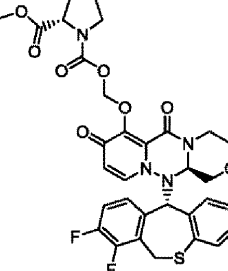
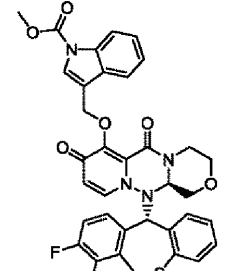
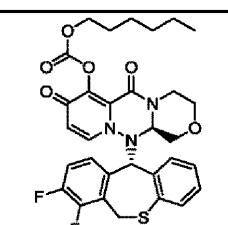
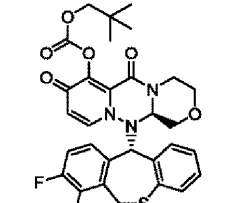
[0563]

표 22

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-69		LC/MS (ESI):m/z = 568.00 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, 방법 (2)
II-70		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=2.23 min, 방법 (2)
II-71		LC/MS (ESI):m/z = 599.05 [M+H] ⁺ , RT=1.99 min, 방법 (2)
II-72		LC/MS (ESI):m/z = 656.00 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, 방법 (2)
II-73		LC/MS (ESI):m/z = 719.05 [M+H] ⁺ , RT=2.28 min, 방법 (2)

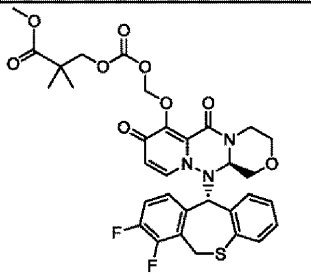
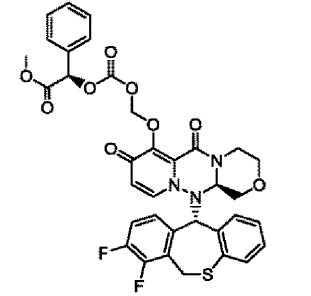
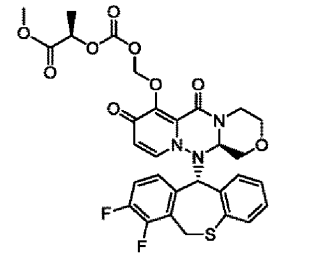
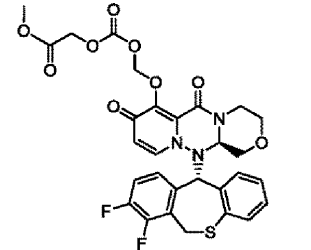
[0564]

표 23

No.	구조	NMR또는 LC/MS
II-74		LC/MS (ESI):m/z = 638.95 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, 방법 (2)
II-75		LC/MS (ESI):m/z = 668.95 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, 방법 (2)
II-76		LC/MS (ESI):m/z = 671.00 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, 방법 (2)
II-77		LC/MS (ESI):m/z = 612.10 [M+H] ⁺ , RT=2.45 min, 방법 (2)
II-78		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, 방법 (2)

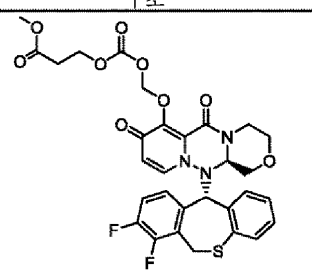
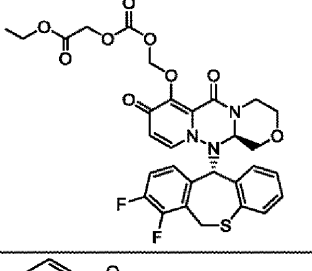
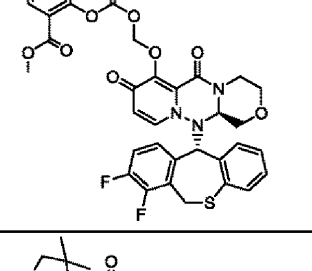
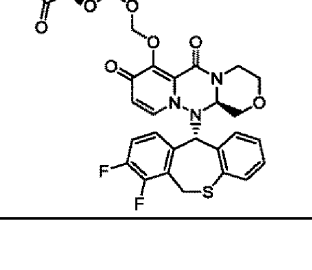
[0565]

표 24

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-79		LC/MS (ESI):m/z = 672 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, 방법 (1)
II-80		LC/MS (ESI):m/z = 706 [M+H] ⁺ , RT=2.39 min, 방법 (1)
II-81		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, 방법 (1)
II-82		LC/MS (ESI):m/z = 630 [M+H] ⁺ , RT=2.03 min, 방법 (1)

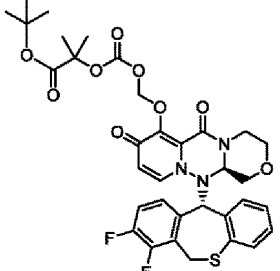
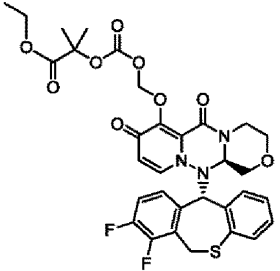
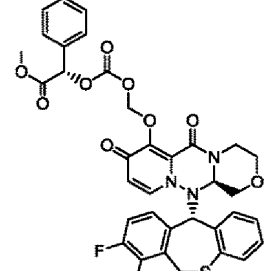
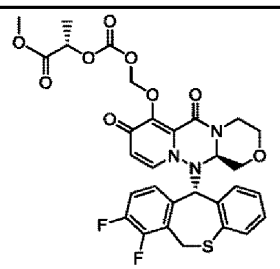
[0566]

표 25

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-83		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, 방법 (1)
II-84		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.15 min, 방법 (1)
II-85		LC/MS (ESI):m/z = 692 [M+H] ⁺ , RT= 2.31 min, 방법 (1)
II-86		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.20 min, 방법 (1)

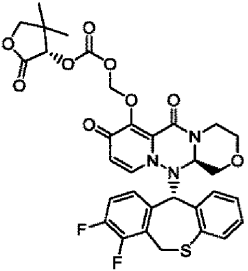
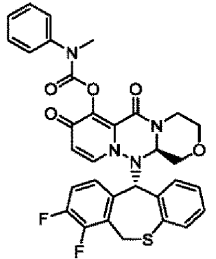
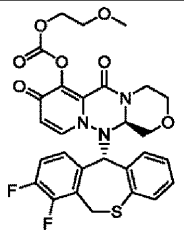
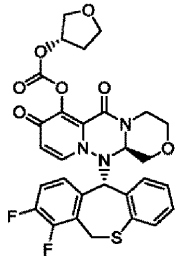
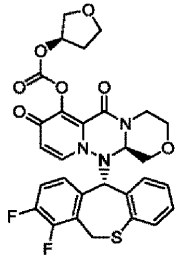
[0567]

표 26

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-87		LC/MS (ESI):m/z = 700 [M+H] ⁺ , RT=2.45 min, 방법 (1)
II-88		LC/MS (ESI):m/z = 672 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, 방법 (1)
II-89		LC/MS (ESI):m/z = 706[M+H] ⁺ , RT=2.37 min, 방법 (1)
II-90		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, 방법 (1)

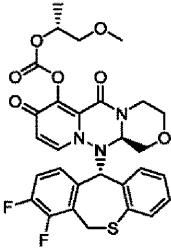
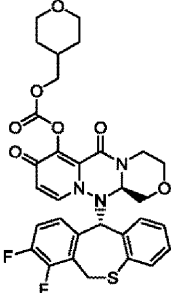
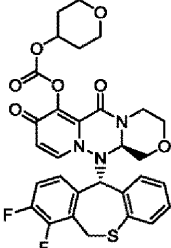
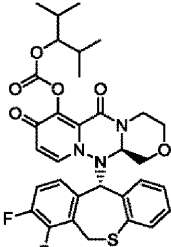
[0568]

표 27

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-91		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.16 min, 방법 (1)
II-92		LC/MS (ESI):m/z = 617.00 [M+H] ⁺ , RT=2.09 min, 방법 (2)
II-93		LC/MS (ESI):m/z = 586.00 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, 방법 (2)
II-94		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, 방법 (2)
II-95		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, 방법 (2)

[0569]

표 28

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-96		LC/MS (ESI):m/z = 600.00 [M+H] ⁺ , RT=2.01 min, 방법 (2)
II-97		LC/MS (ESI):m/z = 626.00 [M+H] ⁺ , RT=1.98 min, 방법 (2)
II-98		LC/MS (ESI):m/z = 611.95 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, 방법 (2)
II-99		LC/MS (ESI):m/z = 626.05 [M+H] ⁺ , RT=2.46 min, 방법 (2)

[0570]

표 29

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-100		LC/MS (ESI):m/z = 682.05 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, 방법 (2)
II-101		LC/MS (ESI):m/z = 719.05 [M+H] ⁺ , RT=2.26 min, 방법 (2)
II-102		LC/MS (ESI):m/z = 731.15 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, 방법 (2)
II-103		LC/MS (ESI):m/z = 691.10 [M+H] ⁺ , RT=2.05 min, 방법 (2)

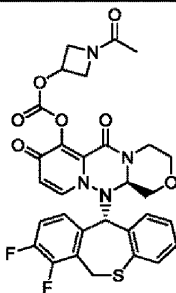
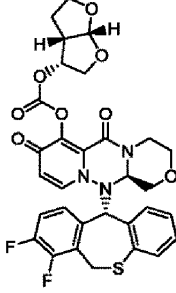
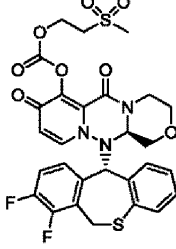
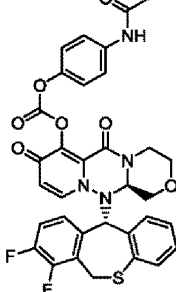
[0571]

표 30

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-104		LC/MS (ESI):m/z = 688.95 [M+H] ⁺ , RT=1.98 min, 방법 (2)
II-105		LC/MS (ESI):m/z = 759.05 [M+H] ⁺ , RT=2.53 min, 방법 (2)
II-106		LC/MS (ESI):m/z = 639.95 [M+H] ⁺ , RT=2.01 min, 방법 (2)
II-107		LC/MS (ESI):m/z = 683.95 [M+H] ⁺ , RT=1.87 min, 방법 (2)

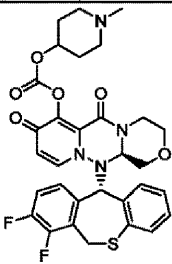
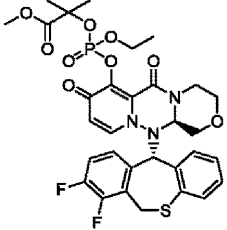
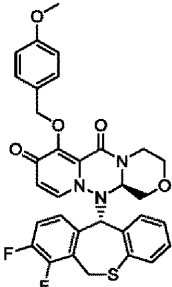
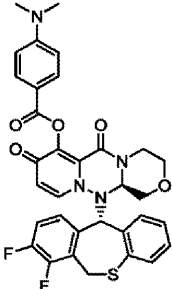
[0572]

표 31

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-108		LC/MS (ESI):m/z = 625.00 [M+H] ⁺ , RT=1.75 min, 방법 (2)
II-109		LC/MS (ESI):m/z = 640.00 [M+H] ⁺ , RT=1.90 min, 방법 (2)
II-110		LC/MS (ESI):m/z = 633.90 [M+H] ⁺ , RT=1.82 min, 방법 (2)
II-111		LC/MS (ESI):m/z = 661.00 [M+H] ⁺ , RT=1.90 min, 방법 (2)

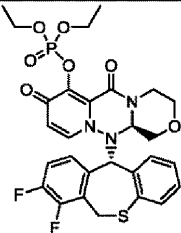
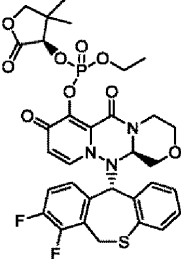
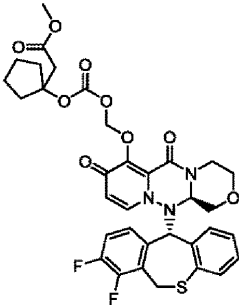
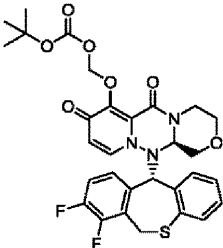
[0573]

표 32

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-112		LC/MS (ESI):m/z = 624.95 [M+H] ⁺ , RT=1.38 min, 방법 (2)
II-113		LC/MS (ESI):m/z = 691.95 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, 방법 (2)
II-114		LC/MS (ESI):m/z = 604.00 [M+H] ⁺ , RT=2.09 min, 방법 (2)
II-116		LC/MS (ESI):m/z = 631.00 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, 방법 (2)

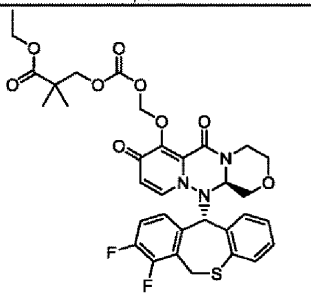
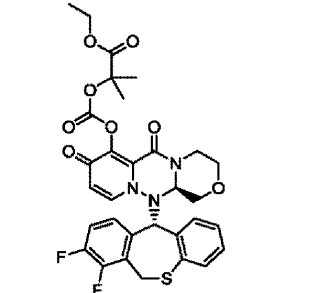
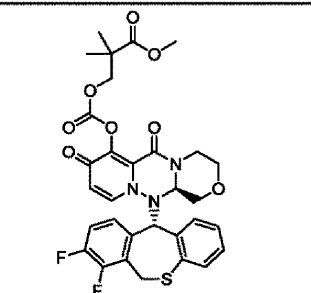
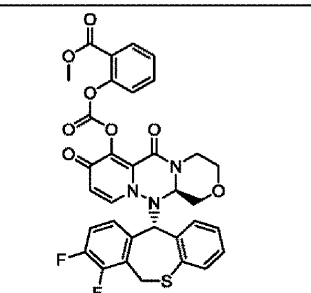
[0574]

표 33

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-117		LC/MS (ESI):m/z = 620.00 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, 방법 (2)
II-118		LC/MS (ESI):m/z = 620.00 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, 방법 (2)
II-119		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, 방법 (1)
II-120		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, 방법 (1)

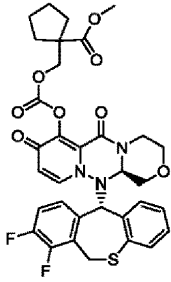
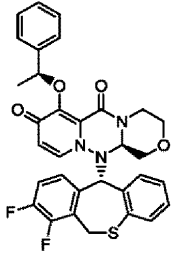
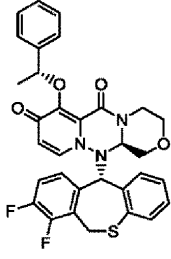
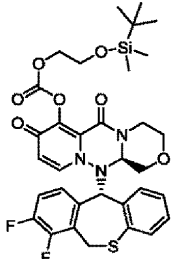
[0575]

표 34

No.	구조	NMR또는 LC/MS
II-121		LC/MS (ESI):m/z = 686 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, 방법 (1)
II-122		LC/MS (ESI):m/z = 642 [M+H] ⁺ , RT=2.19 min, 방법 (1)
II-123		LC/MS (ESI):m/z = 642 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, 방법 (1)
II-124		LC/MS (ESI):m/z = 662 [M+H] ⁺ , RT=2.22 min, 방법 (1)

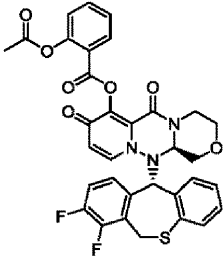
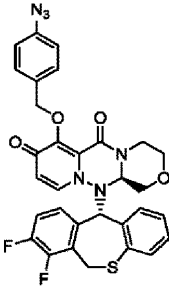
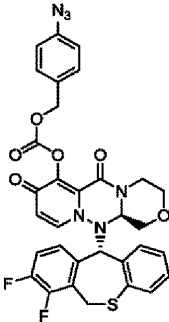
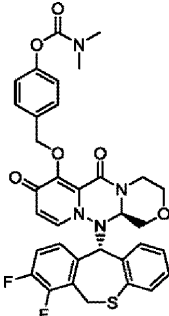
[0576]

표 35

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-125		LC/MS (ESI):m/z = 668 [M+H] ⁺ , RT=2.32 min, 방법 (1)
II-126		LC/MS (ESI):m/z = 587.95 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, 방법 (2)
II-127		LC/MS (ESI):m/z = 588.05 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, 방법 (2)
II-128		LC/MS (ESI):m/z = 686.00 [M+H] ⁺ , RT=2.67 min, 방법 (2)

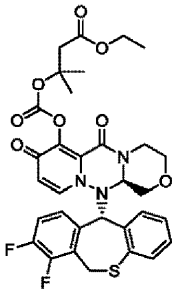
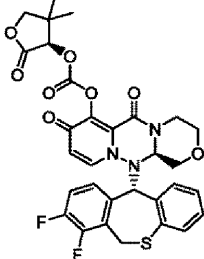
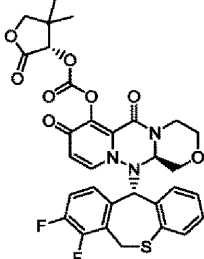
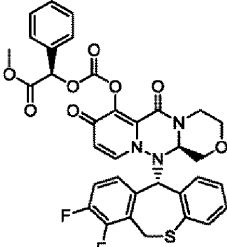
[0577]

표 36

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-130		LC/MS (ESI):m/z = 645.95 [M+H] ⁺ , RT=2.12 min, 방법 (2)
II-131		LC/MS (ESI):m/z = 615.00 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, 방법 (2)
II-132		LC/MS (ESI):m/z = 658.95 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, 방법 (2)
II-133		LC/MS (ESI):m/z = 661.00 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, 방법 (2)

[0578]

표 37

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-134		LC/MS (ESI): m/z = 656 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, 방법 (1)
II-135		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.94 (td, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.0, 10.9 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 3H), 4.58 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.06-7.20 (m, 5H).
II-136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.96 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.56 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.27-5.31 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H).
II-137		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.92 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H).

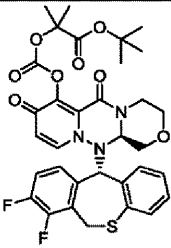
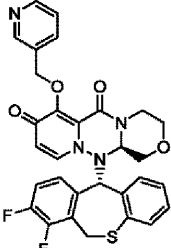
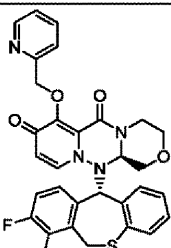
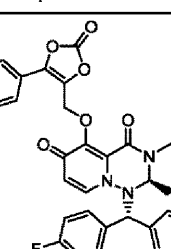
[0579]

표 38

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-138		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.94 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.84–6.90 (m, 2H), 7.00–7.15 (m, 5H), 7.38–7.42 (m, 3H), 7.56–7.60 (m, 2H).
II-139		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H]⁺, RT=2.10 min, 방법 (1)
II-140		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H]⁺, RT=2.04 min, 방법 (1)
II-141		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H]⁺, RT=2.02 min, 방법 (1)

[0580]

표 39

No.	구조	NMR 또는 LC/MS
II-142		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.41 min, 방법 (1)
II-144		LC/MS (ESI):m/z = 575.20 [M+H] ⁺ , RT=1.49 min, 방법 (2)
II-145		LC/MS (ESI):m/z = 575.00 [M+H] ⁺ , RT=1.52 min, 방법 (2)
II-146		LC/MS (ESI):m/z = 657.90 [M+H] ⁺ , RT=2.23 min, 방법 (2)

[0581]

[0582]

본 발명에 관한 화합물 및/또는 본 발명에 관한 화합물의 친화합물은, 인플루엔자 바이러스에 의해 유발되는 증상 및/또는 질환에 유용하다. 예를 들어, 발열, 오한, 두통, 근육통, 전신 권태감 등을 수반하는 감기 유사 증상이나, 인두통, 콧물, 코막힘, 기침, 담 등의 기도염 증상, 복통, 구토, 설사와 같은 위장 증상, 또한 급성 뇌증, 폐렴 등의 2차 감염을 수반하는 합병증의 치료 및/또는 예방, 증상 개선에 유효하다.

[0583]

본 발명에 관한 화합물은 프로드러그이기 때문에, 경구 흡수성이 높고, 양호한 생물학적 이용 가능성을 나타내고, 양호한 클리어런스를 나타내고, 폐 이행성이 높다는 등의 이점을 갖기 때문에, 우수한 의약품이 될 수 있다.

[0584]

본 발명에 관한 화합물의 친화합물은, 캡 구조 의존적 엔도뉴클레아제에 대한 저해 활성이 높고, 바이러스 특이적인 효소이기 때문에 선택성이 높다는 등의 효과를 갖기 때문에, 부작용이 경감된 의약품이 될 수 있다.

[0585]

또한, 본 발명에 관한 화합물 및/또는 본 발명에 관한 화합물의 친화합물은, 대사 안정성이 높고, 용해도가 높고, 경구 흡수성이 높고, 양호한 생물학적 이용 가능성을 나타내고, 양호한 클리어런스를 나타내고, 폐 이행성이 높고, 반감기가 길고, 비단백 결합률이 높고, hERG 채널 저해가 낮고, CYP 저해가 낮고, CPE(Cytopathic Effect, 세포 변형 효과) 억제 효과가 인정되고, 및/또는 광독성 시험, 에임스(Ames) 시험, 유전 독성 시험에서 음성을 나타내거나, 혹은 간 장애 등의 독성을 갖지 않는다는 등의 이점도 갖는다. 따라서, 본 발명에 관한 화합물은, 우수한 의약품이 될 수 있다.

- [0586] 본 발명에 관한 화합물 및/또는 본 발명에 관한 화합물의 친화합물은, 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 경구 투여에 의한 경우, 본 발명 화합물은 통상의 제제, 예를 들어 정제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고정제; 수제; 유성 현탁제; 또는 시럽제 혹은 엘릭시르제 등의 액제 중 어느 제형으로서도 사용할 수 있다. 비경구 투여에 의한 경우, 본 발명에 관한 화합물은, 수성 또는 유성 현탁 주사제, 점비액으로서 사용할 수 있다. 그 제조 시에는, 관용의 부형제, 결합제, 활택제, 수성 용제, 유성 용제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 안정제 등을 임의로 사용할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 치료 유효량의 본 발명 화합물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 조합(예를 들어 혼합)함으로써 제조된다.
- [0587] 본 발명에 관한 화합물의 투여량은, 투여 방법, 환자의 연령, 체중, 상태 및 질환의 종류에 따라서도 상이하지만, 통상, 경구 투여의 경우, 성인 1일당 약 0.05mg 내지 3000mg, 바람직하게는 약 0.1mg 내지 1000mg을, 필요하면 분할하여 투여하면 된다. 또한, 비경구 투여의 경우, 성인 1일당 약 0.01mg 내지 1000mg, 바람직하게는 약 0.05mg 내지 500mg을 투여한다.
- [0588] 시험예 1: 캡 의존적 엔도뉴클레아제(CEN) 저해 활성의 측정
- [0589] 1) 기질의 제조
- [0590] 5' 말단의 G를 이인산화 수식, 또한 2' 위치의 수산기를 메톡실화 수식하고, 5' 말단에서부터 6번째 U를 Cy3 표지, 3' 말단을 BHQ2 표지한 30merRNA(5'-pp-[m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA-BHQ2-3': 니혼 바이오 서비스사제)를 구입하고, EPICENTRE사제의 스크립트 캡(SCRIPTCAP) 시스템을 사용하여 cap 구조를 부가하였다(산물은 m7G[5']-ppp-[5']-[m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA(-BHQ2)-3'). 이것을 변성 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동법으로 분리·정제하여, 기질로서 사용하였다.
- [0591] 2) 효소의 제조
- [0592] RNP는 통상적인 방법에 따라 바이러스 입자로부터 제조하였다(참고 문헌: VIROLOGY(1976) 73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY). 구체적으로는 A/WSN/33 바이러스 1×10^3 PFU/mL, 200 μ L를 10일령 발육 계란에 접종하고, 37℃에서 2일간 배양한 후, 계란의 장노액을 회수하였다. 20% 수크로오스를 사용한 초원심 분리에 의해 바이러스 입자를 정제하고, TritonX-100과 리소레스틴을 사용하여 바이러스 입자를 가용화한 후, 30-70% 글리세롤 밀도 구배를 사용한 초원심 분리에 의해 RNP 획분(50 내지 70% 글리세롤 획분)을 채취하여, 효소액(약 1nM의 PB1·PB2·PA 복합체를 포함함)으로서 사용하였다.
- [0593] 3) 효소 반응
- [0594] 폴리프로필렌제의 384웰 플레이트에 효소 반응액(조성: 53mM Tris-염산염(pH7.8), 1mM MgCl₂, 1.25mM 디티오프레이트, 80mM NaCl, 12.5% 글리세롤, 효소액 0.15 μ L)을 2.5 μ L 분주하였다. 다음으로 디메틸설폭시드(DMSO)로 단계적으로 희석한 피검 화합물 용액 0.5 μ L, 포지티브 컨트롤(PC) 및 네거티브 컨트롤(NC)에는 DMSO 0.5 μ L를 첨가하여, 잘 혼합하였다. 다음으로 기질 용액(1.4nM 기질 RNA, 0.05% Tween20) 2 μ L를 첨가하여 반응을 개시하고, 실온에서 60분간 인큐베이션한 후, 반응액 1 μ L를 10 μ L의 Hi-Di 폼아미드(Formamide) 용액(사이징 마커로서 GeneScan 120 Liz Size Standard를 포함함: 어플라이드 바이오시스템(ABI)사제)에 첨가하여, 반응을 정지하였다. NC는 반응 개시 전에 EDTA(4.5mM)를 첨가함으로써 미리 반응을 정지시켰다(표기 농도는 모두 최종 농도임).
- [0595] 3) 저해율(IC₅₀ 값)의 측정
- [0596] 반응 정지시킨 용액을 85℃에서 5분간 가열하고, 빙상에서 2분간 급냉한 후, ABI PRISM 3730 체네틱 애널리저로 분석하였다. 해석 소프트웨어 ABI Genemapper에 의해 캡 의존적 엔도뉴클레아제 산물의 피크를 정량하고, PC, NC의 형광 강도를 각각 0% 저해, 100% 저해로 하여 피검 화합물의 CEN 반응 저해율(%)을 구한 후, 커브 피팅 소프트웨어(XLfit2.0: Model 205(IDBS사제) 등)를 사용하여 IC₅₀값을 구하였다.
- [0597] 시험예 2: CPE 억제 효과 확인 시험
- [0598] <재료>
- [0599] · 2% FCS E-MEM(MEM(최소 필수 배지(Minimum Essential Medium))(Invitrogen)에 카나마이신 및 FCS를 첨가하여 조정)

- [0600] · 0.5% BSA E-MEM(MEM(최소 필수 배지)(Invitrogen)에 카나마이신 및 BSA를 첨가하여 조정)
- [0601] · HBSS(헝크스 평형 염류 용액(hanks' Balanced Salt Solution))
- [0602] · MDBK 세포
- [0603] 2% FCS E-MEM에서 적당 세포수(3×10^5 /mL)로 조정하였다.
- [0604] · MDCK 세포
- [0605] HBSS로 2회 세정한 후, 0.5% BSA E-MEM에서 적당 세포수(5×10^5 /mL)로 조정하였다.
- [0606] · 트립신 용액
- [0607] 돼지 췌장으로부터의 트립신(Trypsin from porcine pancreas)(SIGMA)를 PBS(-)에서 용해하고, 0.45um의 필터로 필터레이션하였다.
- [0608] · 엔비전(EnVision)(PerkinElmer)
- [0609] · WST-8 키트(기시다 가가쿠)
- [0610] · 10% SDS 용액
- [0611] <조작 수순>
- [0612] · 피검 시료의 회석, 분주
- [0613] 배양액으로서, MDBK 세포 사용 시에는 2% FCS E-MEM을 사용하고, MDCK 세포 사용 시에는 0.5% BSA E-MEM을 사용하였다. 이하, 바이러스·세포·피검 시료의 회석에 대하여, 동일한 배양액을 사용하였다.
- [0614] 미리 피검 시료를 배양액으로 적당한 농도로 회석하고, 96웰 플레이트에 2 내지 5배 단계 회석 계열을 제작하였다($50 \mu\text{L}/\text{well}$). 항 Flu 활성 측정용, 세포 독성 측정용의 2매를 제작하였다. 각 약제에 대하여 3중 측정을 실시하였다.
- [0615] MDCK 세포 사용 시에는, 항 Flu 활성 측정용에만, 세포에 트립신을 최종 농도 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 가 되도록 첨가하였다.
- [0616] · 인플루엔자 바이러스의 회석, 분주
- [0617] 미리 인플루엔자 바이러스를 배양액으로 적당한 농도로 회석하고, 피검 시료가 들어간 96웰 플레이트에 $50 \mu\text{L}/\text{well}$ 씩 분주하였다. 세포 독성 측정용 플레이트에는, 배양액을 $50 \mu\text{L}/\text{well}$ 씩 분주하였다.
- [0618] · 세포의 회석, 분주
- [0619] 적당 세포수로 조정한 세포를, 피검 시료가 들어간 96웰 플레이트에 $100 \mu\text{L}/\text{well}$ 씩 분주하였다.
- [0620] 플레이트 믹서로 혼화하고, CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. 항 Flu 활성 측정용, 세포 독성 측정용 모두 3일간 배양하였다.
- [0621] · WST-8의 분주
- [0622] 3일간 배양한 96웰 플레이트를 육안, 현미경 하에서 관찰하여, 세포의 형태·결정의 유무 등을 확인하였다. 플레이트로부터 세포를 빨아들이지 않도록 상청을 제거하였다. WST-8 키트를 배양액으로 10배 희석하고, 이 WST-8 용액을 각 웰에 $100 \mu\text{L}$ 씩 분주하였다. 플레이트 믹서로 혼화한 후, CO₂ 인큐베이터에서 1 내지 3시간 배양하였다.
- [0623] 항 Flu 활성 측정용 플레이트에 대해서는, 배양 후, 각 웰에 10% SDS 용액을 $10 \mu\text{L}$ 씩 분주하고, 바이러스를 불활성화하였다.
- [0624] · 흡광도의 측정
- [0625] 혼화한 96웰 플레이트를, 엔비전에서 450nm/620nm의 2파장으로 흡광도를 측정하였다.
- [0626] <각 측정 항목값의 산출>
- [0627] 다음과 같은 계산식에 기초하여 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 또는 동등한 계산 처리 능력을 갖는 프

로그래를 사용하여 산출하였다.

[0628] · 50% 인플루엔자 감염 세포사 저해 농도(EC₅₀) 산출

[0629] $EC_{50}=10^{\frac{Z}{Z}}$

[0630] $Z=(50\% - \text{High}\%)/(\text{High}\% - \text{Low}\%) \times \{\log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.})\} + \log(\text{High conc.})$

[0631] 본 발명 화합물의 친화합물에 대하여, 시험예 1 및 시험예 2의 측정 결과를 표 40 및 41에 나타낸다.

표 40

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-1	10.90	2.10	III-19	2.37	1.43	III-36	2.37	2.45
III-2	1.93	1.13	III-20	3.24	4.00	III-37	4.24	3.43
III-3	2.22	3.39	III-21	4.06	2.70	III-38	8.26	4.04
III-4	2.81	2.08	III-22	3.46	3.07	III-39	2.75	2.81
III-5	10.80	4.28	III-23	1.48	0.86	III-40	2.99	2.95
III-7	8.09	11.50	III-24	13.30	24.10	III-41	2.10	2.17
III-8	2.81	7.18	III-25	2.96	2.35	III-42	3.93	2.64
III-9	2.17	10.90	III-26	1.63	3.00	III-43	3.90	3.18
III-10	4.05	3.46	III-27	4.19	3.61	III-44	3.81	3.68
III-11	13.10	9.98	III-28	10.70	5.67	III-45	1.63	3.07
III-12	2.18	3.38	III-29	0.87	0.66	III-46	2.91	3.18
III-13	3.94	4.00	III-30	5.68	3.01	III-47	2.25	2.53
III-14	15.00	15.70	III-31	18.50	3.17	III-48	3.49	3.57
III-15	37.30	16.90	III-32	27.60	7.23	III-49	6.79	4.17
III-16	4.33	10.20	III-33	2.08	2.36	III-50	2.55	4.36
III-17	3.89	8.14	III-34	4.69	2.85	III-51	2.22	2.58
III-18	2.37	3.28	III-35	3.86	3.00	III-52	3.62	3.28

[0632]

표 41

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-53	2.46	3
III-54	1.27	1.18
III-55	2.13	3.45
III-56	6.64	4.99
III-57	4.27	3.47
III-58	2.65	3.13
III-59	0.57	3.11

[0633]

[0634] 이상의 결과로부터, 친화합물은 높은 캡 의존적 엔도뉴클레아제(CEN) 저해 활성, 및/또는 높은 CPE 억제 효과를 나타내기 때문에, 인플루엔자 바이러스에 감염됨으로써 유발되는 증상 및/또는 질환의 치료제 및/또는 예방제로서 유용한 의약이 될 수 있다.

[0635] 이하에, 본 발명 화합물의 생물 시험예를 기재한다.

[0636] 시험예 3: CYP 저해 시험

[0637] 시험 중인 풀드(pooled) 인간 간 마이크로솜을 사용하여, 인간 주요 CYP5 분자종(CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)의 전형적 기질 대사 반응으로서 7-에톡시레조루핀의 0-탈에틸화(CYP1A2), 톨부타미드의 메틸-수산화(CYP2C9), 메페니토인의 4'-수산화(CYP2C19), 텍스트로메토르핀의 0-탈메틸화(CYP2D6), 테르페나딘의 수산화(CYP3A4)를 지표로 하여, 각각의 대사물 생성량이 본 발명 화합물에 의해 저해되는 정도를 평가하였다.

[0638] 반응 조건은 이하와 같다: 기질 0.5 μmol/L 에톡시레조루핀(CYP1A2), 100 μmol/L 톨부타미드(CYP2C9), 50 μ

mol/L S-메페니토인(CYP2C19), 5 μ mol/L 텍스트로메토르판(CYP2D6), 1 μ mol/L 테르페나딘(CYP3A4); 반응 시간 15분; 반응 온도 37°C; 효소 폴드 인간 간 마이크로솜 0.2mg 단백질/mL; 본 발명 화합물 농도 1, 5, 10, 20 μ mol/L(4점).

- [0639] 96웰 플레이트에 반응 용액으로서, 50mmol/L 헤페스(Hepes) 완충액 중에 각 5종의 기질, 인간 간 마이크로솜, 본 발명 화합물을 상기 조성으로 첨가하고, 조효소인 NADPH를 첨가하여, 지표로 하는 대사 반응을 개시하였다. 37°C, 15분간 반응시킨 후, 메탄올/아세트니트릴=1/1(V/V) 용액을 첨가함으로써 반응을 정지하였다. 3000rpm, 15분간 원심한 후, 원심 상청 중의 레조루핀(CYP1A2 대사물)을 형광 멀티 라벨 카운터로 정량하고, 톨부타미드 수산화체(CYP2C9 대사물), 메페니토인 4' 수산화체(CYP2C19 대사물), 텍스트로메토르판(CYP2D6 대사물), 테르페나딘알코올체(CYP3A4 대사물)를 LC/MS/MS로 정량하였다.
- [0640] 본 발명 화합물을 용해한 용매인 DMSO만을 반응계에 첨가한 것을 컨트롤(100%)로 하고, 용매에 첨가한 본 발명 화합물의 각 농도에 있어서의 잔존 활성(%)을 산출하고, 농도와 억제율을 사용하여, 로지스틱 모델에 의한 역 추정에 의해 IC₅₀을 산출하였다.
- [0641] (결과)
- [0642] 화합물 No.III-2: 5중>20 μ mol/L
- [0643] 시험예 4: BA 시험
- [0644] 경구 흡수성의 검토 실험 재료와 방법
- [0645] (1) 사용 동물: 마우스 혹은 SD 래트를 사용하였다.
- [0646] (2) 사육 조건: 마우스 혹은 SD 래트는, 고형 사료 및 멸균 수돗물을 자유 섭취시켰다.
- [0647] (3) 투여량, 군 분류의 설정: 경구 투여, 정맥 내 투여를 소정의 투여량에 의해 투여하였다. 이하와 같이 군을 설정하였다. (화합물마다 투여량은 변경 있음)
- [0648] 경구 투여 1 내지 30mg/kg(n=2 내지 3)
- [0649] 정맥 내 투여 0.5 내지 10mg/kg(n=2 내지 3)
- [0650] (4) 투여액의 제조: 경구 투여는 용액 또는 현탁액으로서 투여하였다. 정맥 내 투여는 가용화하여 투여하였다.
- [0651] (5) 투여 방법: 경구 투여는, 경구 존데에 의해 강제적으로 위 내에 투여하였다. 정맥 내 투여는, 주사 바늘을 붙인 시린지에 의해 미정맥으로부터 투여하였다.
- [0652] (6) 평가 항목: 경시적으로 채혈하고, 혈장 중 본 발명 화합물 농도를 LC/MS/MS를 사용하여 측정하였다.
- [0653] (7) 통계 해석: 혈장 중 본 발명 화합물 농도 추이에 대하여, 비선형 최소 제곱법 프로그램 윈논린(WinNonlin) (등록 상표)을 사용하여 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)을 산출하고, 경구 투여군과 정맥 내 투여군의 AUC로부터 본 발명 화합물의 생물학적 이용 가능성(BA)을 산출하였다.
- [0654] (결과)
- [0655] 화합물 No.II-6: 14.9%
- [0656] 화합물 No.III-2: 4.2%
- [0657] 이상의 결과로부터, 프로드러그는 친화합물보다 생물학적 이용 가능성이 향상되었다.
- [0658] 따라서, 본 발명 화합물은, 경구 흡수성이 우수하고, 인플루엔자 바이러스에 감염됨으로써 유발되는 증상 및/또는 질환의 치료제 및/또는 예방제로서 유용한 의약이 될 수 있다.
- [0659] 시험예 5: 대사 안정성 시험
- [0660] 시판 중인 폴드 인간 간 마이크로솜과 본 발명 화합물을 일정 시간 반응시켜, 반응 샘플과 미반응 샘플의 비교에 의해 잔존율을 산출하고, 본 발명 화합물이 간에서 대사되는 정도를 평가하였다.
- [0661] 인간 간 마이크로솜 0.5mg 단백질/mL를 포함하는 0.2mL의 완충액(50mmol/L Tris-HCl pH7.4, 150mmol/L 염화칼륨, 10mmol/L 염화마그네슘) 중에서, 1mmol/L NADPH 존재 하에서 37°C, 0분 혹은 30분간 반응시켰다(산화적 반응). 반응 후, 메탄올/아세트니트릴=1/1(v/v) 용액의 100 μ L에 반응액 50 μ L를 첨가, 혼합하고, 3000rpm에서

15분간 원심하였다. 그 원심 상청 중의 본 발명 화합물을 LC/MS/MS로 정량하고, 반응 후의 본 발명 화합물의 잔존량을 0분 반응 시의 화합물량을 100%로 하여 계산하였다. 또한, 가수분해 반응은 NADPH 비존재 하에서, 글루쿠론산 포합 반응은 NADPH 대신에 5mmol/L UDP-글루쿠론산의 존재 하에서 반응을 행하고, 이후 동일한 조작을 실시하였다.

[0662] (결과) 화합물 농도 2 $\mu\text{mol/L}$ 에서의 산화적 대사에 있어서의 잔존율을 나타낸다.

[0663] 화합물 No.III-2: 90.1%

[0664] 시험예 6: CYP3A4 형광 MBI 시험

[0665] CYP3A4 형광 MBI 시험은, 대사 반응에 의한 본 발명 화합물의 CYP3A4 저해의 증강을 조사하는 시험이다. CYP3A4 효소(대장균 발현 효소)에 의해 7-벤질옥시트리플루오로메틸쿠마린(7-BFC)이 탈벤질화되어, 형광을 발하는 대사물 7-하이드록시트리플루오로메틸쿠마린(7-HFC)이 발생한다. 7-HFC 생성 반응을 지표로 하여 CYP3A4 저해를 평가하였다.

[0666] 반응 조건은 이하와 같다: 기질 5.6 $\mu\text{mol/L}$ 7-BFC; 예비 반응 시간 0 또는 30분; 반응 시간 15분; 반응 온도 25 $^{\circ}\text{C}$ (실온); CYP3A4 함량(대장균 발현 효소), 예비 반응 시 62.5pmol/mL, 반응 시 6.25pmol/mL(10배 희석 시); 본 발명 화합물 농도 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (6점).

[0667] 96웰 플레이트에 예비 반응액으로서 K-Pi 완충액(pH7.4) 중에 효소, 본 발명 화합물 용액을 상기 예비 반응의 조성으로 첨가하고, 별도의 96웰 플레이트에 기질과 K-Pi 완충액으로 1/10 희석되도록 그 일부를 이행하고, 조효소인 NADPH를 첨가하여 지표로 하는 반응을 개시하고(예비 반응 없음), 소정의 시간 반응 후, 아세토니트릴/0.5mol/L Tris(트리스히드록시아미노메탄)=4/1(V/V)을 첨가함으로써 반응을 정지하였다. 또한, 남은 예비 반응액에도 NADPH를 첨가하여 예비 반응을 개시하고(예비 반응 있음), 소정 시간 예비 반응 후, 별도의 플레이트에 기질과 K-Pi 완충액으로 1/10 희석되도록 일부를 이행하여 지표로 하는 반응을 개시하였다. 소정의 시간 반응 후, 아세토니트릴/0.5mol/L Tris(트리스히드록시아미노메탄)=4/1(V/V)을 첨가함으로써 반응을 정지하였다. 각각의 지표 반응을 행한 플레이트를 형광 플레이트 리더로 대사물인 7-HFC의 형광값을 측정하였다($\text{Ex}=420\text{nm}$, $\text{Em}=535\text{nm}$).

[0668] 본 발명 화합물을 용해한 용매인 DMSO만을 반응계에 첨가한 것을 컨트롤(100%)로 하고, 본 발명 화합물을 각각의 농도로 첨가하였을 때의 잔존 활성(%)을 산출하고, 농도와 억제율을 사용하여, 로지스틱 모델에 의한 역추정에 의해 IC_{50} 을 산출하였다. IC_{50} 값의 차가 5 $\mu\text{mol/L}$ 이상인 경우를 (+)로 하고, 3 $\mu\text{mol/L}$ 이하인 경우를 (-)로 하였다.

[0669] (결과)

[0670] 화합물 No.III-2: (-)

[0671] 시험예 7: 변동 에임스 시험(Fluctuation Ames Test)

[0672] 본 발명 화합물의 변이원성을 평가하였다.

[0673] 동결 보존하고 있는 쥐티푸스균(살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*) TA 98주, TA 100주) 20 μL 를 10mL 액체 영양 배지(2.5% 옥소이드 영양 브로스(Oxoid nutrient broth) No.2)에 접종하여 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10시간 진탕 전 배양하였다. TA 98주는 9mL의 균액을 원심(2000 $\times$ g, 10분간)하여 배양액을 제거하였다. 9mL의 Micro F 완충액(K_2HPO_4 : 3.5g/L, KH_2PO_4 : 1g/L, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1g/L, 시트르산삼나트륨 이수화물: 0.25g/L, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1g/L)에 균을 현탁하고, 110mL의 익스포저(Exposure) 배지(비오틴: 8 $\mu\text{g/mL}$, 히스티딘: 0.2 $\mu\text{g/mL}$, 글루코오스: 8mg/mL를 포함하는 Micro F 완충액)에 첨가하였다. TA 100주는 3.16mL 균액에 대하여 익스포저 배지 120mL에 첨가하여 시험 균액을 제조하였다. 본 발명 화합물 DMSO 용액(최고 용량 50mg/mL로부터 2 내지 3배 공비로 수단계 희석), 음성 대조로서 DMSO, 양성 대조로서 비대사 활성화 조건에서는 TA 98주에 대해서는 50 $\mu\text{g/mL}$ 의 4-니트로퀴놀린-1-옥시드 DMSO 용액, TA 100주에 대해서는 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 의 2-(2-푸릴)-3-(5-니트로-2-푸릴)아크릴아미드 DMSO 용액, 대사 활성화 조건에서는 TA 98주에 대하여 40 $\mu\text{g/mL}$ 의 2-아미노안트라센 DMSO 용액, TA 100주에 대해서는 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 2-아미노안트라센 DMSO 용액 각각 12 μL 와 시험 균액 588 μL (대사 활성화 조건에서는 시험 균액 498 μL 와 S9 mix 90 μL 의 혼합액)를 혼합하고, 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 90분간 진탕 배양하였다. 본 발명 화합물을 폭로한 균액 460 μL 를, 인디케이터(Indicator) 배지(비오틴: 8 $\mu\text{g/mL}$, 히스티딘: 0.2 $\mu\text{g/mL}$, 글루코오스: 8mg/mL, 브로모크레졸푸플: 37.5 $\mu\text{g/mL}$ 를 포함하는 Micro F 완충액) 2300 μL 에 혼합하고 50 μL 씩 마

이크로 플레이트 48웰/용량으로 분주하고, 37℃에서 3일간 정치 배양하였다. 아미노산(히스티딘) 합성 효소 유전자의 돌연변이에 의해 증식능을 획득한 균을 포함하는 웰은, pH 변화에 따라 자색에서 황색으로 변색되기 때문에, 1용량당 48웰 중의 황색으로 변색된 균 증식 웰을 계수하고, 음성 대조군과 비교하여 평가하였다. 변이 원성이 음성인 것을 (-), 양성인 것을 (+)로서 나타낸다.

[0674] (결과)

[0675] 화합물 No.III-2: (-)

[0676] 시험예 8: hERG 시험

[0677] 본 발명 화합물의 심전도 QT 간격 연장 리스크 평가를 목적으로 하여, 휴먼 에테르-아-고-고 관련 유전자(human ether-a-go-go related gene)(hERG) 채널을 발현시킨 HEK293 세포를 사용하여, 심실 재분극 과정에 중요한 역할을 하는 지연 정류 K^+ 전류(I_{Kr})로의 본 발명 화합물의 작용을 검토하였다.

[0678] 전자동 패치 클램프 시스템(PatchXpress 7000A, AxonInstruments Inc.)을 사용하여, 홀 셀 패치 클램프법에 의해, 세포를 -80mV의 막 전위로 유지한 후, +40mV의 탈분극 자극을 2초간, 또한 -50mV의 재분극 자극을 2초간 제공하였을 때 유발되는 I_{Kr} 을 기록하였다. 발생하는 전류가 안정된 후, 본 발명 화합물을 목적의 농도로 용해시킨 세포 외액(NaCl: 135mmol/L, KCl: 5.4mmol/L, NaH_2PO_4 : 0.3mmol/L, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8mmol/L, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1mmol/L, 글루코오스: 10mmol/L, HEPES(4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산): 10mmol/L, pH=7.4)을 실온에서 10분간 세포에 적용시켰다. 얻어진 I_{Kr} 로부터, 해석 소프트웨어(DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation)를 사용하여, 유지 막 전위에 있어서의 전류값을 기준으로 최대 테일 전류의 절댓값을 측정하였다. 또한, 본 발명 화합물 적용 전의 최대 테일 전류에 대한 저해율을 산출하고, 매체 적용군(0.1% 디메틸설폭시드 용액)과 비교하여, 본 발명 화합물의 I_{Kr} 로의 영향을 평가하였다.

[0679] (결과) 화합물 농도 0.3 내지 10 μ mol/L에서의 저해율을 나타낸다.

[0680] 화합물 No.III-2: 7.9%

[0681] 시험예 9: 용해성 시험

[0682] 본 발명 화합물의 용해도는, 1% DMSO 첨가 조건 하에서 결정하였다. DMSO에서 10mmol/L 화합물 용액을 제조하고, 본 발명 화합물 용액 2 μ L를 각각 JP-1액(염화나트륨 2.0g, 염산 7.0mL에 물을 첨가하여 1000mL로 함), JP-2액(인산이수소칼륨 3.40g 및 무수 인산수소이소나트륨 3.55g을 물에 녹여 1000mL로 한 것의 1용량에 물 1용량을 첨가함) 198 μ L에 첨가하였다. 실온에서 1시간 진탕시킨 후, 혼합액을 여과하였다. 각 여과액을 메탄올/물=1/1(V/V)로 10배 희석하고, 절대 검량선법에 의해 LC/MS를 사용하여 여과액 중 농도를 측정하였다.

[0683] (결과)

[0684] 화합물 No.III-2: 42.2 μ mol/L

[0685] 시험예 10: 분말 용해도 시험

[0686] 적당한 용기에 본 발명 화합물을 적량 넣고, 각 용기에 JP-1액(염화나트륨 2.0g, 염산 7.0mL에 물을 첨가하여 1000mL로 함), JP-2액(pH6.8의 인산염 완충액 500mL에 물 500mL를 첨가함), 20mmol/L 타우로콜산나트륨(TCA)/JP-2액(TCA 1.08g에 JP-2액을 첨가하여 100mL로 함)을 200 μ L씩 첨가하였다. 시험액 첨가 후에 전량 용해한 경우에는, 적절히 본 발명 화합물을 추가하였다. 밀폐하여 37℃에서 1시간 진탕 후에 여과하고, 각 여과액 100 μ L에 메탄올 100 μ L를 첨가하여 2배 희석을 행하였다. 희석 배율은, 필요에 따라 변경하였다. 기포 및 식출물이 없음을 확인하고, 밀폐하여 진탕하였다. 절대 검량선법에 의해 HPLC를 사용하여 본 발명 화합물을 정량하였다.

[0687] (결과)

[0688] 화합물 No.III-2: JP-1액 7.1 μ g/mL, JP-2액 4.4 μ g/mL, 20mmol/L TCA/JP-2액 16.1 μ g/mL

[0689] 시험예 11 에임스 시험

[0690] 살모넬라균(살모넬라 티피무리움) TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 대장균(에스케리키아 콜라이(Escherichia coli)) WP2uvrA를 시험 균주로서 사용하고, 예비 인큐베이션법에 의한 비대사 활성화 조건 하 및 대사 활성화

조건 하에 있어서 에임스 시험을 실시하여, 본 발명에 관한 화합물의 유전자 돌연변이 유발성의 유무를 조사하였다.

[0691] (결과)

[0692] 화합물 No.III-2: (-)

[0693] 시험에 12 광 용혈 시험

[0694] 본 발명 화합물을 목적의 농도로 용해시키고, 마이크로 플레이트 상에 있어서, 양 탈섬유혈로부터 제조한 0.1 내지 0.0008% 농도의 적혈구 부유액(2.5v/v %)과 혼합하고, 자외선 형광 램프(GL20SE 램프, 산쿄 덴키 및 FL20S-BLB 램프, 파나소닉)을 사용하여 UVA 및 UVB 영역에서의 광 조사(10J/cm², 290 내지 400nm)를 행하였다. 광 조사 종료 후의 혼합액을 채취하고, 원심을 행하였다. 원심 후의 상청을 채취하여 마이크로 플레이트에 옮긴 후, 상청의 흡광도(540 또는 630nm)를 측정하고, 흡광도를 기초로 한 판정을 행하였다. 540 및 630nm에서의 흡광도는, 각각 생체막 손상(광 용혈률%) 및 지질막 과산화(메트헤모글로빈 산생)의 지표로 하였다. 광 용혈률이 10% 미만이고, 630nm에서의 흡광도의 변화량이 0.05 미만인 경우를 (-)로 하고, 광 용혈률이 10% 이상이고, 630nm에서의 흡광도의 변화량이 0.05 이상인 경우를 (+)로 하였다.

[0695] (결과)

[0696] 화합물 No.III-2: (-)

[0697] 도 1 및 도 2는, 친화합물인 화합물 III-2를 프로드러그화한 화합물 II-6에 대하여, 비절식 하에서 래트에 경구 투여한 후의, 화합물 III-2 및 II-6의 혈장 중 농도 추이를 측정한 결과를 도시하고 있다.

[0698] 또한, 화합물 II-6은, 전체 혈장 샘플 중의 농도는 정량 하한 이하였다는 점에서, 친화합물인 화합물 III-2를 프로드러그화한 화합물 II-6은, 투여 후 생체 내에서 빠르게 화합물 III-2로 변화하였음을 알 수 있다(도 2 참조).

[0699] 이들 시험 결과로부터, 프로드러그화된 화합물은, 경구 투여 후에 체내에 흡수되어, 혈중에서 빠르게 친화합물로 변환됨이 판명되었다. 따라서, 본 발명에 관한 화합물은, 인플루엔자 바이러스에 감염됨으로써 유발되는 증상 및/또는 질환의 치료제 및/또는 예방제로서 유용한 의약이 될 수 있다.

[0700] 시험에 13 정맥 내 투여 시험

[0701] 정맥 내 투여 시험의 검토 실험 재료와 방법

[0702] (1) 사용 동물: SD 래트를 사용하였다.

[0703] (2) 사육 조건: SD 래트는, 고형 사료 및 멸균 수돗물을 자유 섭취시켰다.

[0704] (3) 투여량, 군 분류의 설정: 소정의 투여량에 의해 정맥 내에 투여하였다. 이하와 같이 군을 설정하였다(화합물마다 투여량은 변경 있음).

[0705] 정맥 내 투여 0.5 내지 1mg/kg(n=2 내지 3)

[0706] (4) 투여액의 제조: 정맥 내 투여는 가용화하여 투여하였다.

[0707] (5) 투여 방법: 정맥 내 투여는, 주사 바늘을 붙인 시린지에 의해 미정맥으로부터 투여하였다.

[0708] (6) 평가 항목: 경시적으로 채혈하고, 혈장 중 본 발명 화합물 농도를 LC/MS/MS를 사용하여 측정하였다.

[0709] (7) 통계 해석: 혈장 중 본 발명 화합물 농도 추이에 대하여, 비선형 최소 제곱법 프로그램 윈논린(등록 상표)을 사용하여 전신 클리어런스(CL_{tot}) 및 소실 반감기(t_{1/2}, z)를 산출하였다.

[0710] (결과)

[0711] 화합물 No.III-2:

[0712] CL_{tot}: 16.4mL/min/kg

[0713] t_{1/2}, z: 3.4시간

[0714] 이상의 결과로부터, 화합물 III-2는, 전신 클리어런스가 낮고, 반감기가 긴 화합물임이 판명되었다.

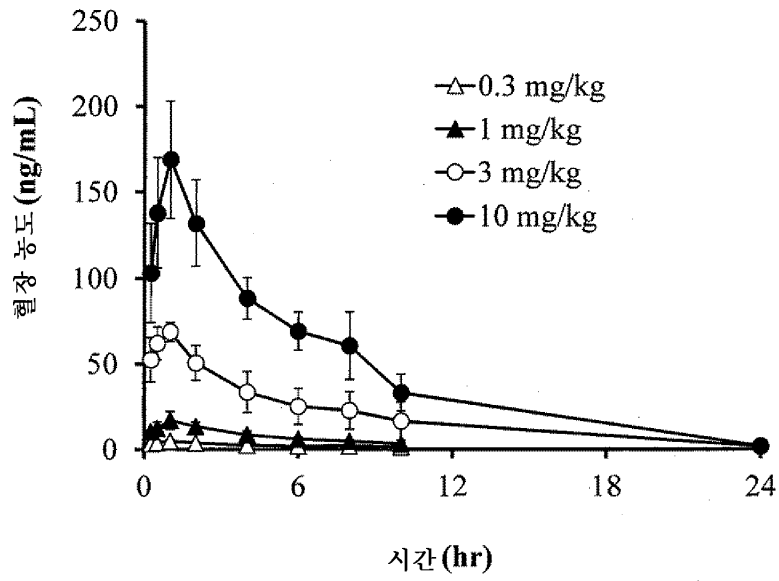
- [0715] 따라서, 본 발명 화합물은, 지속성이 우수하고, 인플루엔자 바이러스에 감염됨으로써 유발되는 증상 및/또는 질환의 치료제 및/또는 예방제로서 유용한 의약이 될 수 있다.
- [0716] 제제예
- [0717] 이하에 나타내는 제제예는 예시에 지나지 않는 것이며, 발명의 범위를 전혀 한정하는 것을 의도하는 것이 아니다.
- [0718] 제제예 1: 정제
- [0719] 본 발명 화합물, 유당 및 스테아르산칼슘을 혼합하고, 파쇄 조립하여 건조하고, 적당한 크기의 과립제로 한다. 다음으로 스테아르산칼슘을 첨가하고 압축 성형하여 정제로 한다.
- [0720] 제제예 2: 캡슐제
- [0721] 본 발명 화합물, 유당 및 스테아르산칼슘을 균일하게 혼합하여 분말 또는 미립상으로서 산제를 만든다. 그것을 캡슐 용기에 충전하여 캡슐제로 한다.
- [0722] 제제예 3: 과립제
- [0723] 본 발명 화합물, 유당 및 스테아르산칼슘을 균일하게 혼합하고, 압축 성형한 후, 분쇄, 정립하고, 체로 분류하여 적당한 크기의 과립제로 한다.
- [0724] 제제예 4: 구강 내 붕괴정
- [0725] 본 발명 화합물 및 결정 셀룰로오스를 혼합하고, 조립 후 타정하여 구강 내 붕괴정으로 한다.
- [0726] 제제예 5: 드라이 시럽
- [0727] 본 발명 화합물 및 유당을 혼합하고, 분쇄, 정립, 체로 분류하여 적당한 크기의 드라이 시럽으로 한다.
- [0728] 제제예 6: 주사제
- [0729] 본 발명 화합물 및 인산 완충액을 혼합하고, 주사제로 한다.
- [0730] 제제예 7: 점적제
- [0731] 본 발명 화합물 및 인산 완충액을 혼합하고, 점적제로 한다.
- [0732] 제제예 8: 흡입제
- [0733] 본 발명 화합물 및 유당을 혼합하여 미세하게 분쇄함으로써, 흡입제로 한다.
- [0734] 제제예 9: 연고제
- [0735] 본 발명 화합물 및 바셀린을 혼합하고, 연고제로 한다.
- [0736] 제제예 10: 첩부제
- [0737] 본 발명 화합물 및 점착 플라스터 등의 기제를 혼합하고, 첩부제로 한다.

산업상 이용가능성

- [0738] 본 발명에 관한 화합물은, 체내로의 흡수 후에 캡 의존적 엔도뉴클레아제(CEN) 저해 활성을 갖는다. 본 발명에 관한 화합물은, 인플루엔자 바이러스에 감염됨으로써 유발되는 증상 및/또는 질환의 치료제 및/또는 예방제로서 유용한 의약이 될 수 있다.

도면

도면1



도면2

시간 (hr)	혈장 농도 (ng/mL)			
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: 정량 하한 미만 (<0.500 ng/mL)