



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0086017
(43) 공개일자 2019년07월19일

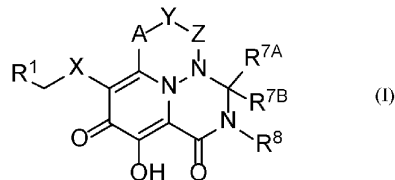
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 498/16</i> (2006.01) <i>A61K 31/5365</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)
 <i>C07D 471/16</i> (2006.01) <i>C07D 491/22</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 498/16</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/53</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7018596
 (22) 출원일자(국제) 2017년12월01일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2019년06월27일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/064116
 (87) 국제공개번호 WO 2018/102634
 국제공개일자 2018년06월07일
 (30) 우선권주장
 62/429,376 2016년12월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
 미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
 트 링컨 애비뉴 126</p> <p>(72) 발명자
 그레이엄, 토마스, 에이취.
 미국 02115-5727 매사추세츠주 보스턴 애비뉴 루
 이 파스퇴르 33
 유, 타오
 미국 07033 뉴저지주 케닐워스 갤러핑 힐 로드
 2000
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장덕순, 심미성</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 트리시클릭 헥테로사이클 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다:



여기서 A, X, Y, Z, R¹, R^{7A}, R^{7B} 및 R⁸은 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명은 또한 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물을 포함하는 조성물, 및 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 또는 예방하는데 트리시클릭 헥테로사이클 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5365 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/12 (2018.01)

C07D 471/16 (2013.01)

C07D 491/22 (2013.01)

(72) 발명자

와텔, 셔먼, 티.

미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 콜먼 플레이스
735

맥컬리, 존, 에이.

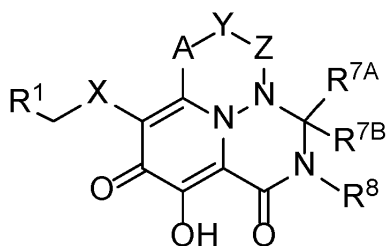
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운
파이크 770

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

A는 $-\text{CH}(\text{R}^2)-$ 이고;

X는 5 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 이고;

Y는 $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 또는 $-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 로부터 선택되거나, 또는 $-\text{A}-\text{Y}-$ 는 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH}-$ 이고;

Z는 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{R}^4)-$ 또는 결합이고, 이에 따라: (i) Y가 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 인 경우에, Z는 결합이고, (b) Y가 $-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 인 경우에, Z는 결합 또는 $-\text{CH}(\text{R}^4)$ 이고, (iii) $-\text{A}-\text{Y}-$ 가 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH}-$ 인 경우에, Z는 결합이고;

R^1 은 페닐 기이고, 이는 C_1-C_6 알킬, 할로, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$, C_1-C_6 할로알킬, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 할로알킬})$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 및 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^2 은 H, C_1-C_6 알킬, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 로부터 선택되고;

R^3 은 H, C_1-C_6 알킬 및 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;

각 경우의 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;

각 경우의 R^5 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

각 경우의 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고;

R^{7A} 는 H이고;

R^{7B} 는 H이거나, 또는 R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 각각 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 스피로시클릭 C_3-C_7 시클로알킬 기 또는 스피로시클릭 4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

R^8 은 C_1-C_6 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$, C_3-C_7 시클로알킬 및 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{C}_3-\text{C}_7$ 시클로알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

기 $-A-Y-Z-$ 는 $-\text{CH}(\text{R}^2)-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}(\text{R}^4)-$ 및 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH}-$ 로부터 선택되고;

X는 디아졸릴 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 이고;

R^1 은 페닐 기이고, 이는 Cl 및 F로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

R^2 는 H 또는 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 이고;

각 경우의 R^4 는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

각 경우의 R^5 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^{7A} 는 H이고;

R^{7B} 는 H이거나, 또는 R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 각각 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 스피로시클릭 4-내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

R^8 은 C_1-C_6 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{C}_3-\text{C}_7$ 시클로알킬로부터 선택된 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}_2-$ 인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})-$ 인 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}(\text{R}^4)-$ 인 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH}-$ 인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 인 화합물.

청구항 8

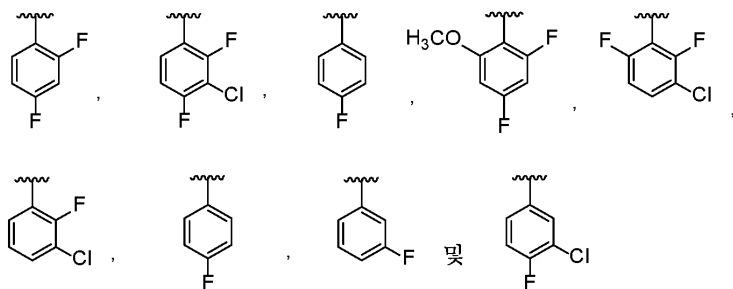
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X는 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 페닐이고, 이는 F 및 Cl로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 치환된 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^1 은



로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7A} 및 R^{7B} 는 각각 H인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 메틸, 에틸, 이소프로필, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2$ -시클로프로필인 화합물.

청구항 14

상기 명세서에서 2-43으로 넘버링된 화합물 중 어느 하나인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

HIV 인테그라제의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HIV 인테그라제의 억제를 위한 방법.

청구항 17

HIV에 의한 감염의 치료, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 HIV에 의한 감염의 치료, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 위한 방법.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, HIV 인테그라제의 억제제, HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 발병 또는 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 HIV 인테그라제의 억제, HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 발병 또는 진행의 지연을 위한 의약의 제조에 사용하기

위한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제15항에 있어서, 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르, 다루나비르, 아타자나비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 릴피비린 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 대상체에게 아바카비르, 라미부딘, 리토나비르 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제의 투여되는 양이 함께 HIV에 의한 감염을 치료하거나, 또는 AIDS를 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 발병 또는 진행을 지연시키는데 유효한 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 트리시클릭 헥테로사이클 화합물, 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물을 포함하는 조성물, 및 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위해 트리시클릭 헥테로사이클 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 레트로바이러스 지정된 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 특히 HIV 유형-1 (HIV-1) 바이러스 및 유형-2 (HIV-2) 바이러스로 공지된 균주는 면역계의 진행적 파괴 (후천성 면역 결핍 증후군; AIDS) 및 중추 및 말초 신경계의 변성을 포함하는 복합적 질환의 병인이다. 레트로바이러스 복제의 공통된 특징은 숙주 세포 게놈으로의 +프로 바이러스 DNA의 바이러스-코딩 인테그라제에 의한 삽입 (인간 T-림프구양 및 단핵구양 세포에서 HIV 복제의 필요한 단계)이다. 일체화는 인테그라제에 의해 3 단계로 매개되는 것으로 여겨진다: 바이러스 DNA 서열을 갖는 안정한 핵단백질 복합체의 어셈블리; 선형 프로바이러스 DNA의 3' 말단으로부터의 2개의 뉴클레오타이드의 절단 및 숙주 표적 부위에서 만들어진 스테그 절단에서의 프로바이러스 DNA의 오목한 3' OH 말단의 공유 결합. 상기 과정의 네번째 단계인, 생성된 캡의 수리 합성은 세포 효소에 의해 달성될 수 있다.

[0003] HIV의 뉴클레오타이드 서열분석은 하나의 오픈 리딩 프레임에서 pol 유전자의 존재를 보여준다 [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277(1985)]. 아미노산 서열 상동성은 pol 서열이 역전사효소, 인테그라제 및 HIV 프로테아제를 코딩한다는 증거를 제공한다 [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. 세가지 모든 효소는 HIV의 복제에 필수적인 것으로 확인되었다.

[0004] HIV 복제의 억제제로서 작용하는 일부 항바이러스 화합물은 역전사효소 억제제, 예컨대 아지도티미딘 (AZT) 및 에파비렌즈 및 프로테아제 억제제, 예컨대 인디나비르 및 넬피나비르를 비롯하여, AIDS 및 유사한 질환의 치료에서 효과적인 작용제인 것으로 알려져 있다. 본 발명의 화합물은 HIV 인테그라제의 억제제 및 HIV 복제의 억제제이다.

[0005] 하기 참고문헌은 배경기술로서 관심 대상이 될 수 있다:

[0006] 국제 공개 번호 W011/045330 및 W011/121105는 HIV 인테그라제 억제 활성을 갖는 마크로시클릭 화합물을 개시한다.

[0007] 문헌 [Kinzel et al., Tet. Letters 2007, 48(37): pp. 6552-6555]은 HIV-1 인테그라제 억제제를 위한 스캐폴드로서의 테트라히드로피리도피리미돈의 합성을 개시한다.

[0008] 문헌 [Ferrara et al., Tet. Letters 2007, 48(37), pp. 8379-8382]은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 헥사히드로피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복스아미드 유도체의 합성을 개시한다.

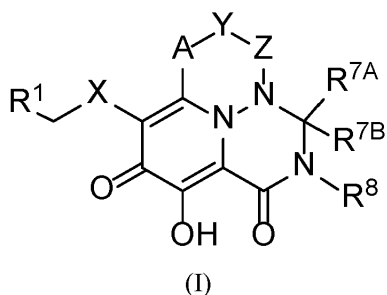
[0009] 문헌 [Muraglia et al., J. Med. Chem. 2008, 51: 861-874]은 강력하면서 경구로 생체이용가능한 HIV-1 인테그라제 억제제로서 비시클릭 피리미디논의 설계 및 합성을 기재한다.

[0010] US2004/229909는 인테그라제 억제 활성을 갖는 특정 화합물을 개시한다.

- [0011] US7232819 및 US2007/0083045는 HIV 인테그라제 억제제로서 특정 5,6-디히드록시피리미딘-4-카르복스아미드를 개시한다.
- [0012] US7169780, US7217713 및 US 2007/0123524는 HIV 인테그라제 억제제로서 특정 N-치환된 5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-카르복스아미드를 개시한다.
- [0013] US7279487은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 히드록시나프티리딘 카르복스아미드를 개시한다.
- [0014] US7135467 및 US7037908은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 피리미딘 카르복스아미드를 개시한다.
- [0015] US7211572는 HIV 인테그라제 억제제인 특정 질소함유 축합 고리 화합물을 개시한다.
- [0016] US7414045는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 특정 테트라히드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘 카르복스아미드, 헥사히드로피리미도[1,2-a]아제핀 카르복스아미드 및 관련 화합물을 개시한다.
- [0017] US 8129385는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용할 수 있는 특정 헥사히드로-2H-피리도[1',2':4,5]피라지노[2,1-b][1,3]옥사진-9-카르복스아미드 및 관련 화합물을 개시한다.
- [0018] W02006/103399는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용할 수 있는 특정 테트라히드로-4H-피리도옥사제핀 카르복스아미드, 테트라히드로피라지노피리미딘 카르복스아미드, 헥사히드로피리미도디아제핀 카르복스아미드 및 관련 화합물을 개시한다.
- [0019] US2007/0142635는 헥사히드로피리미도[1,2-a]아제핀-2-카르복실레이트, 및 관련 화합물을 제조하는 방법을 개시한다.
- [0020] US2007/0149556은 HIV 인테그라제 억제 활성을 갖는 특정 히드록시피리미딘 유도체를 개시한다.
- [0021] HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 다양한 피리미딘 화합물은 또한 US7115601, US7157447, US7173022, US7176196, US7192948, US7273859, 및 US7419969에 개시된다.
- [0022] US2007/0111984는 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 일련의 비시클릭 피리미딘 화합물을 개시한다.
- [0023] US2006/0276466, US2007/0049606, US2007/0111985, US2007/0112190, US2007/0281917, US2008/0004265 각각은 HIV 인테그라제 억제제로서 유용한 일련의 비시클릭 피리미딘 화합물을 개시한다.
- [0024] US7462608 및 US7649015는 각각 HIV nNRTI 억제제 및 HIV 프로테아제 억제제로서 유용한 포스페이트 및 포스포네이트 치환된 헤테로사이클을 각각 개시한다.

발명의 내용

- [0025] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0026]
- [0027] 여기서
- [0028] A는 $-C(R^2)-$ 이고;
- [0029] X는 5 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 $-N(R^5)C(O)-$ 이고;
- [0030] Y는 $-O-$, $-N(R^5)-$ 또는 $-CH(R^3)-$ 로부터 선택되거나, 또는 $-A-Y-$ 는 $-C(R^2)=CH-$ 이고;
- [0031] Z는 $-C(O)-$, $-CH(R^4)-$ 또는 결합이고, 이에 따라: (i) Y가 $-O-$ 또는 $-N(R^5)-$ 인 경우에, Z는 결합이고, (b) Y가

$-\text{CH}(\text{R}^3)-$ 인 경우에, Z는 결합 또는 $-\text{CH}(\text{R}^4)-$ 이고, (iii) $-\text{A}-\text{Y}-$ 가 $-\text{C}(\text{R}^2)=\text{CH}-$ 인 경우에, Z는 결합이고;

[0032] R^1 은 페닐 기이고, 이는 C_1-C_6 알킬, 할로, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$, C_1-C_6 할로알킬, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 할로알킬})$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 및 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^6$ 으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;

[0033] R^2 은 H, C_1-C_6 알킬, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 및 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 로부터 선택되고;

[0034] R^3 은 H, C_1-C_6 알킬 및 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;

[0035] 각 경우의 R^4 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고;

[0036] 각 경우의 R^5 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0037] 각 경우의 R^6 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 선택되고;

[0038] R^{7A} 는 H이고;

[0039] R^{7B} 는 H이거나, 또는 R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 각각 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 스피로시클릭 C_3-C_7 시클로알킬 기 또는 스피로시클릭 4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;

[0040] R^8 은 C_1-C_6 알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$, C_3-C_7 시클로알킬 및 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{C}_3-\text{C}_7$ 시클로알킬로부터 선택된다.

[0041] 화학식 (I)의 화합물 (또한 본원에서 "트리시클릭 헤테로사이클 화합물"로 언급됨) 및 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은, 예를 들어 HIV 바이러스 복제 또는 레플리콘 활성을 억제하는데, 또는 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않으면서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물이 HIV 인테그라제를 억제함으로써 HIV 바이러스 복제를 억제하는 것으로 여겨진다.

[0042] 따라서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0043] 본 발명의 세부사항은 하기 첨부된 상세한 설명에 기재되어 있다.

[0044] 본원에 기재된 것들과 유사한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 지금부터 예시적인 방법 및 물질이 기재된다. 본 발명의 다른 실시양태, 측면 및 특색은 하기 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위에 추가로 기재되거나, 또는 그로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 발명은 트리시클릭 헤테로사이클 화합물, 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물을 포함하는 조성물, 및 대상체에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위해 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0046] 정의 및 약어

[0047] 본원에 사용된 용어는 그의 통상적인 의미를 가지며, 이러한 용어의 의미는 각 경우에 독립적이다. 그럼에도 불구하고, 달리 명시된 경우를 제외하고는, 하기 정의가 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 적용된다. 화학 명칭, 일반 명칭 및 화학 구조는 동일한 구조를 설명하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 이들 정의는 용어가 그 자체로 사용되는지 또는 다른 용어와 조합되어 사용되는지에 관계없이 적용된다. 그런 이유로, "알킬"의 정의는 "알킬"뿐만 아니라 "히드록시알킬", "할로알킬", "-O-알킬" 등의 "알킬" 부분에 적용된다.

[0048] 본원 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 하기 용어는, 달리 나타내지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

- [0049] "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 원숭이이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 침팬지이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 레서스 원숭이이다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 HIV 감염 또는 AIDS를 앓는 대상체에게 투여되는 경우에 HIV 복제를 억제하는데 및 목적하는 치료, 개선, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 유효한, 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및/또는 추가의 치료제, 또는 그의 조성물의 양을 지칭한다. 본 발명의 조합 요법에서, 유효량은 각각의 개별 작용제, 또는 투여되는 모든 작용제의 양이 함께는 유효하지만 조합물의 성분 작용제가 개별적으로는 유효량으로 존재하지 않을 수 있는 전체로서의 조합물을 지칭할 수 있다.
- [0051] HIV 바이러스 감염 또는 AIDS와 관련하여 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 HIV 감염 또는 AIDS의 가능성 또는 중증도를 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있고, 약 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 알킬 기는 약 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_1 - C_6 알킬) 또는 약 1 내지 약 4개의 탄소 원자 (C_1 - C_4 알킬)를 함유한다. 알킬 기의 비제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 네오헥실을 포함한다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 동일하거나 또는 상이한 것일 수 있는 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 각각의 치환기는 독립적으로 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시아노, 히드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, $-NH_2$, $-NH(알킬)$, $-N(알킬)_2$, $-NH(시클로알킬)$, $-O-C(0)-알킬$, $-O-C(0)-아릴$, $-O-C(0)-시클로알킬$, $-C(0)OH$ 및 $-C(0)O-알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 알킬 기는 선형이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬 기는 분지형이다. 달리 나타내지 않는 한, 알킬 기는 비치환된다.
- [0053] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알케닐 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있고, 약 2 내지 약 15개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 알케닐 기는 약 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐 기는 약 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐 기의 비제한적 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다. 알케닐 기는 비치환되거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 치환기에 의해 치환되고, 각각의 치환기가 독립적으로 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시아노, 히드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, $-NH_2$, $-NH(알킬)$, $-N(알킬)_2$, $-NH(시클로알킬)$, $-O-C(0)-알킬$, $-O-C(0)-아릴$, $-O-C(0)-시클로알킬$, $-C(0)OH$ 및 $-C(0)O-알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 " C_2 - C_6 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 알케닐 기는 비치환된다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 그의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알키닐 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있고, 약 2 내지 약 15개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 알키닐 기는 약 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 알키닐 기는 약 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알키닐 기의 비제한적 예는 에티닐, 프로피닐, 2-부티닐 및 3-메틸부티닐을 포함한다. 알키닐 기는 비치환되거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 치환기에 의해 치환되고, 각각 치환기가 독립적으로 할로, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시아노, 히드록시, -O-알킬, -O-아릴, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, $-NH_2$, $-NH(알킬)$, $-N(알킬)_2$, $-NH(시클로알킬)$, $-O-C(0)-알킬$, $-O-C(0)-아릴$, $-O-C(0)-시클로알킬$, $-C(0)OH$ 및 $-C(0)O-알킬$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 용어 " C_2 - C_6 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 알키닐 기는 비치환된다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 알킬 기의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 알킬렌 기의 비제한적 예는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 및 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 를 포함한다. 한 실시양태에서, 알킬렌 기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알킬렌 기는 약 3 내지 약 5개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서,

알킬렌 기는 분지형이다. 또 다른 실시양태에서, 알킬렌 기는 선형이다. 한 실시양태에서, 알킬렌 기는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 용어 " C_1 - C_6 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 용어 " C_1 - C_3 알킬렌"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다.

[0056]

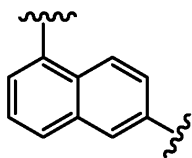
본원에 사용된 용어 "알케닐렌"은 알케닐 기의 수소 원자 중 1개가 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 알케닐렌 기의 비제한적 예는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 및 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 를 포함한다. 한 실시양태에서, 알케닐렌 기는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐렌 기는 약 3 내지 약 5개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐렌 기는 분지형이다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐렌 기는 선형이다. 용어 " C_2 - C_6 알킬렌"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐렌 기를 지칭한다. 용어 " C_3 - C_5 알케닐렌"은 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알케닐렌 기를 지칭한다.

[0057]

본원에 사용된 용어 "아릴"은 약 6 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 약 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유한다. 아릴 기는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환되고, 하기 본원에서 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 시클로알킬 또는 시클로알카노일 기에 임의로 융합될 수 있다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 한 실시양태에서, 아릴 기는 페닐이다. 달리 나타내지 않는 한, 아릴 기는 비치환된다.

[0058]

본원에 사용된 용어 "아릴렌"은 아릴 기의 고리 탄소로부터 수소 원자의 제거에 의해 상기 정의된 바와 같은 아릴 기로부터 유도된 2가 기를 지칭한다. 아릴렌 기는 약 6 내지 약 14개의 탄소 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계로부터 유도될 수 있다. 한 실시양태에서, 아릴렌 기는 약 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 아릴렌 기는 나프틸렌 기이다. 또 다른 실시양태에서, 아릴렌 기는 페닐렌 기이다. 아릴렌 기는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있고, 하기 본원에 정의된 바와 같다. 아릴렌 기는 2가이고, 아릴렌 기 상의 이용가능한 결합은 아릴렌 기에 접하는 각각의 기에 연결될 수 있다. 예를 들어, 아릴렌 기가



[0059]

인 기 "A-아릴렌-B"는

[0060]

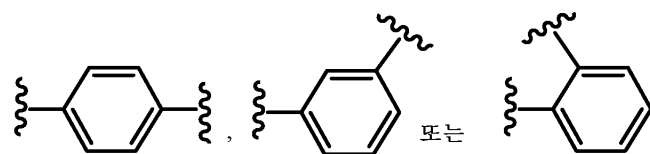
하기 둘 다를 나타내는 것으로 이해한다.



[0061]

[0062]

한 실시양태에서, 아릴렌 기는 시클로알킬 또는 시클로알카노일 기에 임의로 융합될 수 있다. 아릴렌 기의 비제한적 예는 페닐렌 및 나프탈렌을 포함한다. 한 실시양태에서, 아릴렌 기는 비치환된다. 또 다른 실시양태에서, 아릴렌 기는



[0063]

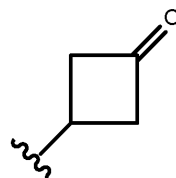
[0064]

이다. 달리 나타내지 않는 한, 아릴렌 기는 비치환된다.

[0065]

본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 포함하는 비-방향족 모노- 또는 멀티시클릭 포화 고리계를 지칭한다. 한 실시양태에서, 시클로알킬은 약 5 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 약 3 내지 약 7개의 고리 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서

서, 시클로알킬은 약 5 내지 약 6개의 고리 원자를 함유한다. 용어 "시클로알킬"은 또한 아릴 (예를 들어, 벤젠) 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 포괄한다. 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 멀티시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐 및 아다만틸을 포함한다. 시클로알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있고, 하기 본원에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된다. 용어 "3- 내지 7-원 시클로알킬"은 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 시클로알킬 기는 비치환된다. 시클로알킬 기의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로서 관능화될 수 있다. 이러한 시클로알킬 기 (또한 본원에서 "시클로



알카노일" 기로 지칭됨)의 예시적인 예는 시클로부타노일:
은 아니다.

를 포함하지만, 이에 제한되는 것

[0066] 본원에 사용된 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠 원자로 대체된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 할로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 할로알킬 기는 1 내지 3개의 F 원자로 치환된다. 할로알킬 기의 비제한적 예는 -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl 및 -CCl₃을 포함한다. 용어 "C₁-C₆ 할로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 할로알킬 기를 지칭한다.

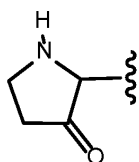
[0068] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 1개 이상이 -OH 기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 히드록시알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 히드록시알킬 기의 비제한적 예는 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH 및 -CH₂CH(OH)CH₃을 포함한다. 용어 "C₁-C₆ 히드록시알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 히드록시알킬 기를 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은, 약 5 내지 약 14개의 고리 원자를 포함하며 상기 고리 원자 중 1 내지 4개는 독립적으로 O, N 또는 S이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 모노시클릭이고, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비시클릭이고, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 헤테로아릴 기는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있고, 하기 본원에 정의한 바와 같다. 헤테로아릴 기는 고리 탄소 원자를 통해 연결되고, 헤테로아릴의 임의의 질소 원자는 상응하는 N-옥시드로 임의로 산화될 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 벤젠 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 포괄한다. 헤테로아릴의 비제한적 예는 피리딜, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리미디닐, 피리돈 (N-치환된 피리돈 포함), 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피라다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티에노피리딜, 퀴나졸리닐, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등, 및 그의 모든 이성질체 형태를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 부분 포화 헤테로아릴 모이어티 예컨대 예를 들어 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴 등을 지칭한다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 5-원 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 벤젠 고리에 융합된 5- 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 기를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로아릴 기는 비치환된다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은, 3 내지 약 11개의 고리 원자를 포함하며 상기 고리 원자 중 1 내지 4개는 독립적으로 O, S, N 또는 Si이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 비-방향족 포화 모노시클릭 또는 멀티시클릭 고리계를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기는 고리 탄소, 고리 규소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 연결될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이고, 약 3 내지 약 7개의 고리 원자를 갖

는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이고, 약 5 내지 약 8개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 비시클릭이고, 약 8 내지 약 11개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이고, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 모노시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 비시클릭이다. 고리계 내에는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 존재하지 않는다. 헤테로시클로알킬 고리 내의 임의의 -NH 기는, 예컨대 예를 들어 -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) 기 등으로서 보호되어 존재할 수 있고; 이러한 보호된 헤테로시클로알킬 기는 본 발명의 일부로 간주된다. 용어 "헤테로시클로알킬"은 또한 아릴 (예를 들어, 벤젠) 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 포괄한다. 헤테로시클로알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환될 수 있고, 하기 본원에 정의된 바와 같다. 헤테로시클로알킬의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥시드, S-옥시드 또는 S,S-디옥시드로 임의로 산화될 수 있다. 모노시클릭 헤테로시클로알킬 고리의 비제한적 예는 옥세타닐, 피페리딜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 1,4-디옥사닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 텔타-락탐, 델타-락톤 등, 및 그의 모든 이성질체를 포함한다.

[0071] 헤테로시클로알킬 기의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로서 관능화될 수 있다. 이러한 헤테로시클로알킬 기의 예시적인 예는



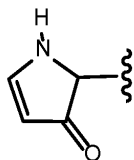
[0072]

[0073] 이다.

[0074] 한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 5-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기는 6-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬이다. 용어 "4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬"은 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 용어 "5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬"은 5 내지 8개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 용어 "8 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알킬"은 8 내지 11개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로시클로알킬 기는 비치환된다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알케닐"은, 비-방향족이고 2개의 인접한 고리 원자 사이에 적어도 1개의 엔도시클릭 이중 결합을 함유한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알케닐 기는 고리 탄소, 고리 규소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 연결될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭이고, 약 3 내지 약 7개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 약 5 내지 약 8개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 비시클릭이고, 약 8 내지 약 11개의 고리 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭이고, 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 모노시클릭이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 비시클릭이다. 고리계 내에는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 존재하지 않는다. 헤테로시클로알케닐 고리 내의 임의의 -NH 기는 치환될 수 있거나, 또는 예컨대 예를 들어 -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) 기 등으로서 보호되어 존재할 수 있고; 이러한 보호된 헤테로시클로알케닐 기는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 용어 "헤테로시클로알케닐"은 또한 아릴 (예를 들어, 벤젠) 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알케닐 기를 포괄한다. 헤테로시클로알케닐 기는 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 "고리계 치환기"로 임의로 치환되고, 하기 본원에 정의된 바와 같다. 헤테로시클로알케닐의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥시드, S-옥시드 또는 S,S-디옥시드로 임의로 산화될 수 있다.

[0076] 헤테로시클로알케닐 기의 고리 탄소 원자는 카르보닐 기로서 관능화될 수 있다. 이러한 헤테로시클로알케닐 기의 예시적인 예는



[0077]

[0078]

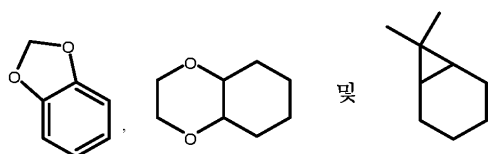
이다.

[0079]

한 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 5-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알케닐 기는 6-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐이다. 용어 "4- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐"은 4 내지 7개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기를 지칭한다. 용어 "5- 내지 8-원 모노시클릭 헤테로시클로알케닐"은 5 내지 8개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로시클로알케닐 기를 지칭한다. 용어 "8- 내지 11-원 비시클릭 헤테로시클로알케닐"은 8 내지 11개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 헤테로시클로알케닐 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로시클로알케닐 기는 비치환된다.

[0080]

본원에 사용된 용어 "고리계 치환기"는, 예를 들어 고리계 상의 이용가능한 수소를 대체하는, 방향족 또는 비-방향족 고리계에 부착된 치환기를 지칭한다. 고리계 치환기는 동일하거나 상이할 수 있고 각각은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴-알킬렌-아릴, -아릴렌-알킬, -알킬렌-헤테로아릴, -알케닐렌-헤테로아릴, -알키닐렌-헤테로아릴, -OH, 히드록시알킬, 할로알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, -알킬렌-O-알킬, -O-아릴, -O-알킬렌-아릴, 아실, -C(O)-아릴, 할로, -NO₂, -CN, -SF₅, -C(O)OH, -C(O)O-알킬, -C(O)O-아릴, -C(O)O-알킬렌-아릴, -S(O)-알킬, -S(O)₂-알킬, -S(O)-아릴, -S(O)₂-아릴, -S(O)-헤테로아릴, -S(O)₂-헤테로아릴, -S-알킬, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -S-알킬렌-아릴, -S-알킬렌-헤테로아릴, -S(O)₂-알킬렌-아릴, -S(O)₂-알킬렌-헤테로아릴, -Si(알킬)₂, -Si(아릴)₂, -Si(헤테로아릴)₂, -Si(알킬)(아릴), -Si(알킬)(시클로알킬), -Si(알킬)(헤테로아릴), 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, -O-C(O)-알킬, -O-C(O)-아릴, -O-C(O)-시클로알킬, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(알킬), -N(Y₁)(Y₂), -알킬렌-N(Y₁)(Y₂), -C(O)N(Y₁)(Y₂) 및 -S(O)₂N(Y₁)(Y₂) 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 Y₁ 및 Y₂는 동일하거나 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 및 -알킬렌-아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. "고리계 치환기"는 또한 고리계 상에서 2개의 인접한 탄소 원자 상의 2개의 이용가능한 수소 (각각의 탄소 상의 1개의 H)를 동시에 대체하는 단일 모이어티를 의미할 수 있다. 이러한 모이어티의 예는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, -C(CH₃)₂- 동일 수 있고, 이는 예컨대 예를 들어



[0081]

[0082]

과 같은 모이어티를 형성한다.

[0083]

용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 1개 이상의 수소가, 기존의 환경 하에 지정된 원자의 정상적인 원자가를 초과하지 않으며 치환이 안정한 화합물을 생성한다는 전제 하에, 나타낸 기로부터 선택되어 대체되는 것을 의미한다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성시키는 경우에만 허용가능하다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 의미한다.

[0084]

본원에 사용된 용어 "실질적으로 정제된 형태"는 합성 과정으로부터 (예를 들어, 반응 혼합물로부터), 천연 공급원으로부터 또는 그의 조합으로부터 화합물을 단리한 후의 화합물의 물리적 상태를 지칭한다. 용어 "실질적으로 정제된 형태"는 또한 본원에 기재되거나 또는 통상의 기술자에게 널리 공지된 정제 과정 또는 과정들 (예를 들어, 크로마토그래피, 재결정화 등)로부터 화합물을 수득한 후의, 본원에 기재되거나 또는 통상의 기술자에게 널리 공지된 표준 분석 기술에 의해 특성화 가능하도록 충분한 순도를 갖는 화합물의 물리적 상태를 지칭한다.

[0085]

또한, 본원의 내용, 반응식, 실시예 및 표에서 원자가를 충족하지 않은 임의의 탄소 뿐만 아니라 헤테로원자는

원자가를 충족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)를 갖는 것으로 가정한다는 것에 주의해야 한다.

[0086] 화합물 내의 관능기가 "보호된" 것으로 지칭되는 경우에, 이는 상기 기가 화합물이 반응에 적용될 때 보호된 부위에서 바람직하지 않은 부반응을 배제하기 위해 변형된 형태임을 의미한다. 적합한 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해, 뿐만 아니라 표준 교과서, 예컨대 예를 들어 문헌 [T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New York]을 참조함으로써 인지될 것이다.

[0087] 임의의 치환기 또는 가변기 (예를 들어, R^4 및 R^5 등)가 임의의 구성성분에서 또는 화학식 (I)에서 1회 초과로 발생하는 경우, 달리 나타내지 않는 한 각각의 경우에 대한 그의 정의는 그 밖의 모든 경우에서의 그의 정의와 독립적이다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 생성된 임의의 생성물을 포괄하도록 의도된다.

[0089] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 전구약물의 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되어 있다. 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 또는 이 화합물의 제약상 허용되는 염을 제공하는 화합물 (예를 들어, 약물 전구체)을 의미한다. 변환은 다양한 메커니즘 (예를 들어, 대사 또는 화학적 과정)에 의해, 예컨대 예를 들어 혈액 중에서의 가수분해를 통해 일어날 수 있다. 예를 들어, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 또는 이 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우, 전구약물은 산 기의 수소 원자를, 예를 들어 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_{12}) 알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딘, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N- (C_1-C_2) 알킬아미노 (C_2-C_3) 알킬 (예컨대, β -디메틸아미노에틸), 카르바모일- (C_1-C_2) 알킬, N,N-디 (C_1-C_2) 알킬카르바모일- (C_1-C_2) 알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노 (C_2-C_3) 알킬 등과 같은 기로 대체시킴으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

[0090] 유사하게, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물이 알콜 관능기를 함유하는 경우, 전구약물은 알콜 기의 수소 원자 중 하나 이상을, 예를 들어 (C_1-C_6) 알카노일옥시메틸, 1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐옥시메틸, N- (C_1-C_6) 알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_1-C_6) 알카노일, α -아미노 (C_1-C_4) 알킬, α -아미노 (C_1-C_4) 알킬렌-아릴, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α 아미노아실 (여기서, 각각의 α -아미노아실 기는 독립적으로 자연 발생 L-아미노산, 또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 선택됨)과 같은 기로 대체함으로써 형성할 수 있다.

[0091] 트리시클릭 헤테로사이클 화합물이 아민 관능기를 함체시키는 경우, 전구약물은 기 예컨대, 예를 들어, R-카르보닐-, RO-카르보닐-, NRR'-카르보닐-로 아민 기 중 수소 원자의 대체에 의해 형성될 수 있으며, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 벤질, 천연 α -아미노아실, $-C(OH)C(O)OY^1$ 이며, 여기서 Y^1 은 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질, $-C(OY^2)Y^3$ 이고, 여기서 Y^2 은 (C_1-C_4) 알킬이고, Y^3 은 (C_1-C_6) 알킬; 카르복시 (C_1-C_6) 알킬; 아미노 (C_1-C_4) 알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노알킬; $-C(Y^4)Y^5$ 이며, 여기서 Y^4 은 H 또는 메틸이고, Y^5 은 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노 모르폴리노; 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일 등이다.

[0092] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르는 하기 기를 포함한다: (1) 히드록실 화합물의 히드록시 기의 에스테르화에 의해 수득된 카르복실산 에스테르 (여기서, 에스테르 기의 카르복실산 부분의 비-카르보닐 모이어티는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, t-부틸, sec-부틸 또는 n-부틸), 알

콕시알킬 (예를 들어, 메톡시메틸), 아르알킬 (예를 들어, 벤질), 아릴옥시알킬 (예를 들어, 페녹시메틸), 아릴 (예를 들어, 할로젠, C₁₋₄알킬, -O-(C₁₋₄알킬) 또는 아미노로 임의로 치환된, 예를 들어 페닐)로부터 선택됨); (2) 술포네이트 에스테르, 예컨대 알킬- 또는 아르알킬술포닐 (예를 들어, 메탄술포닐); (3) 천연 및 비-천연 둘 다의 아미노산에 상응하는 것을 포함하는 아미노산 에스테르 (예를 들어, L-발릴 또는 L-이소류실); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 에스테르를 포함한다. 포스페이트 에스테르는, 예를 들어 C₁₋₂₀ 알콜 또는 그의 반응성 유도체에 의해, 또는 2,3-디 (C₆₋₂₄)아실 글리세롤에 의해 추가로 에스테르화될 수 있다.

[0093] 본 발명의 1종 이상의 화합물은 비용매화 형태, 뿐만 아니라 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하도록 의도된다. "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 수반한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물이다.

[0094] 본 발명의 1종 이상의 화합물은 임의로 용매화물로 전환될 수 있다. 용매화물의 제조는 일반적으로 공지되어 있다. 따라서, 예를 들어, 문헌 [M. Cairn et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)]은 에틸 아세테이트 중에서 뿐만 아니라 물로부터 항진균 플루코나졸의 용매화물의 제조를 기재하고 있다. 용매화물, 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조법이 문헌 [E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); 및 A. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001)]에 의해 기재되어 있다. 전형적인 비제한적 방법은 실온보다 높은 온도에서 목적하는 양의 목적하는 용매 (유기용매 또는 물, 또는 그의 혼합물) 중에 본 발명의 화합물을 용해시키고, 결정이 형성되기에 충분한 속도로 용액을 냉각시킨 다음, 이를 표준 방법에 의해 단리하는 것을 포함한다. 분석 기술, 예컨대 예를 들어 IR 분광분석법은 용매화물 (또는 수화물)로서 결정 내의 용매 (또는 물)의 존재를 보여준다.

[0095] 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원에서 트리시클릭 헤테로사이클 화합물에 대한 언급은 달리 나타내지 않는 한 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산으로 형성된 산성 염, 뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한 트리시클릭 헤테로사이클 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 비제한적으로 피리딘 또는 이미다졸, 및 산성 모이어티, 예컨대 비제한적으로 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우, 썬비터이온 ("내부 염")이 형성될 수 있고, 이는 본원에 사용된 용어 "염(들)"에 포함된다. 한 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 (즉, 비독성의 생리학상 허용되는) 염이다. 또 다른 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 염 이외의 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어 염 침전에서의와 같은 매질 또는 수성 매질 중에서 트리시클릭 헤테로사이클 화합물을 소정량, 예컨대 등량의 산 또는 염기와 반응시킨 후에 동결건조시킴으로써 형성할 수 있다.

[0096] 예시적인 산 부가염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포에이트, 캄포르술포네이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌술포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 (또한 토실레이트로도 공지됨) 등을 포함한다. 추가적으로, 일반적으로 염기성 제약 화합물로부터의 제약상 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은, 예를 들어 문헌 [P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection 및 Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 및 in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)]에 논의되어 있다. 이들 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0097] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염, 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 디시클로헥실아민, t-부틸 아민, 콜린과의 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제, 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트

(예를 들어, 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아릴알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등으로 4급 화될 수 있다.

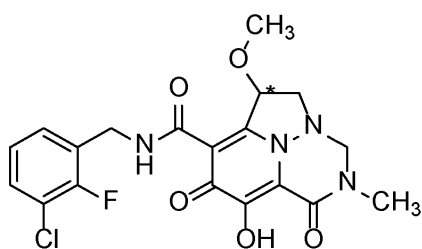
[0098] 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본 발명의 범위 내의 제약상 허용되는 염인 것으로 의도되며, 모든 산 염 및 염기 염은 본 발명의 목적에 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0099] 부분입체이성질체 혼합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 그의 물리 화학적 차이에 기초하여 그의 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔 (Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 입체화학적으로 순수한 화합물은 또한 키랄 출발 물질을 사용함으로써 또는 염 분해 기술을 이용함으로써 제조할 수 있다. 또한, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로 간주된다. 거울상이성질체는 또한 키랄 크로마토그래피 기술을 사용하여 직접 분리할 수도 있다.

[0100] 트리시클릭 헤테로사이클 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태가 본 발명의 범주 내에 포함되는 것이 또한 가능하다. 예를 들어, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함된다.

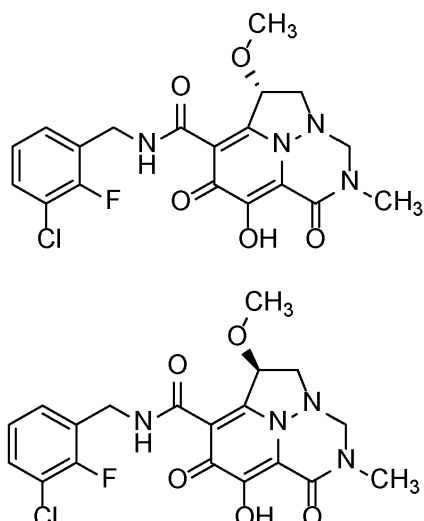
[0101] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (화합물의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르의 것들 포함), 예컨대 거울상이성질체 형태 (이는 심지어 비대칭 탄소의 부재 하에도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애이성질체, 및 부분입체이성질체 형태를 포함한 다양한 치환기 상의 비대칭 탄소에 의해 존재할 수 있는 것들은 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 트리시클릭 헤테로사이클 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다, 뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0102] 키랄 탄소 원자 상의 치환기가 (키랄 중심에 대한 직선 결합을 사용하여) 라세미체로서 표시되는 경우, 이는 상기 치환기의 알파 및 베타 배위 둘 다가 본 발명의 일부라고 생각되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 하기와 같이 그려진 본 발명의 화합물:



[0103]

[0104] 은 그의 구조가 지정된 키랄 중심에서의 둘 다의 입체이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 그의 구조는 하기와 같다.



[0105]

[0106]

하기 실시예 섹션에서, 개별 입체이성질체로서 정제된 본 발명의 화합물은 때때로 라세미 형태로 표시되지만, 1 개 이상의 하기 용어를 사용하여 식별하였다: "부분입체이성질체 1", "부분입체이성질체 2", "거울상이성질체 A" 및 "거울상이성질체 B". 이 경우에, 각각의 단리된 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 중심의 절대 입체 화학은 결정되지 않았고, 상기 사용된 용어는 각각의 개별 정제된 입체화학적으로 순수한 화합물을 나타내는데 사용된다.

[0107]

본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는, 예를 들어 다른 이성질체를 실질적으로 함유하지 않을 수 있거나, 또는 예를 들어 라세미체로서 혼합되거나 모든 다른 입체이성질체 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고에 의해 정의된 바와 같이 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 라세미체 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동등하게 적용 되도록 의도된다.

[0108]

화학식 (I)의 화합물에서, 원자는 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나 또는 원자 중 1종 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정한 동위원소로 인위적으로 농축될 수 있다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 수소 (H)의 상이한 동위원소 형태는 경수소 (^1H) 및 중수소 (^2H)를 포함한다. 경수소는 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다. 중수소에 대한 농축은 특정 치료 이점, 예컨대 생체내 반감기의 증가 또는 투여량 요건의 감소를 제공할 수 있거나, 또는 생물학적 샘플의 특징화를 위한 표준물로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다. 동위원소-농축된 화학식 (I)의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 통상의 기술에 의해, 또는 적절한 동위원소-농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 과도한 실험 없이 제조할 수 있다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 수소 원자 중 1개 이상이 중수소로 대체된다.

[0109]

트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 대상체에서 HIV 감염을 치료하거나 또는 예방하기 위해 인간 및 수의학 의약에 유용할 수 있다. 한 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 HIV 바이러스 복제의 억제제일 수 있다. 구체적 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 HIV-1의 억제제이다. 따라서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 HIV 감염 및 AIDS를 치료하는데 유용할 수 있다. 본 발명에 따라, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 HIV 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에 투여될 수 있다.

[0110]

따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 AIDS를 치료하는 방법을 제공한다.

[0111]

약어 목록

[0112]

Ac = 아세틸

[0113]	ACN = 아세토니트릴
[0114]	AcOH = 아세트산
[0115]	Bn = 벤질
[0116]	Boc = t-부틸옥시카르보닐
[0117]	Boc ₂ O = t-부틸옥시카르보닐 무수물
[0118]	CDI = N,N'-카르보닐 디이미다졸
[0119]	DAST = (디에틸아미노)황트리플루오라이드
[0120]	테스-마르틴 시약 = 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3(1H)-온
[0121]	DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민
[0122]	DMB = 2,4-디메톡시벤질
[0123]	DMF = 디메틸포름아미드
[0124]	DMSO = 디메틸 술폭시드
[0125]	Et = 에틸
[0126]	EtOAc = 에틸 아세테이트
[0127]	h = 시간
[0128]	HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0129]	HCl = 염산
[0130]	HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[0131]	HPLC = 고압 액체 크로마토그래피
[0132]	KHMDS = 포타슘 헥사메틸디실라잔
[0133]	LCMS = 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
[0134]	IPA = 이소프로판올
[0135]	LiHMDS = 리튬 헥사메틸디실라잔
[0136]	m-CPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산
[0137]	MeOH = 메탄올
[0138]	MS = 질량 분광분석법
[0139]	Me = 메틸
[0140]	MeI = 아이오도메탄
[0141]	min = 분
[0142]	MsCl = 메탄술포닐 클로라이드
[0143]	NBS = N-브로모숙신이미드
[0144]	NIS = N-아이오도숙신이미드
[0145]	NHS = 정상 인간 혈청
[0146]	NMO = N-메틸모르폴린-N-옥시드
[0147]	NMR = 핵 자기 공명 분광분석법

[0148] Pd/C = 탄소 상 팔라듐

[0149] Pd(OAc)₂ = 아세트산팔라듐(II)

[0150] Ph = 페닐

[0151] py · SO₃ = 황 트리옥시드-피리딘 착물

[0152] Pd(PPh₃)₄ = 테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐(0)

[0153] RP-HPLC = 역상 고압 액체 크로마토그래피

[0154] rt = 실온

[0155] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피

[0156] TBAF = 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드

[0157] TEMPO = 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥시드

[0158] TFA = 트리플루오로아세트산

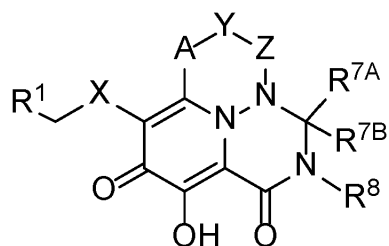
[0159] THF = 테트라히드로푸란

[0160] THP = 테트라히드로피라닐

[0161] TLC = 박층 크로마토그래피

[0162] 화학식 (I)의 화합물

[0163] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

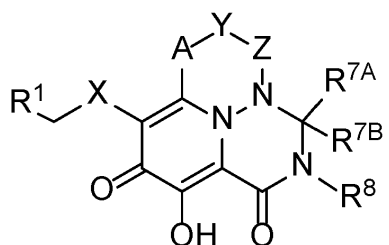


(I)

[0164]

[0165] 여기서 A, X, Y, Z, R¹, R^{7A}, R^{7B} 및 R⁸은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의되어 있다.

[0166] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



(I)

[0167]

[0168] 여기서

[0169] 기 -A-Y-Z-는 -CH(R²)-, -CH₂-N(R⁵)-C(O)-CH₂-, -CH(R²)-CH(R³)-CH(R⁴)- 및 -C(R²)=CH-로부터 선택되고;

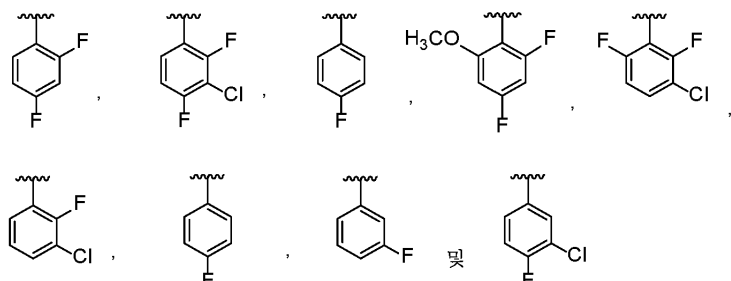
[0170] X는 디아졸릴 또는 -N(R⁵)C(O)-이고;

- [0171] R^1 은 페닐 기이고, 이는 Cl 및 F로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환되고;
- [0172] R^2 는 H 또는 $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고;
- [0173] 각 경우의 R^4 는 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;
- [0174] 각 경우의 R^5 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0175] R^{7A} 는 H이고;
- [0176] R^{7B} 는 H이거나, 또는 R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 각각 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 스피로시클릭 4-내지 7-원 모노시클릭 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;
- [0177] R^8 은 C_1-C_6 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-C_3-C_7$ 시클로알킬로부터 선택된다.
- [0178] 한 실시양태에서, A는 $-CH_2-$ 이다.
- [0179] 또 다른 실시양태에서, A는 $-CH(-O-C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 이다.
- [0180] 또 다른 실시양태에서, A는 $-CH(-OCH_3)-$ 이다.
- [0181] 한 실시양태에서, Y는 $-CH_2-$ 이다.
- [0182] 또 다른 실시양태에서, Y는 $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 이다.
- [0183] 또 다른 실시양태에서, Y는 $-N(CH_3)-$ 이다.
- [0184] 한 실시양태에서, Z는 $-CH_2-$ 이다.
- [0185] 또 다른 실시양태에서, Z는 $-C(O)-$ 이다.
- [0186] 또 다른 실시양태에서, Z는 결합이다.
- [0187] 한 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH(R^2)-CH_2-$ 이다.
- [0188] 또 다른 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH_2-N(R^5)-C(O)-CH_2-$ 이다.
- [0189] 또 다른 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH(R^2)-CH(R^3)-CH(R^4)-$ 이다.
- [0190] 또 다른 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-C(R^2)=CH-$ 이다.
- [0191] 한 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH(-OCH_3)-CH_2-$ 이다.
- [0192] 또 다른 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH_2-N(CH_3)-C(O)-$ 이다.
- [0193] 또 다른 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이다.
- [0194] 또 다른 실시양태에서, $-A-Y-Z-$ 기는 $-CH=CH-$ 이다.
- [0195] 한 실시양태에서, X는 $-NHC(O)-$ 이다.
- [0196] 또 다른 실시양태에서, X는 5 또는 6-원 헤테로아릴이다.
- [0197] 또 다른 실시양태에서, X는 5-원 헤테로아릴이다.
- [0198] 또 다른 실시양태에서, X는 디아졸릴 또는 티아디아졸릴이다.
- [0199] 또 다른 실시양태에서, X는 디아졸릴이다.

[0200] 한 실시양태에서, R^1 은 페닐이고, 이는 C_1 - C_6 알킬, 할로 및 $-O-(C_1-C_6)$ 알킬)로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

[0201] 한 실시양태에서, R^1 은 페닐이고, 이는 Cl 및 F로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 치환된다.

[0202] 또 다른 실시양태에서, R^1 은



[0203]

[0204]로부터 선택된다.

[0205] 한 실시양태에서, R^{7A} 및 R^{7B} 는 각각 H이다.

[0206] 또 다른 실시양태에서, R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 스피로시클릭 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬 기를 형성한다.

[0207] 또 다른 실시양태에서, R^{7A} 및 R^{7B} 는 이들이 부착되어 있는 공통 탄소 원자와 함께, 연결되어 스피로시클릭 테트라히드로푸라닐 기를 형성한다.

[0208] 한 실시양태에서, R^8 은 C_1 - C_6 알킬이다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, R^8 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌)- $O-(C_1-C_6)$ 알킬)이다.

[0210] 또 다른 실시양태에서, R^8 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬렌)- C_3-C_7 시클로알킬이다.

[0211] 또 다른 실시양태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 이소프로필, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2$ -시클로프로필로부터 선택된다.

[0212] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에 대한 가변기 A, X, Y, Z, R^1 , R^{7A} , R^{7B} 및 R^8 은 서로 독립적으로 선택된다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실질적으로 정제된 형태로 존재한다.

[0214] 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나는 1개 이상의 별개의 실시양태와 합해질 수 있음은 이해되어야 한다.

[0215] 본 발명의 다른 실시양태는 하기를 포함한다:

[0216] (a) 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

[0217] (b) (a)에 있어서, HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

[0218] (c) (b)에 있어서, HIV 항바이러스제는 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 제약 조성물.

[0219] (d) (i) 화학식 (I)의 화합물 및 (ii) HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제인 제약 조합물이며; 여기서 화학식 (I)의 화합물 및 제2 치료제가 각각 조합물을 HIV 복제의 억제 또는 HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 대해 유효하게 하는 양으로 사용되는 것인 제약 조합물.

- [0220] (e) (d)에 있어서, HIV 항바이러스제는 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 조합물.
- [0221] (f) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0222] (g) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0223] (h) (g)에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 적어도 1종의 제2 치료제와 조합하여 투여되는 것인 방법.
- [0224] (i) (h)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 방법.
- [0225] (j) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0226] (k) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 (a), (b) 또는 (c)의 제약 조성물 또는 (d) 또는 (e)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0227] 본 발명의 추가의 실시양태는 하기를 포함한다:
- [0228] (l) 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0229] (m) (l)에 있어서, HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [0230] (n) (m)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 제약 조성물.
- [0231] (o) (i) 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 (ii) HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제인 제약 조합물이며; 여기서 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염 및 제2 치료제가 각각 조합물을 HIV 복제의 억제, 또는 HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 대해 유효하게 하는 양으로 사용되는 것인 제약 조합물.
- [0232] (p) (o)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 조합물.
- [0233] (q) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0234] (r) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0235] (s) (r)에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 제약상 허용되는 염이 HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 적어도 1종의 제2 치료제와 조합하여 투여되는 것인 방법.
- [0236] (t) (s)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NS5B 폴리머라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 방법.
- [0237] (u) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 (l), (m) 또는 (n)의 제약 조성물 또는 (o) 또는 (p)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0238] (v) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 (l), (m) 또는 (n)의 제약 조성물 또는 (o) 또는 (p)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.

- [0239] 본 발명의 추가의 실시양태는 하기를 포함한다:
- [0240] (w) 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0241] (x) (w)에 있어서, HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [0242] (y) (x)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 제약 조성물.
- [0243] (z) (i) 화학식 (I)의 화합물 또는 (ii) 그의 제약상 허용되는 염, 및 HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 치료제인 제약 조합물이며; 여기서 화학식 (I)의 화합물 및 제2 치료제가 각각 조합물을 HIV 복제의 억제 또는 HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 대해 유효하게 하는 양으로 사용되는 것인 제약 조합물.
- [0244] (aa) (z)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 조합물.
- [0245] (bb) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0246] (cc) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0247] (dd) (cc)에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 HIV 항바이러스제, 면역조절제, 및 항감염제로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 적어도 1종의 제2 치료제와 조합하여 투여하는 것인 방법.
- [0248] (ee) (dd)에 있어서, HIV 항바이러스제가 HIV 프로테아제 억제제 및 HIV NNRTI 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스제인 방법.
- [0249] (ff) HIV 복제의 억제를 필요로 하는 대상체에게 (w), (x) 또는 (y)의 제약 조성물 또는 (z) 또는 (aa)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 복제를 억제하는 방법.
- [0250] (gg) HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 필요로 하는 대상체에게 (w) (x) 또는 (y)의 제약 조성물 또는 (z) 또는 (aa)의 조합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HIV 감염을 치료하고/거나 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도를 감소시키는 방법.
- [0251] 본 발명은 (i) (a) 의약, (b) HIV 복제의 억제 또는 (c) HIV 감염의 치료, 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 사용하기 위한, (ii) (a) 의약, (b) HIV 복제의 억제 또는 (c) HIV 감염의 치료, 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소를 위한 의약으로 사용하기 위한, 또는 (iii) (a) 의약, (b) HIV 복제의 억제 또는 (c) HIV 감염의 치료, 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소에 대한 의약의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 포함한다. 이들 용도에서, 본 발명의 화합물은 HIV 항바이러스제, 항감염제 및 면역조절제로부터 선택된 1종 이상의 제2 치료제와 조합하여 임의로 사용될 수 있다.
- [0252] 본 발명의 추가의 실시양태는 상기 (a)-(gg)에 기재된 제약 조성물, 조합물 및 방법, 및 상기 단락에 기재된 용도를 포함하며, 여기서 그에 사용되는 본 발명의 화합물은 상기 기재된 화합물의 실시양태, 측면, 부류, 하위부류, 또는 특색 중 하나의 화합물이다. 이들 모든 실시양태에서, 화합물은 임의로 적절한 경우에 제약상 허용되는 염 또는 수화물 형태로 사용될 수 있다.
- [0253] 추가로 상기 (a) 내지 (gg)에 제공된 조성물 및 방법의 실시양태는 실시양태의 조합으로부터의 결과로서의 이러한 실시양태를 포함하여, 화합물의 모든 실시양태를 포함하는 것으로 이해된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0254] 화학식 (I)의 화합물의 비제한적 예는 하기 실시예에 기재된 바와 같은 화합물 2-40, 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0255] 화학식(I)의 화합물의 제조 방법
- [0256] 화학식 (I)의 화합물은 공지되어 있거나 또는 용이하게 제조되는 출발 물질로부터 유기 합성 분야의 통상의 기

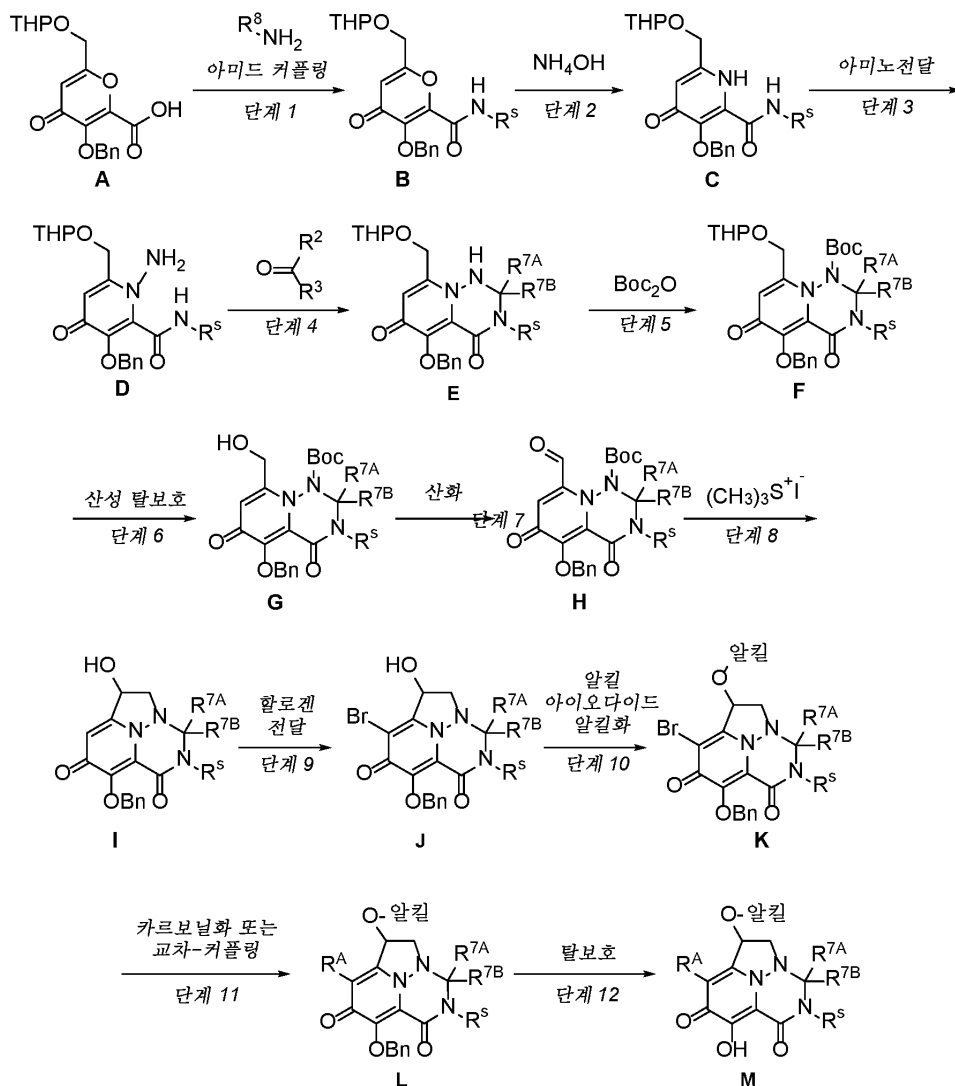
술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 유용한 방법이 하기 실시예에 기재되어 있고, 하기 반응식에 일반화되어있다. 대안적 합성 경로 및 유사 구조는 유기 합성 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0257]

반응식 1은 -A-Y-Z- 기가 -CH(-O-C₁-C₆ 알킬)-CH₂-인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 설명한다.

[0258]

반응식 1



[0259]

[0260]

여기서 R^A 는 $-X-CH_2-R^1$ 이다.

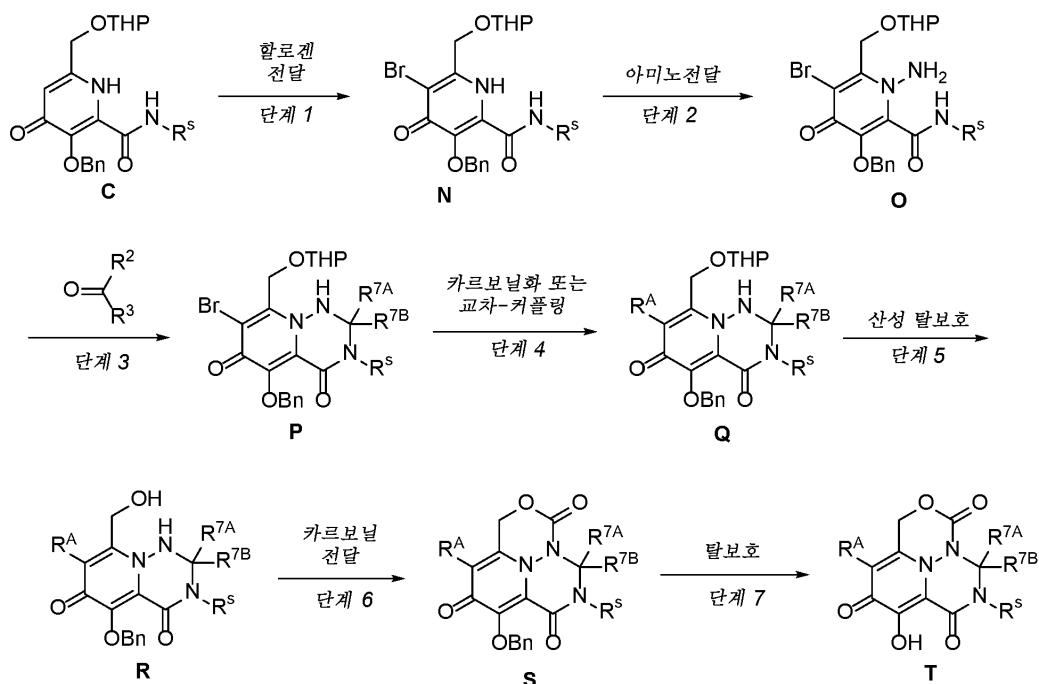
[0261]

화학식 A의 피론 화합물을 적합하게 관능화 아민에 커플링하여 아마이드 B를 수득하고, 이를 수산화암모늄의 존재 하에 피리돈 C로 전환한다. 이어서, 화합물 C는 적합한 아미노전달 시약에 의해 화합물 D로 전환한다. 이어서, 화합물 D는 산의 존재 하에 알데히드 또는 케톤으로 처리하여 아마이드 E를 수득하고, 이를 t-부틸카르바메이트 F와 같이 질소 상에서 보호한다. 온화한 산성 탈보호에 의해 화합물 G를 수득하고, 이를 산화시켜 화합물 H를 수득한다. 염기성 조건 하에 메틸렌 전달에 의해 화합물 I를 수득하고, 이를 할로젠화하여 화합물 J를 수득한다. O-알킬화에 의해 화합물 K를 수득하고, 이를 전이 금속-매개 카르보닐화 또는 교차-커플링에 적용하여 화합물 L을 수득한다. 최종적으로, 탈보호하여 화합물 M을 수득한다.

[0262]

반응식 2는 -A-Y-Z- 기가 -CH₂-O-C(O)-인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 설명한다.

[0263] 반응식 2



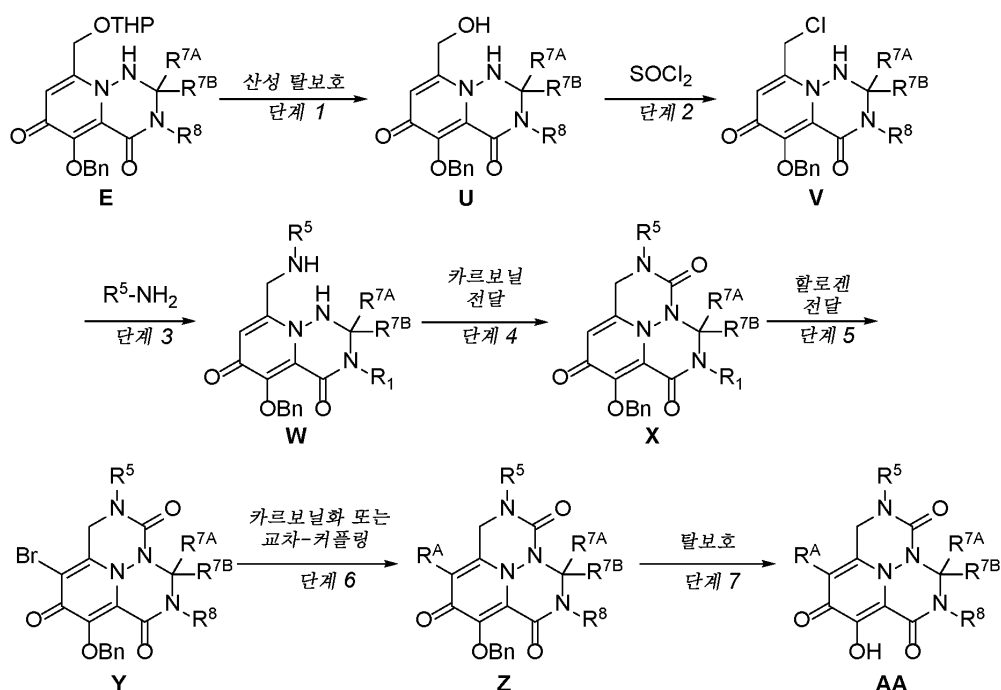
[0264]

[0265] R^A는 -X-CH₂-R¹이다.

[0266] 화합물 C (반응식 1로부터임)를 적합한 할로겐 전달 시약에 적용하여 화합물 N을 획득한다. 이어서, 화합물 N은 적합한 아미노전달 시약에 의해 화합물 O로 전환한다. 이어서, 화합물 O는 산의 존재 하에 알데히드 또는 케톤으로 처리하여 아미날 P를 획득하고, 이를 전이 금속-매개 카르보닐화 또는 교차-커플링에 적용하여 화합물 Q를 획득한다. 온화한 산성 탈보호에 의해 화합물 R을 획득하고, 이를 카르보닐 전달 시약을 사용하여 고리화하여 화합물 S를 획득한다. 최종적으로, 탈보호에 의해 화합물 T를 획득한다.

[0267] 반응식 3은 -A-Y-Z- 기가 -CH₂-N(R⁵)-C(O)-인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 설명한다.

[0268] 반응식 3

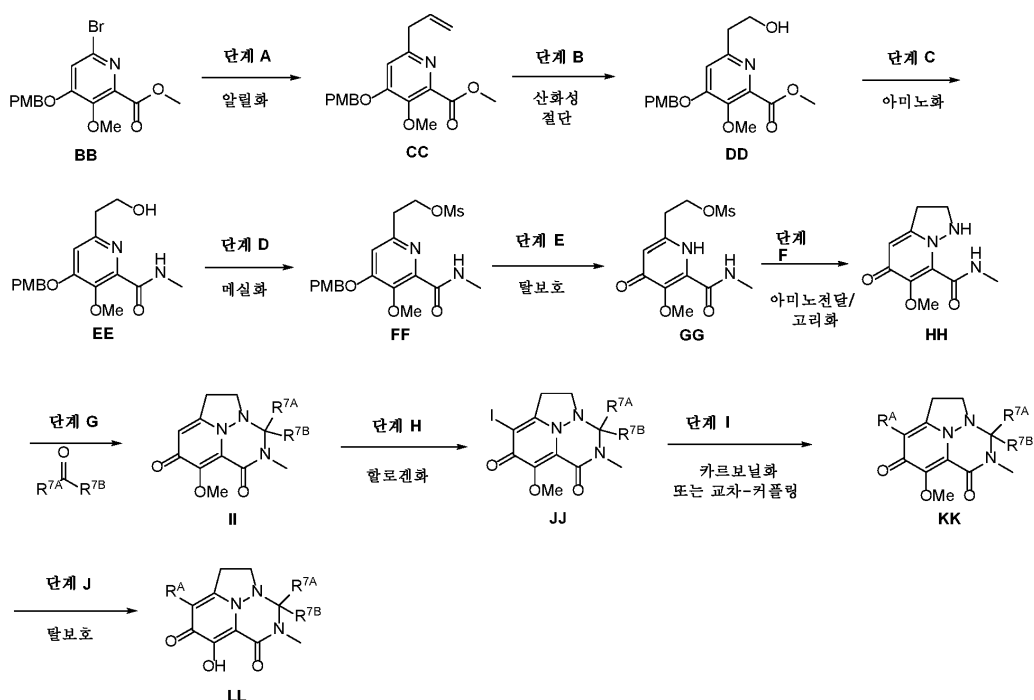


[0269]

[0270] 여기서 R^A는 -X-CH₂-R¹이다.

[0271] 화합물 E의 온화한 산성 탈보호 (반응식 1으로부터임)에 의해 화합물 U를 수득하고, 이를 시약 예컨대 티오닐 클로라이드를 사용하여 화합물 V로 전환한다. 이어서, 화합물 V는 적합하게 관능화된 아민으로 처리하여 화합물 W를 수득하고, 이를 카르보닐 전달 시약을 사용하여 고리화하여 화합물 X를 수득한다. 이어서, 할로젠 전달에 의해 화합물 Y를 수득하고, 이를 전이 금속-매개 카르보닐화 또는 교차-커플링에 적용하여 화합물 Z를 수득한다. 최종적으로, 탈보호에 의해 화합물 AA를 수득한다.

[0272] 반응식 4는 -A-Y-Z- 기가 -CH₂-CH₂-인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기에 유용한 방법을 설명한다.



[0273]

[0274] 여기서 R^A 는 $-X-CH_2-R^1$ 이다.

[0275] BB를 알릴화하여 CC를 수득하고, 이를 이어서 산화성 절단에 의해 DD로 전환한다. DD는 THF 중 시약 예컨대 메탄아민에 의한 아미노화를 거쳐 EE를 수득한다. EE를 메실화하여 FF를 수득하고, 이를 이어서 탈보호하여 GG를 수득한다. GG를 아미노전달 및 고리화하여 HH를 수득하고, 이를 이어서 산의 존재 하에 알데히드 또는 케톤으로 처리하여 II를 수득한다. II는 시약 예컨대 NIS에 의한 할로겐화를 거쳐 JJ를 수득한다. JJ는 카르보닐화 또는 교차 커플링을 거쳐 KK를 수득하고, 이를 이어서 탈보호하여 LL을 수득한다.

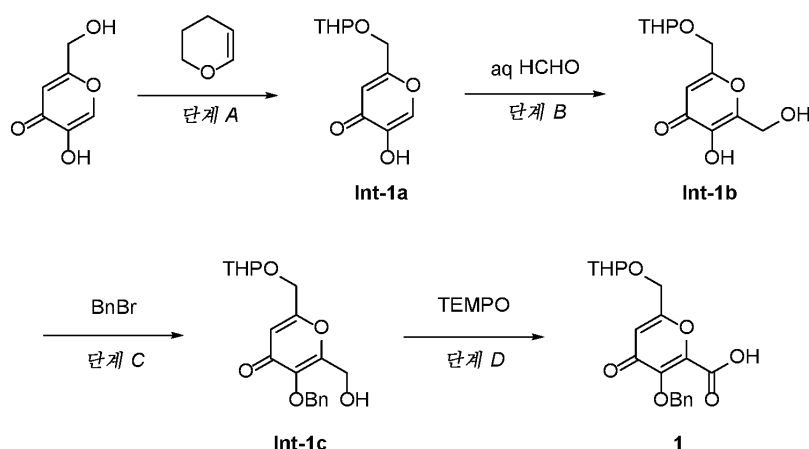
[0276] 실시예

[0277] 일반적 방법

[0278] 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식 및 실시예의 절차에 따라 적절한 물질을 사용하여 제조될 수 있고, 하기 구체적 예에 의해 추가로 예시된다. 그러나, 실시예에 예시된 화합물은 본 발명으로서 간주되는 유일한 종류를 형성하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 본 발명의 화합물의 제조에 대한 세부사항을 추가로 예시하고 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 정제 절차의 조건 및 과정의 공지된 변형이 이들 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 농축은 달리 나타내지 않는 한 감압 (예를 들어 회전 증발) 하에 휘발성 성분을 제거하는 것을 지칭한다. 모든 온도는 달리 나타내지 않는 한 섭씨 온도이다. 질량 스펙트럼 (MS)은 양이온 검출 모드에서 전기분무 이온-질량 분광분석법 (ESI)에 의해 측정되고, m/z 는 달리 나타내지 않는 한 $[M+H]^+$ 이온을 지칭한다. 1H NMR 스펙트럼은 달리 나타내지 않는 한 주위 온도에서 400-500 MHz에서 기록하였다. RP-HPLC는 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산에 의해 변형된 물을 용리액으로서 사용하는 구배 용리에 의해 C18-관능화 정제용 또는 반-정제용 칼럼 상의 역상 HPLC를 지칭하고, 분획은 달리 나타내지 않는 한 동결건조하거나 또는 진공 하에 회전 증발에 의해 농축시켰다. 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 플래쉬 크로마토그래피 시스템 (예를 들어 ISCO 또는 바이오타지)을 사용하여, 및 언급된 용매 시스템을 사용하는 용리에 의해 상업용 사전-패킹된 실리카 겔 칼럼을 사용하여 달성하였다. 본원에 기재된 화합물은 실험 절차 및 화합물 표에서 달리 나타내지 않는 한 라세미체로서 합성하였다. 입체이성질체의 경우, 분리 시점에서, 거울상이성질체 A는 보다 빠르게 용리하는 거울상이성질체를 지칭하고, 거울상이성질체 B는 보다 느리게 용리하는 거울상이성질체를 지칭하며, 이 명명법은 후속 중간체 및 최종 화합물이 동일하거나 또는 반대인 용리 순서를 가질 수 있는 가능성과 관계없이 주어진 거울상이성질체 시리즈에 대한 나머지 합성 순서를 통해 유지된다. 부분입체이성질체 1은 보다 빠르게 용리하는 부분입체이성질체를 지칭하고, 부분입체이성질체 2는 보다 느리게 용리하는 부분입체이성질체를 지칭하며, 이 명명법은 후속 중간체 및 최종 화합물이 동일하거나 또는 반대인 용리 순서를 가질 수 있는 가능성과 관계없이 주어진 부분입체이성질체 시리즈에 대한 나머지 합성 순서를 통해 유지된다.

[0279] 실시예 1

[0280] 중간체 화합물 1의 제조



[0281]

[0282] 단계 A - 중간체 화합물 Int-1a의 합성

[0283] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 100-L 반응기 내에 디클로로메탄 (50 L) 중 5-히드록시-2-(히드록시메

틸)-4H-피란-4-온 (5 kg, 35.18 mol, 1.00 당량) 및 3,4-디히드로-2H-피란 (3.54 kg, 42.08 mol, 1.20 당량)의 용액을 채웠다. 이에 이어서, 여러 배치 내에서 10℃에서 20분 동안 p-톨루엔술폰산 1수화물 (60 g, 315 mmol, 0.01 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 수산화나트륨 (5 mol/L)을 사용하여 pH 7로 조정하였다. 유기 상을 염수 1x10 L로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 Int-1a를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0284] 단계 B - 중간체 화합물 Int-1b의 합성

[0285] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 50-L 4구 둥근 바닥 플라스크에 물 (27.5 L) 중 Int-1a (5.5 kg, 24.31 mol, 1.00 당량)의 용액, 수산화나트륨 (973.5 g, 24.34 mol, 1.00 당량), 포름알데히드 (2.15 kg, 26.49 mol, 1.09 당량, 37% 수성)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 아세트산을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 5x20 L로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 생성된 혼합물을 염수 5 L로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 Int-1b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0286] 단계 C - 중간체 화합물 Int-1c의 합성

[0287] 질소의 불활성 분위기로 퍼징하고 유지한 50-L, 4구, 둥근 바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드 (20 L) 중 Int-1b (5.6 kg, 21.85 mol, 1.00 당량)의 용액, 탄산칼륨 (6.04 kg, 43.70 mol, 2.00 당량) 및 벤질 브로마이드 (3.93 kg, 22.98 mol, 1.05 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 100 L에 부어 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트의 3x20 L로 추출하고, 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시켜 Int-1c를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0288] 단계 C - 중간체 화합물 1의 합성

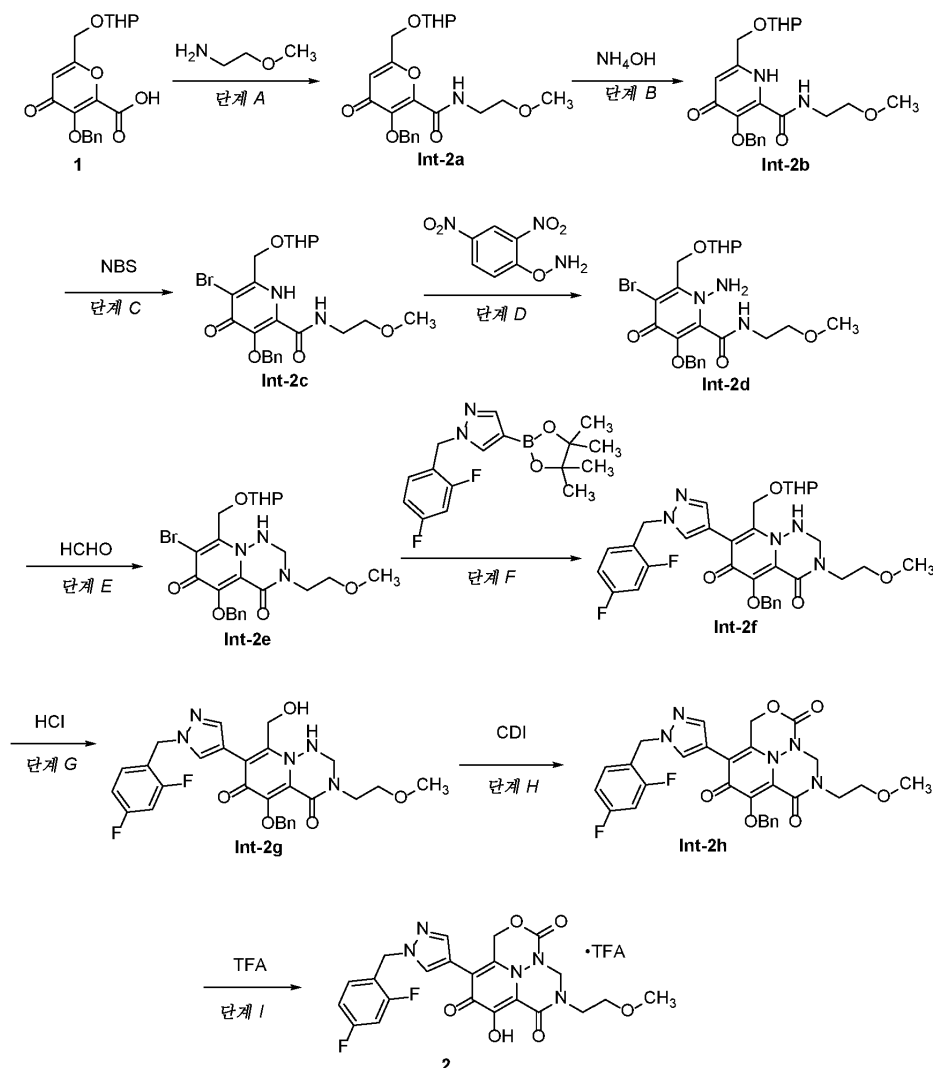
[0289] 50-L, 4구, 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (25 L) 중 Int-1c (5 kg, 14.44 mol, 1.00 당량)의 용액, 물(5 L) 중 KBr (343.6 g, 2.89 mol, 0.20 당량)의 용액, 물 (20 L) 중 KHCO₃ (5.058 kg, 50.58 mol, 3.50 당량)의 용액 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 (TEMPO) (40.75 g, 0.02 당량)을 채웠다. 이에 이어서 NaClO (30 kg, 32%)를 교반하면서 5℃에서 4시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 2x10 L로 추출하고, 수성 층을 합하였다. 용액의 pH 값을 수성 염화수소 (6 mol/L)을 사용하여 3으로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 3x20 L로 추출하고, 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 중간체 화합물 1을 수득하였다.

[0290] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 (5H, m), 6.66 (1H, s), 5.65 (2H, s), 4.76 (1H, s), 4.64 (1H, m), 4.45 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.58 (1H, m), 1.69-1.90 (6H, m).

[0291] 질량 계산치 C₁₉H₂₀O₇: 360.1, 실측치 361.1 (M+H)⁺.

[0292] 실시예 2

[0293] 화합물 2의 제조



[0294]

[0295] 단계 A - 중간체 화합물 Int-2a의 합성

[0296] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 중간체 화합물 1 (3.0 g, 8.3 mmol)의 용액에 2-메톡시에탄아민 (750 mg, 10.0 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (1.7 g, 10.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.6 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1)를 사용하여 정제하여 Int-2a를 수득하였다.

[0297] 질량 계산치 C₂₂H₂₇NO₇: 417.2, 실측치 418.2 (M+H)⁺.

[0298] 단계 B - 중간체 화합물 Int-2b의 합성

[0299] 에탄올 (30 mL) 중 화합물 Int-2a (2.5 g, 5.9 mmol)의 용액에 수산화암모늄 (28% 수용액, 3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 농축시켜 조 화합물 Int-2b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0300] 질량 계산치 C₂₂H₂₈N₂O₆: 416.2, 실측치 417.2 (M+H)⁺.

[0301] 단계 C - 중간체 화합물 Int-2c의 합성

[0302] 디클로로메탄 (15 mL) 중 Int-2b (2.0 g, 4.8 mmol)의 용액에 0℃에서 N-브로모숙신이미드 (885 mg, 5 mmol)를

첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 포화 수성 NaHCO_3 로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기부를 진공 하에 농축시켜 Int-2c를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0303] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_6$: 494.1, 496.1 실측치 495.1, 497.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0304] 단계 D - 중간체 화합물 Int-2d의 합성

[0305] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 Int-2c (1.9 g, 3.85 mmol) 및 K_2CO_3 (690 mg, 5 mmol)의 용액에 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (895 mg, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3일 동안 교반되도록 하였다. 여과하고 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-2d를 수득하였다.

[0306] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_6$: 509.1, 511.1 실측치 510.1, 512.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0307] 단계 E - 중간체 화합물 Int-2e의 합성

[0308] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 Int-2d (700 mg, 1.38 mmol) 및 아세트산 (3 mL)의 용액에 파라포름알데히드 (41 mg, 1.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반되도록 하였다. 농축시킨 후, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-2e를 수득하였다.

[0309] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.55-7.57(m, 2H), 7.31-7.40(m, 3H), 5.89-5.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 5.06-5.09(m, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.75-4.77 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52-4.54 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.58-1.78 (m, 2H), 1.53-1.57 (m, 4H).

[0310] 질량 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_6$: 521.1, 523.1, 실측치 522.1, 524.1, ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0311] 단계 F - 중간체 화합물 Int-2f의 합성

[0312] 디옥산 (10 mL) 중 Int-2e (100 mg, 0.19mmol)의 용액에 1-(2,4-디플루오로벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (96 mg, 0.3 mmol), Cs_2CO_3 (78 mg, 0.24 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21 mg, 0.019 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-2f를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0313] 질량 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$: 635.3, 실측치 636.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0314] 단계 G - 중간체 화합물 Int-2g의 합성

[0315] 에틸 아세테이트 (15 mL) 중 Int-2f (80 mg, 0.13 mmol)의 용액에 0℃에서 에틸 아세테이트 중 HCl의 용액 (4 M, 1 mL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 진공 하에 농축시켜 Int-2g를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0316] 질량 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$: 551.2, 실측치 552.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0317] 단계 H - 중간체 화합물 Int-2h의 합성

[0318] 디클로로메탄 (15 mL) 중 Int-2g (60 mg, 0.11 mmol)의 용액에 0℃에서 1,1'-카르보닐디이미다졸 (24 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켜 Int-2h를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0319] 질량 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$: 577.2, 실측치 578.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0320] 단계 I - 화합물 2의 합성

[0321] 디클로로메탄 (5 mL) 중 Int-2h (43 mg, 0.07 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 RP-

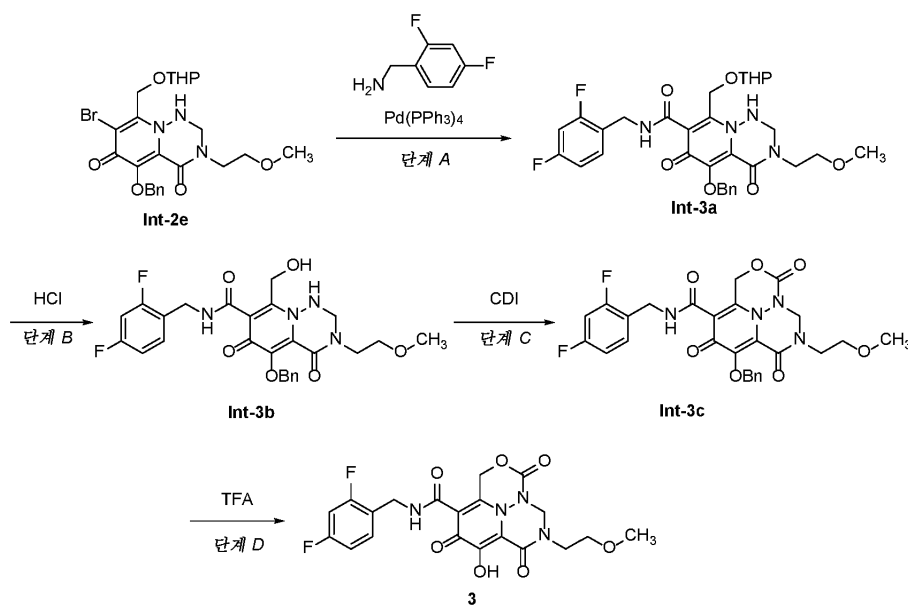
HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 2를 수득하였다.

[0322] ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.74-3.76 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.60-3.62 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H).

[0323] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$: 487.1, 실측치 488.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0324] 실시예 3

[0325] 화합물 3의 제조



[0326]

[0327] 단계 A - 중간체 화합물 Int-3a의 합성

[0328] 디메틸설폭시드 (1 mL) 및 메탄올 (4 mL) 중 Int-2e (40 mg, 0.08 mmol)의 용액에 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (55 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 80°C 에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 1: 1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-3a를 수득하였다.

[0329] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.07 (s, 1H), 7.44-7.63 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 4H), 6.80-7.26 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 1H), 5.23-5.29 (m, 3H), 4.67-4.80 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.25 (m, 2H).

[0330] 질량 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$: 612.2, 실측치 613.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0331] 단계 B - 중간체 화합물 Int-3b의 합성

[0332] 에틸 아세테이트 (1 mL) 중 Int-3a (30 mg, 0.05 mmol)의 용액 0°C 에서 에틸 아세테이트 중 HCl의 용액 (4 M, 0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켜 Int-3b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0333] 질량 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 528.2, 실측치 529.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0334] 단계 C - 중간체 화합물 Int-3c의 합성

[0335] 디클로로메탄 (2 mL) 중 Int-3b (20 mg, 0.04 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (40 mg, 0.32 mmol)의 용액에 20

℃에서 1,1'-카르보닐디이미다졸 (40 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 한 다음, 에틸 아세테이트를 사용하여 물로부터 추출하였다. 합한 유기부를 10% 수성 HCl로 세척하고, 진공 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 1: 1)를 사용하여 정제하여 Int-3c를 수득하였다.

[0336] 질량 계산치 $C_{27}H_{24}F_2N_4O_7$: 554.2, 실측치 555.1 (M+H)⁺.

[0337] 단계 D - 화합물 3의 합성

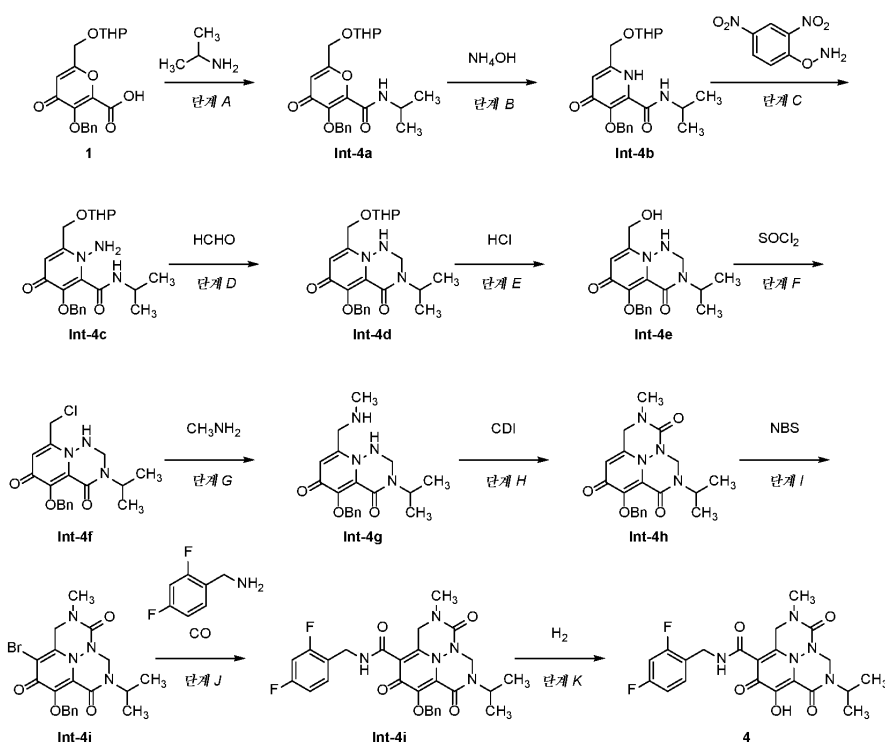
[0338] 트리플루오로아세트산 (2 mL) 및 디클로로메탄 (1 mL) 중 Int-3c (16 mg, 0.032 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 3을 수득하였다.

[0339] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.48 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.38 (s, 3H).

[0340] 질량 계산치 $C_{20}H_{18}F_2N_4O_7$: 464.1, 실측치 465.1 (M+H)⁺.

[0341] 실시예 4

[0342] 화합물 4의 제조



[0343]

[0344] 단계 A - 중간체 화합물 Int-4a의 합성

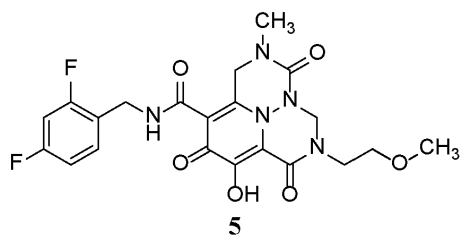
[0345] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 중간체 화합물 1 (2.1 g, 6.0 mmol)의 용액에 25℃에서 HOAT (1.6 g, 12.0 mmol), HATU (4.5 g, 12.0 mmol) 및 프로판-2-아민 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 36시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/ 에틸 아세테이트 5:1에서 1:1까지)를 사용하여 정제하여 Int-4a를 수득하였다.

[0346] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 1.84-1.50 (m, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

- [0347] 질량 계산치 $C_{22}H_{27}NO_6$: 401.2, 실측치 402.2 (M+H)⁺.
- [0348] 단계 B - 중간체 화합물 Int-4b의 합성
- [0349] 에탄올 (10 mL) 중 Int-4a (1.4 g, 3.0 mmol)의 용액을 수산화암모늄 (28% 수용, 30 mL)로 25℃에서 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 Int-4b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0350] 질량 계산치 $C_{22}H_{28}N_2O_5$: 400.2, 실측치 401.2 (M+H)⁺.
- [0351] 단계 C - 중간체 화합물 Int-4c의 합성
- [0352] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 Int-4b (1.4 g, 3.0 mmol)의 용액을 K_2CO_3 (828 mg, 6.0 mmol) 및 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (716 mg, 3.6 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 조 생성물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-4c를 수득하였다.
- [0353] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.07-5.11 (m, 2H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.49 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 1.54-1.86 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
- [0354] 질량 계산치 $C_{22}H_{29}N_3O_5$: 415.2, 실측치 416.2 (M+H)⁺.
- [0355] 단계 D - 중간체 화합물 Int-4d의 합성
- [0356] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 화합물 Int-4c (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (18 mg, 0.6 mmol) 및 아세트산 (0.8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 Int-4d를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0357] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.46 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.76-4.78 (m, 2H), 4.61-4.64 (s, 3H), 4.07-4.08 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 1.57-2.00 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H);
- [0358] 질량 계산치 $C_{23}H_{29}N_3O_5$: 427.2, 실측치 428.2 (M+H)⁺.
- [0359] 단계 E - 중간체 화합물 Int-4e의 합성
- [0360] 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 화합물 Int-4d (52 mg, 0.121 mmol)의 용액에 0℃에서 에틸 아세테이트 중 HCl의 용액 (4 M, 1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 Int-4e를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0361] 질량 계산치 $C_{18}H_{21}N_3O_4$: 343.2, 실측치 344.2 (M+H)⁺.
- [0362] 단계 F - 중간체 화합물 Int-4f의 합성
- [0363] 디클로로메탄 (12 mL) 중 화합물 Int-4e (40 mg, 0.116 mmol)의 용액에 0℃에서 $SOCl_2$ (0.1 mg, 0.166 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 조 Int-4f를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0364] 질량 계산치 $C_{18}H_{20}ClN_3O_3$: 361.1, 실측치 362.2 (M+H)⁺.
- [0365] 단계 G - 중간체 화합물 Int-4g의 합성
- [0366] 화합물 Int-4f (40 mg, 0.086 mmol)를 메탄올 (5 mL) 중 $MeNH_2$ 로 용해시키고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 Int-4g (37 mg, 수율: 94.8%)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0367] 질량 계산치 $C_{19}H_{24}N_4O_3$: 356.2, 실측치 357.2 (M+H)⁺.
- [0368] 단계 H - 중간체 화합물 Int-4h의 합성
- [0369] 디메틸술폭시드/ 디클로로메탄 (1 mL/10 mL) 중 조 Int-4g (37 mg, 0.103 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (101 mg, 0.82 mmol) 및 CDI (101 mg, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반되도록 한 다음, 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고, 0.5% 수성 HCl 및 물 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 Int-4h를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0370] 질량 계산치 $C_{20}H_{22}N_4O_4$: 382.2, 실측치 383.2 (M+H)⁺.
- [0371] 단계 I - 중간체 화합물 Int-4i의 합성
- [0372] 아세토니트릴 (20 mL) 중 화합물 Int-4h (30 mg, 0.078 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (20 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-4i를 수득하였다.
- [0373] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.55 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.64-4.65 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.30 (d, J = 8 Hz, 6H).
- [0374] 질량 계산치 $C_{20}H_{21}BrN_4O_4$: 460.1, 실측치 461.1 (M+H)⁺.
- [0375] 단계 J - 중간체 화합물 Int-4j의 합성
- [0376] 디메틸술폭시드 (2 mL) 및 메탄올 (6 mL) 중 Int-4i (17 mg, 0.037 mmol)의 용액을 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (26 mg, 0.184 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (24 mg, 0.18 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (1.53 mg, 0.0013 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 80℃에서 일산화탄소 (1 atm) 하에 15시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (4 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기부를 물로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용-TLC (디클로로메탄:MeOH = 20:1)를 사용하여 정제하여 Int-4j를 수득하였다.
- [0377] 질량 계산치 $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5$: 551.2, 실측치 552.2 (M+H)⁺.
- [0378] 단계 K - 화합물 4의 합성
- [0379] 디클로로메탄 (1 mL) 중 Int-4j (17 mg, 0.031 mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산 (2 mL)으로 25℃에서 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 4를 수득하였다.
- [0380] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.50 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 6H).
- [0381] 질량 계산치 $C_{21}H_{21}F_2N_5O_5$: 461.2, 실측치 462.2 (M+H)⁺.
- [0382] 실시예 5

[0383] 화합물 5의 제조



[0384]

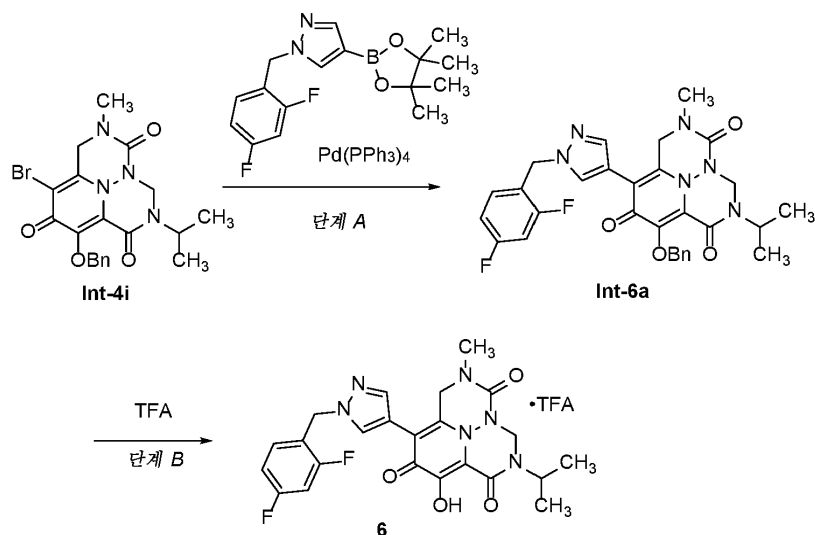
[0385] 화합물 5를 실시예 4에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.

[0386] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.51 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.82 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.02 (s, 3H).

[0387] 질량 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$: 477.1, 실측치 478.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0388] 실시예 6

[0389] 화합물 6의 제조



[0390]

[0391] 단계 A - 중간체 화합물 Int-6a의 합성

[0392] 디옥산 (5 mL) 중 화합물 Int-4i (25 mg, 0.053 mmol)의 용액에 실온에서 Cs_2CO_3 (35 mg, 0.108mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (20 mg, 0.02mmol) 및 1-(2,4-디플루오로벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (34 mg, 0.108 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 사용하여 130℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 Int-6a를 수득하였다.

[0393] 질량 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$: 574.2, 실측치 575.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0394] 단계 B - 화합물 6의 합성

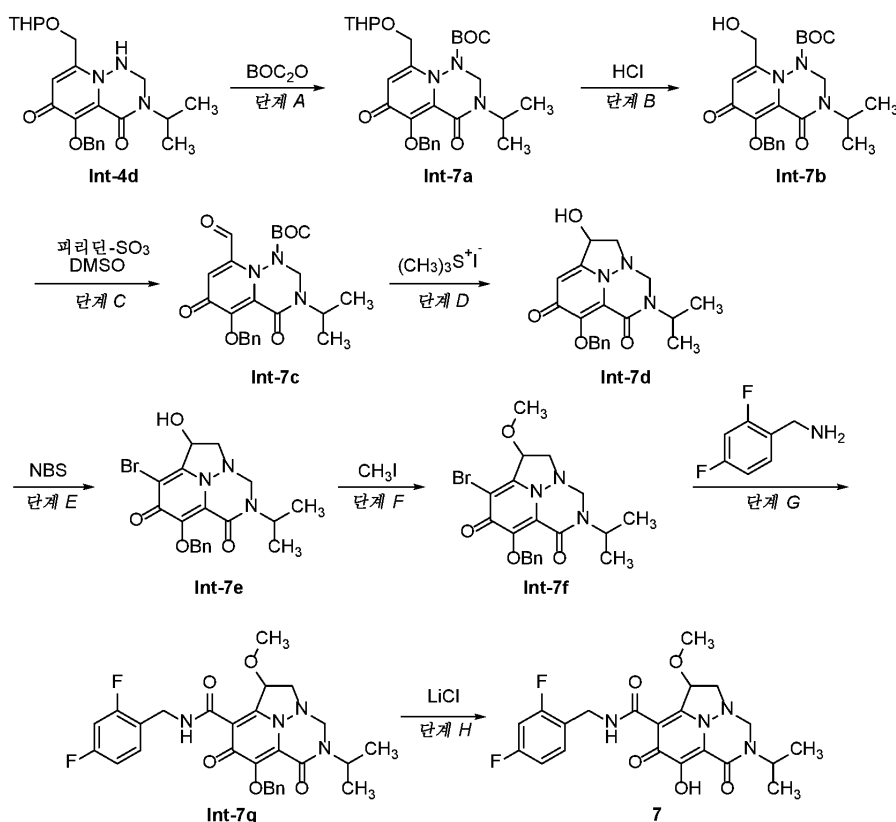
[0395] 디클로로메탄 (1 mL) 중 화합물 Int-6a (18 mg, 0.031 mmol)의 용액에 25℃에서 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 6을 수득하였다.

[0396] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 5.45-5.48 (m, 4H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

[0397] 질량 계산치 $C_{23}H_{22}F_2N_6O_4$: 484.2, 실측치 485.2 (M+H)⁺.

[0398] 실시예 7

[0399] 화합물 7의 제조



[0400]

[0401] 단계 A - 중간체 화합물 Int-7a의 합성

[0402] 디클로로메탄 (50 mL) 중 Int-4d (900 mg, 2.105 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (25.7 mg, 0.211 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (689 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1)를 사용하여 정제하여 Int-7a를 수득하였다.

[0403] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.48 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 3H), 6.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.71-4.73 (m, 5H), 4.42-4.57 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 1H), 1.57-1.87 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 6H).

[0404] 단계 B - 중간체 화합물 Int-7b의 합성

[0405] 에틸 아세테이트 (20 mL) 중 Int-7a (450 mg, 0.855 mmol)의 용액을 에틸 아세테이트 중 HCl의 용액 (4 M, 6 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-7b를 수득하였다.

[0406] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.48 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.16-5.34 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 6H).

[0407] 단계 C - 중간체 화합물 Int-7c의 합성

[0408] 디클로로메탄 (15 mL) 중 Int-7b (250 mg, 0.564 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (947 mg, 7.33 mmol), 디메틸술폭시드 (881 mg, 11.27 mmol) 및 퍼리딘-SO₃ (219 mg, 1.378 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 수성 HCl (0.5 M)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고,

여과물을 진공 하에 농축시켜 조 Int-7c를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0409] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.48 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 5.16-5.19 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (m, 6H).

[0410] 단계 D - 중간체 화합물 Int-7d의 합성

[0411] 디메틸술폭시드 (6 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (285 mg, 1.812 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (54.4 mg, 2.265 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반되도록 하였다. 디메틸술폭시드 (2 mL) 중 Int-7c (200 mg, 0.453 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 물 (4 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 Int-7d를 수득하였다.

[0412] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.50 (m, 2H), 7.33-7.34 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.54 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.80-4.82 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H);

[0413] 질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: 355.2, 실측치 356.2 (M+H) $^+$.

[0414] 단계 E - 중간체 화합물 Int-7e의 합성

[0415] 아세트니트릴 (8 mL) 중 Int-7d (30 mg, 0.084 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (22.54 mg, 0.127 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반되도록 하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-7e를 수득하였다.

[0416] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.51 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 5.51 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 4.67-4.70 (m, 3H), 4.18-4.19 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 1.18-1.26 (m, 6H);

[0417] 질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 433.1, 실측치 434.2 (M+H) $^+$.

[0418] 단계 F - 중간체 화합물 Int-7f의 합성

[0419] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 Int-7e (20 mg, 0.046 mmol)의 용액에 0°C에서 수소화나트륨 (1.105 mg, 0.046 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 하고, 아이오도메탄 (6.54 mg, 0.046 mmol)으로 처리하고, 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-7f를 수득하였다.

[0420] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48-7.50 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 5.51 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 5.17-5.25 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 3H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 6H);

[0421] 질량 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 447.1, 실측치 448.2 (M+H) $^+$.

[0422] 단계 G - 중간체 화합물 Int-7g의 합성

[0423] 메탄올 (3 mL) 및 디메틸술폭시드 (1 mL) 중 Int-7f (20 mg, 0.045 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11.60 mg, 0.010 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (12.8 mg, 0.09 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.6 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 90°C에서 2시간 동안 교반되도록 하고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-7g를 수득하였다.

[0424] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.43-7.60 (m, 6H), 6.91-6.95 (m, 2H), 5.95 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 3H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.16-1.24 (m, 6H);

[0425] 질량 계산치 $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$: 538.2, 실측치 539.3 (M+H)⁺.

[0426] 단계 H - 화합물 7의 합성

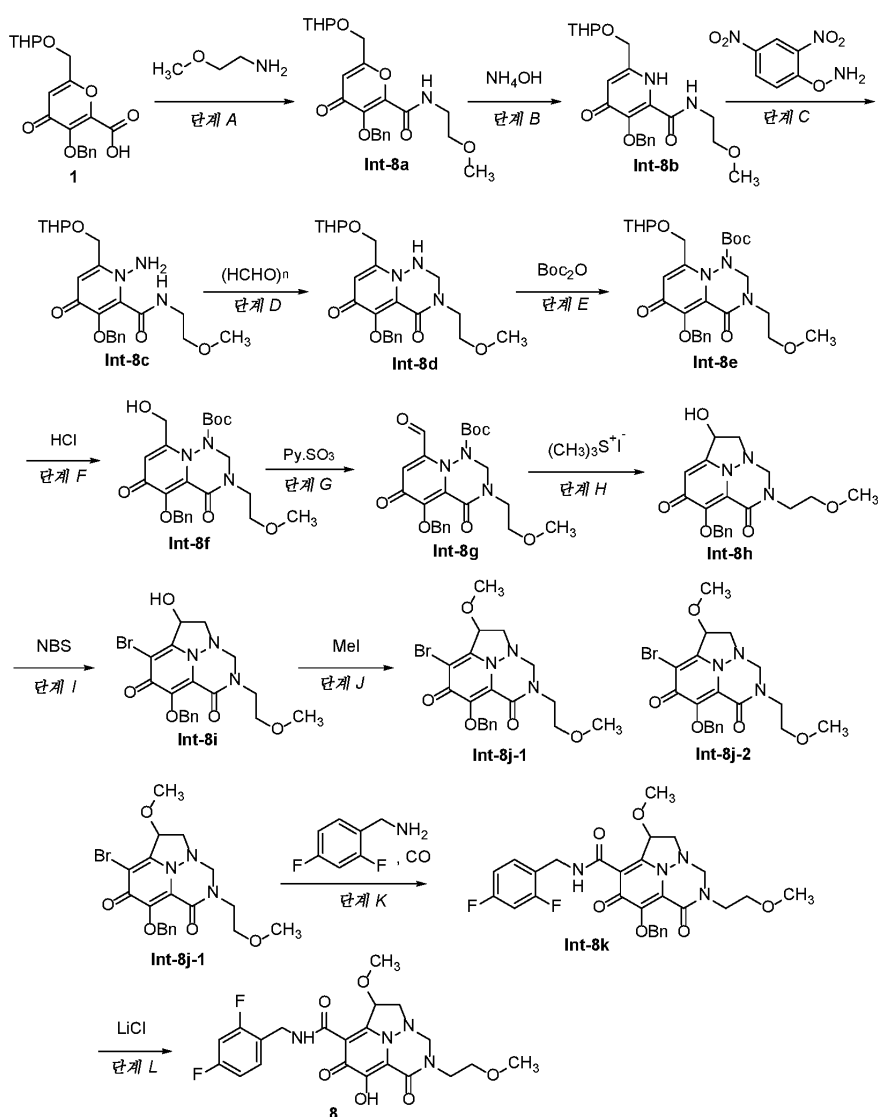
[0427] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 Int-7g (15 mg, 0.028 mmol)의 용액을 염화리튬 (11.8 mg, 0.28 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 혼합물을 110℃에서 30분 동안 교반되도록 하고, 실온으로 냉각시키고, 정제용 RP-HPLC를 사용하여 직접 정제하여 화합물 7을 수득하였다.

[0428] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.46 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 5.98-6.00 (d, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 4.63-4.66 (m, 2H), 4.29-4.32 (m, 3H), 3.94-3.97 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 6H);

[0429] 질량 계산치 $C_{21}H_{22}F_2N_4O_5$: 448.2, 실측치 449.2 (M+H)⁺.

[0430] 실시예 8

[0431] 화합물 8의 제조



[0432]

[0433] 단계 A - 중간체 화합물 Int-8a의 합성

[0434] N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 중 화합물 1 (72 g, 199.7 mmol), 2-메톡시에탄아민 (30 g, 398 mmol), HOAT (35.4 g, 259.7 mmol), HATU (98.78 g, 261.1 mmol)의 용액에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (71.02 g, 600 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로

추출하였다. 합한 유기부를 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1.5: 1)를 사용하여 정제하여 Int-8a를 수득하였다.

[0435] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (brs, 1H), 7.28-7.51 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.61 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.51-1.78 (m, 6H).

[0436] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: 417.2, 실측치 418.1 (M+H) $^+$.

[0437] 단계 B - 중간체 화합물 Int-8b의 합성

[0438] 에탄올 (50 mL) 중 Int-8a (24 g, 57.5 mmol) 및 수산화암모늄 (28% 수성, 77mL)의 용액을 25℃에서 20시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Int-8b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0439] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.23-7.52 (m, 5H), 6.29-6.43 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35-4.77 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.39-3.69 (m, 4H), 3.18-3.36 (m, 3H), 1.54-1.92 (m, 6H).

[0440] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: 416.2, 실측치 417.2 (M+H) $^+$.

[0441] 단계 C - 중간체 화합물 Int-8c의 합성

[0442] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 Int-8b (23 g, 45.2 mmol) 및 K_2CO_3 (12.50 g, 90 mmol)의 용액에 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (13.51 g, 67.8 mmol)을 25℃에서 교반하면서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 26시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 TLC (에틸 아세테이트)에 의해 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 RP-HPLC (0.05% NH_4OH 를 갖는 물/ 아세토니트릴)를 사용하여 정제하여 Int-8c를 수득하였다.

[0443] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.15-10.35 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.20-7.48 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.45-4.69 (m, 3H), 3.90-3.99 (m, 1H), 3.36-3.64 (m, 4H), 3.21-3.34 (m, 3H), 1.47-1.86 (m, 6H).

[0444] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$: 431.2, 실측치 432.3 (M+H) $^+$.

[0445] 단계 D - 중간체 화합물 Int-8d의 합성

[0446] 아세트산 (10 mL) 및 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 Int-8c (12.5 g, 29.0 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (0.869 g, 29.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 내지 에틸 아세테이트: 메탄올 = 9: 1)를 사용하여 정제하여 Int-8d를 수득하였다.

[0447] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.37 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.49-3.62 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 1.47-1.86 (m, 6H).

[0448] 질량 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$: 443.2, 실측치 444.2 (M+H) $^+$.

[0449] 단계 E - 중간체 화합물 Int-8e의 합성

[0450] 디클로로메탄 (100 mL) 중 Int-8d (9 g, 20.3 mmol), 트리에틸아민 (8.49 mL, 60.9 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (9.42 mL, 40.6 mmol)의 용액을 4-디메틸아미노피리딘 (0.248 g, 2.029 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1에서 1: 2까지)를 사용하여 정제하여 Int-8e를 수득하

였다.

[0451] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.57 (m, 5H), 6.63 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.10-5.36 (m, 3H), 4.84 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 6.26, 12.5 Hz, 1H), 3.29 (brs, 6H), 1.54-1.98 (m, 6H), 1.06-1.50 (m, 9H).

[0452] 질량 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8$: 543.3, 실측치 544.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0453] 단계 F - 중간체 화합물 Int-8f의 합성

[0454] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 Int-8e (9 g, 16.56 mmol)의 용액에 0°C에서 에틸 아세테이트 (4 M, 4.14 mL) 중 HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 100: 2)를 사용하여 정제하여 Int-8f를 수득하였다.

[0455] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.77 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.26-3.34 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0456] 질량 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$: 459.2, 실측치 460.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0457] 단계 G - 중간체 화합물 Int-8g의 합성

[0458] 디클로로메탄 (150 mL) 중 Int-8f (9 g, 10.88 mmol), 디메틸술폭시드 (15.44 mL, 217 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (24.7 mL, 141.6 mmol)의 용액을 삼산화황 피리딘 착물 (37.4 g, 235 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반되도록 하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 수성 HCl (1 N) 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-8g를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0459] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 6.81-6.88 (m, 1H), 5.50 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.24-5.36 (m, 2H), 4.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 3H), 3.26-3.31 (m, 3H), 1.35 (s, 9H).

[0460] 질량 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$: 457.2, 실측치 458.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0461] 단계 H - 중간체 화합물 Int-8h의 합성

[0462] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (2140 mg, 10.48 mmol)의 용액에 NaH (840 mg, 21 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 질소 분위기 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 Int-8g (1.2 g, 2.62 mmol)의 용액으로 0°C에서 적가 처리하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 0°C에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 0°C에서 물 (4 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-8h를 수득하였다.

[0463] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.37 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 1H).

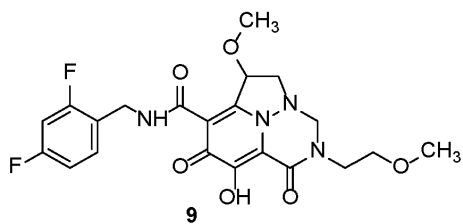
[0464] 질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$: 371.1, 실측치 372.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0465] 단계 I - 중간체 화합물 Int-8i의 합성

[0466] N-브로모숙신이미드 (144 mg, 0.808 mmol)를 아세트니트릴 (10 mL) 중 Int-8h (200mg, 0.539 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 8: 1)를 사용하여 정제하여 Int-8i를 수득하였다.

- [0467] ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.51 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 3H), 5.47-5.49 (m, 1H), 5.28 (d, J = 10.4 Hz 1H), 5.20 (d, J = 10.4 Hz 1H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 3.64-3.84 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 4H), 3.32-3.34 (m, 4H).
- [0468] 질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 449.1, 451.1, 실측치 450.1, 452.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0469] 단계 J - 중간체 화합물 Int-8j-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-8j-2 (거울상이성질체 B)의 합성
- [0470] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 Int-8i (100 mg, 0.222 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (6.92 mg, 0.289 mmol)으로 0°C에서 처리하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (47.3 mg, 0.332 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반되도록 하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-8j를 라세미체로서 수득하였다.
- [0471] ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.62-4.73 (m, 2H), 4.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.79-3.96 (m, 3H), 3.50-3.64 (m, 5H), 3.36 (s, 3H).
- [0472] 질량 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 463.1, 465.1, 실측치 464.0, 466.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0473] 거울상이성질체로의 분해를 SFC (AD, 250 mm x 30 mm, 10 μm , 80 mL/분에서 SC-CO_2 / 메탄올 = 55/45)에 의해 달성하여 Int-8j-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-8j-1 (거울상이성질체 B)을 수득하였다.
- [0474] 단계 K - 중간체 화합물 Int-8k의 합성
- [0475] 디메틸술폭시드 (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 Int-8j-1(거울상이성질체 A) (20 mg, 0.043 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (18.50 mg, 0.129 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.038 mL, 0.215 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (24.89 mg, 0.022 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 89°C에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 HCl (1N, 5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-8k를 수득하였다.
- [0476] ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.59 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 6.94-7.04 (m, 2H), 5.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20-5.35 (m, 2H), 4.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.35-4.39 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 5.2, 11.0 Hz, 1H).
- [0477] 질량 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 554.2, 실측치 555.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0478] 단계 L - 화합물 8의 합성
- [0479] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 Int-8k (5 mg, 0.009 mmol) 및 염화리튬 (3.82 mg, 0.09 mmol)의 용액을 80°C에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 8을 수득하였다.
- [0480] ^1H NMR 0361628-0112-1: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.48 (m, 1H), 6.83-7.01 (m, 2H), 5.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.44-4.70 (m, 3H), 3.88 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.52-3.75 (m, 3H), 3.30-3.51 (m, 6H), 3.09-3.27 (m, 2H).
- [0481] 질량 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 464.2, 실측치 465.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0482] 실시예 9

[0483] 화합물 9의 제조



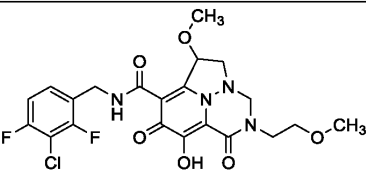
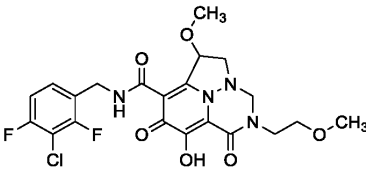
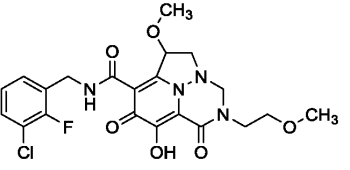
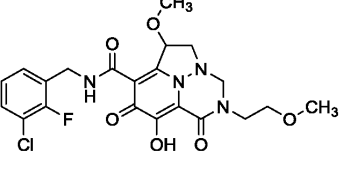
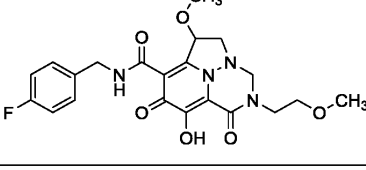
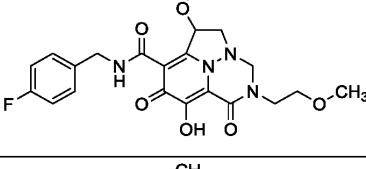
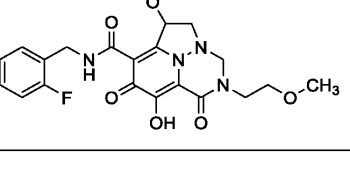
[0484]

[0485] 화합물 9를 실시예 8에 기재된 방법을 사용하여 Int-8j-2 (거울상이성질체 B)로부터 제조하였다.

[0486] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.49 (m, 1H), 6.82-7.02 (m, 2H), 5.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.45-4.71 (m, 3H), 3.88 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.50-3.73 (m, 3H), 3.29-3.49 (m, 6H), 3.09-3.19 (m, 1H).

[0487] 질량 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 464.2, 실측치 465.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0488] 본 발명의 하기 화합물을 실시예 8 및 9에 기재된 방법을 사용하고 적절한 반응물 및/또는 시약을 치환하여 제조하였다.

화합물	구조	입체화학	정확한 질량 [M+H] ⁺
10		거울상이성질 체 A	계산치 499.1, 실측치 499.1
11		거울상이성질 체 B	계산치 499.1, 실측치 499.1
12		거울상이성질 체 A	계산치 481.1, 실측치 481.1
13		거울상이성질 체 B	계산치 481.1, 실측치 481.1
14		거울상이성질 체 A	계산치 447.2, 실측치 447.2
15		거울상이성질 체 B	계산치 447.2, 실측치 447.2
16		거울상이성질 체 B	계산치 447.2, 실측치 447.2

[0489]

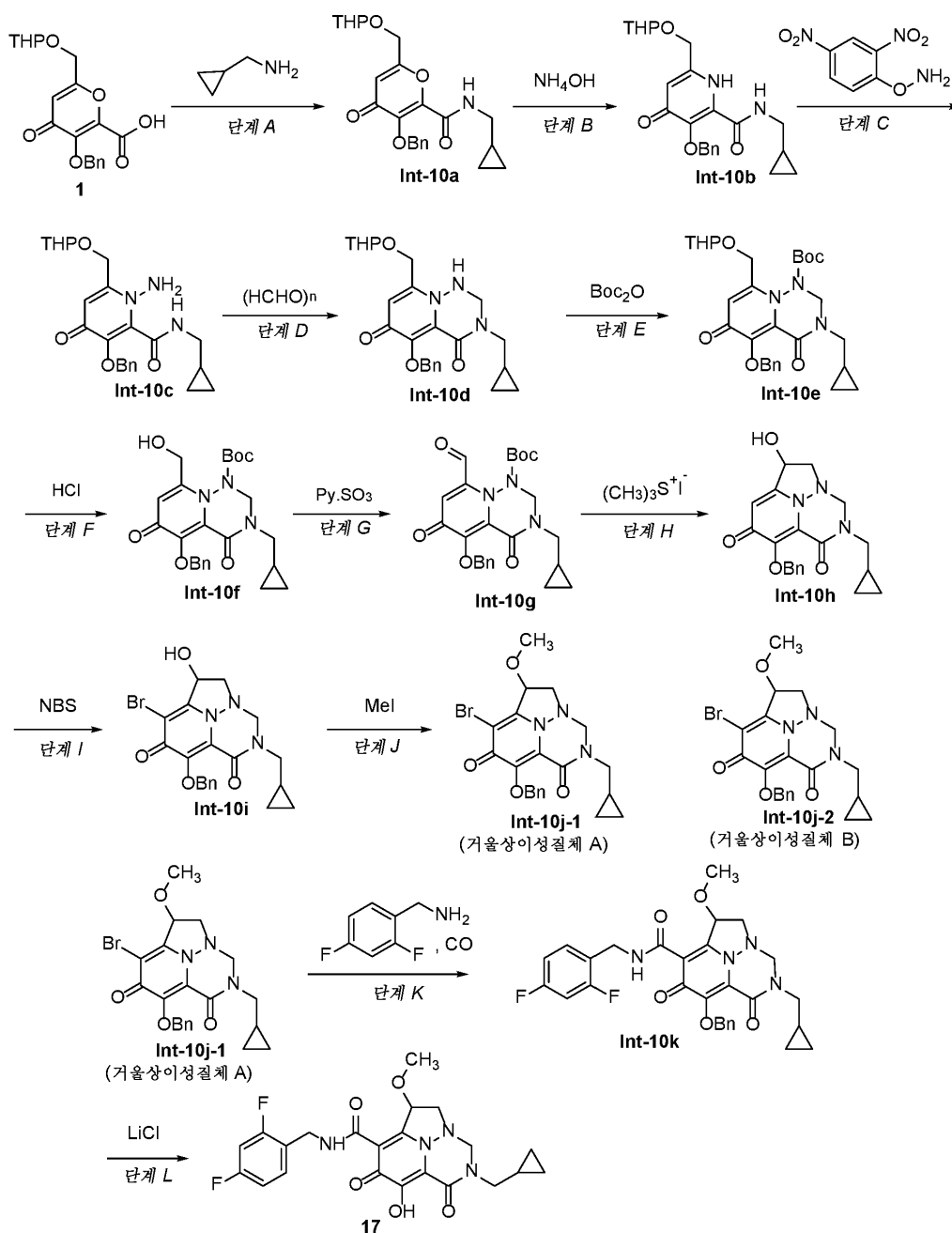
화합물 번호	¹ H NMR
10	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35-7.41 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.50-4.67 (m, 3H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.59-3.70 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 2H)
11	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35-7.41 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.50-4.70 (m, 3H), 3.90 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.59-3.67 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.16-3.18 (m, 2H)
12	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.33-7.36 (m, 2H), 7.11-7.12 (m, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1H), 4.48-4.66 (m, 3H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.55-3.62 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.11-3.13 (m, 2H)
13	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31-7.38 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 5.92 (d, <i>J</i> = 4.40 Hz, 1H), 4.49-4.73 (m, 3H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.60-3.68 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12-3.16 (m, 2H)
14	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34-7.38 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 2H), 5.94 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.58 (m, 3H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.56 Hz, 2H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 2H)
15	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.34-7.37 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 5.91 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.49-4.61 (m, 3H), 3.88 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3.52-3.75 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H)
16	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39-7.43 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 5.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.51-4.72 (m, 3H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.15-3.157(m, 2H)

[0490]

[0491]

실시예 10

[0492] 화합물 17의 제조



[0493]

[0494] 단계 A - 중간체 화합물 Int-10a의 합성

[0495] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 화합물 1 (15 g, 41.6 mmol)의 용액에 6-클로로-벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (34.6 g, 62.4 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (10.76 g, 83 mmol) 및 시클로프로필메탄아미드 (5.92 g, 83 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/ 에틸 아세테이트 =5:1)를 사용하여 정제하여 화합물 Int-10a를 수득하였다.

[0496] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.46 (m, 2H), 7.36-7.37 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.60 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 1.57-1.76 (m, 6H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.59-0.60 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 2H).

- [0497] 질량 계산치 $C_{23}H_{27}NO_6$: 413.2, 실측치 414.2 (M+H)⁺.
- [0498] 단계 B - 중간체 화합물 Int-10b의 합성
- [0499] 에탄올 (30 mL) 중 화합물 Int-10a (8 g, 19.35 mmol) 및 수산화암모늄 (28% 수성, 60 mL)의 용액을 22℃에서 20시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 화합물 Int-10b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0500] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31-7.32 (m, 2H), 7.21-7.22 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.42-4.59 (m, 3H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 6H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.28-0.37 (m, 2H), 0.09-0.10 (m, 2H).
- [0501] 질량 계산치 $C_{23}H_{28}N_2O_5$: 412.2, 실측치 413.2 (M+H)⁺.
- [0502] 단계 C - 중간체 화합물 Int-10c의 합성
- [0503] 교반을 포함하는 부분 중 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 Int-10b (3 g, 7.3 mmol) 및 K₂CO₃ (3.0 g, 21.8 mmol)에 25℃에서 0-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (2.2 g, 10.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 RP-HPLC (0.05% NH₄OH를 갖는 물/아세토니트릴)을 사용하여 정제하여 Int-10c를 수득하였다.
- [0504] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11-7.14 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.43-4.57 (m, 3H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 2.96-2.97 (m, 2H), 1.37-1.68 (m, 6H), 0.71-0.75 (m, 1H), 0.22-0.24 (m, 2H), 0.09-0.10 (m, 2H).
- [0505] 질량 계산치 $C_{23}H_{29}N_3O_5$: 427.2, 실측치 428.2 (M+H)⁺.
- [0506] 단계 D - 중간체 화합물 Int-10d의 합성
- [0507] 아세트산 (2 mL) 및 테트라히드로푸란 (40 mL) 중 Int-10c (4 g, 3.96 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (0.309 g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고, NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-10d를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0508] 질량 계산치 $C_{24}H_{29}N_3O_5$: 439.2, 실측치 440.2 (M+H)⁺.
- [0509] 단계 E - 중간체 화합물 Int-10e의 합성
- [0510] 디클로로메탄 (100 mL) 중 Int-10d (3.5 mg, 7.9 mmol), 트리에틸아민 (2.22 mL, 15.9 mmol) 및 디-t-부틸 디카르보네이트 (3.70 mL, 15.93 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (0.097 g, 0.796 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1에서 1: 2까지)를 사용하여 정제하여 Int-10e를 수득하였다.
- [0511] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.48 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 3H), 6.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.18-5.42 (m, 3H), 4.42-4.73 (m, 5H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.19-2.21 (m, 1H), 1.57-1.77 (m, 6H), 1.45 (s, 1H), 1.05-1.09 (m, 1H), 0.54-0.61 (m, 2H), 0.34-0.35 (m, 2H).
- [0512] 질량 계산치 $C_{26}H_{37}N_3O_7$: 539.3, 실측치 540.1 (M+H)⁺.
- [0513] 단계 F - 중간체 화합물 Int-10f의 합성
- [0514] 에틸 아세테이트 (30 mL) 중 Int-10e (3.2 g, 5.93 mmol)의 용액에 0℃에서 에틸 아세테이트 (4 M, 4 mL) 중 HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고,

생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 100: 2)를 사용하여 정제하여 Int-10f를 수득하였다.

[0515] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12-7.13 (m, 2H), 6.95-6.96 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.08 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 2H), 2.83-2.88 (m, 1H), 1.11 (s, 9H). 0.65-0.75 (m, 1H), 0.20-0.27 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H).

[0516] 질량 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$: 455.2, 실측치 456.2 (M+H) $^+$.

[0517] 단계 G - 중간체 화합물 Int-10g의 합성

[0518] 디클로로메탄 (50 mL) 중 Int-10f (2.2 g, 4.83 mmol), 디메틸술폭시드 (6.86 mL, 97 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (10.97 mL, 62.8 mmol)의 용액에 삼산화황 피리딘 착물 (9.22 g, 58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (150 mL)으로 희석하였다. 유기 상을 수성 HCl (1 N, 3 x 25 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-10g를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0519] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.10-5.23 (m, 2H), 4.36-4.49 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.26-0.30 (m, 2H), 0.10-0.16 (m, 2H).

[0520] 질량 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$: 453.2, 실측치 454.2 (M+H) $^+$.

[0521] 단계 H - 중간체 화합물 Int-10h의 합성

[0522] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (360 mg, 1.76 mmol)의 용액을 NaH (152 mg, 3.79 mmol)로 처리하고, 혼합물을 20℃에서 질소 분위기 하에 1.5시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중 Int-10g (200 mg, 0.441 mmol)의 용액을 혼합물에 20℃에서 적가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (2 mL)로 0℃에서 희석하고, 여과하였다. 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-10h를 수득하였다.

[0523] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.16-7.17 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 5.20 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.00-3.16 (m, 3H), 0.70-0.78 (m, 1H), 0.22-0.27 (m, 2H), 0.14-0.26 (m, 2H).

[0524] 질량 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: 367.2, 실측치 368.2 (M+H) $^+$.

[0525] 단계 I - 중간체 화합물 Int-10i의 합성

[0526] N-브로모숙신이미드 (145 mg, 0.817 mmol)를 아세트니트릴 (5 mL) 중 Int-10h (200 mg, 0.554 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 14: 1)를 사용하여 정제하여 Int-10i를 수득하였다.

[0527] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.56 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 3H), 5.51-5.54 (m, 1H), 5.31 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.76-4.76 (m, 1H), 4.44-4.46 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.57-0.61 (m, 2H), 0.35-0.38 (m, 2H).

[0528] 질량 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 445.1, 실측치 446.1 (M+H) $^+$.

[0529] 단계 J - 중간체 화합물 Int-10j-1(거울상이성질체 A) 및 Int-10j-2(거울상이성질체 B)의 합성

[0530] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 Int-10i (142 mg, 0.318 mmol)의 용액에 25℃에서 수소화나트륨 (25.5 mg, 0.636 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 2분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (90 mg, 0.636 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반되도록 한 다음, 물 (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 12: 1)를 사용하여 정제하여 Int-10j를 라세미체로서 수득하였다.

[0531] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 3H), 5.22-5.35 (m, 3H), 4.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 4H), 3.36-3.38 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.57-0.62 (m, 2H), 0.35-0.37 (m, 2H).

[0532] 질량 계산치 C₂₁H₂₂BrN₃O₄: 459.1, 실측치 460.0 (M+H)⁺.

[0533] 분해를 SFC (AD, 250 mm x 30 mm, 10 um, 80 mL/분에서, SC-CO₂/ 메탄올 60/40)에 의해 달성하여 Int-10j-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-10j-2 (거울상이성질체 B)를 수득하였다.

[0534] 단계 K - 중간체 화합물 Int-10k의 합성

[0535] 디메틸술폭시드 (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 화합물 Int-10j-1 (14 mg, 0.030 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (8.71 mg, 0.061 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.010 mL, 0.061 mmol)의 용액에 Pd(Ph₃P)₄ (3.51 mg, 3.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 90℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 HCl (1 N, 4 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-10k를 수득하였다.

[0536] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29-7.52 (m, 6H), 6.95-6.97 (m, 2H), 5.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.19-5.32 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 3H), 4.33-4.36 (m, 1H), 3.62-3.89 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 0.73-0.75 (m, 1H), 0.56-0.58 (m, 2H), 0.35-0.37 (m, 2H).

[0537] 질량 계산치 C₂₉H₂₈F₂N₄O₅: 550.2, 실측치 551.2 (M+H)⁺.

[0538] 단계 L - 화합물 17의 합성

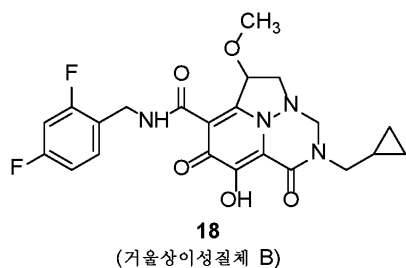
[0539] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 Int-10k (16 mg, 0.029 mmol) 및 염화리튬 (4.93 mg, 0.116 mmol)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 17을 수득하였다.

[0540] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.47 (m, 1H), 7.91-6.99 (m, 2H), 5.95 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 2H), 4.53-4.61 (m, 2H), 3.92 (d, J = 10.06 Hz, 1H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 1H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.59-0.60 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 2H).

[0541] 질량 계산치 C₂₂H₂₂F₂N₄O₅: 460.2, 실측치 461.2 (M+H)⁺.

[0542] 실시예 11

[0543] 화합물 18의 제조



[0544]

[0545] 화합물 18을 실시예 10에 기재된 방법론을 사용하여 Int-10j-2 (거울상이성질체 B)로부터 제조하였다.

[0546] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.47 (m, 1H), 7.91-6.99 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 5.60$ Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 2H), 4.54-4.61 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 10.10$ Hz, 1H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 1H), 1.12-1.14 (m, 1H), 0.59-0.60 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 2H).

[0547] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 460.2, 실측치 461.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0548] 본 발명의 하기 화합물을 실시예 10 및 11에 기재된 방법을 사용하고 적절한 반응물 및/또는 시약을 치환하여 제조하였다.

화합물	구조	입체화학	정확한 질량 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
19		거울상이성질체 A	계산치 477.1, 실측치 477.2
20		거울상이성질체 B	계산치 477.1, 실측치 477.2
21		거울상이성질체 B	계산치 477.1, 실측치 477.2

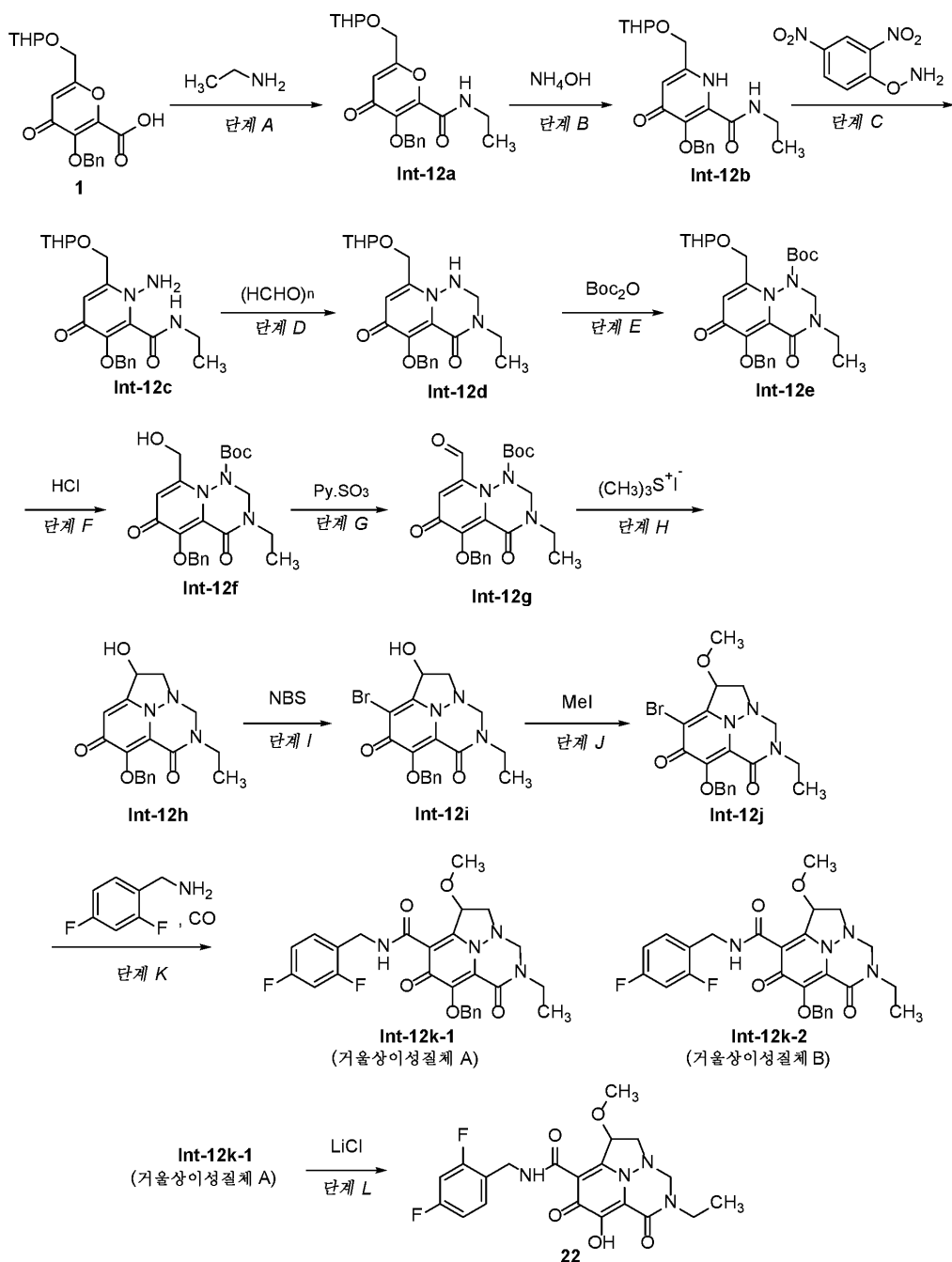
[0549]

화합물	^1H NMR
19	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.39 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.51-4.73 (m, 3H), 3.88-3.92 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 2H), 1.11-1.13 (m, 1H), 0.56-0.58 (m, 2H), 0.34-0.35 (m, 2H).
20	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.41 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 5.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.55-4.73 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19-3.22 (m, 2H), 1.11-1.13 (m, 1H), 0.59-0.60 (m, 2H), 0.36-0.37 (m, 2H).
21	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10-7.12 (m, 1H), 6.81-6.95 (m, 2H), 5.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18-4.27 (m, 3H), 3.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.82-2.86 (m, 2H), 0.78-0.79 (m, 1H), 0.23-0.25 (m, 2H), 0.10-0.15 (m, 2H).

[0550]

[0551] 실시예 12

[0552] 화합물 22의 제조



[0553]

[0554] 단계 A - 중간체 화합물 Int-12a의 합성

[0555]

N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 화합물 1 (25 g, 69.4 mmol), 에탄아민 히드로클로라이드 (11.31 g, 139 mmol) 및 6-클로로-벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피콜리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (61.6 g, 111 mmol)의 혼합물에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (36.3 mL, 208 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1.5: 1)를 사용하여 정제하여 Int-12a를 수득하였다.

[0556]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (brs, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.41-4.63 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 6H),

0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0557] 질량 계산치 $C_{21}H_{25}NO_6$: 387.2, 실측치 388.2 (M+H)⁺.

[0558] 단계 B - 중간체 화합물 Int-12b의 합성

[0559] 에탄올 (70 mL) 중 Int-12a (20 g, 46.5 mmol)의 용액에 수산화암모늄 (28% 수용, 17.89 mL, 465 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Int-12b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[0560] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.25-7.50 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.50-5.00 (m, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0561] 질량 계산치 $C_{21}H_{26}N_2O_5$: 386.2, 실측치 387.2 (M+H)⁺.

[0562] 단계 C - 중간체 화합물 Int-12c의 합성

[0563] N,N-디메틸포름아미드 (80 mL) 중 Int-12b (19 g, 41.8 mmol)의 용액에 0℃에서 K₂CO₃ (11.55 g, 84 mmol) 및 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (12.48 g, 62.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 33% 내지 100% 중 에틸 아세테이트에 이어서 에틸 아세테이트 중 MeOH: 0에서 15%까지)를 사용하여 정제하여 Int-12c를 수득하였다.

[0564] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.25-7.55 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.50-4.80 (m, 3H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 1.55-2.02 (m, 6H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0565] 질량 계산치 $C_{21}H_{27}N_3O_5$: 401.2, 실측치 402.1 (M+H)⁺.

[0566] 단계 D - 중간체 화합물 Int-12d의 합성

[0567] THF (40 mL) 및 AcOH (4.00 mL) 중 Int-12c (11 g, 20.90 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (1.556 mL, 20.90 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 포화 수용 NaHCO₃ (2*50 mL)로 처리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 25% 내지 80% 중 석유 에테르)를 사용하여 정제하여 Int-12d를 수득하였다.

[0568] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.47-7.49 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.75-4.78 (m, 2H), 4.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.77- 3.90 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.49-3.56 (m, 3H), 1.60-1.78 (m, 6H), 1.19-1.26 (m, 3H).

[0569] 질량 계산치 $C_{22}H_{27}N_3O_5$: 413.2, 실측치 414.2 (M+H)⁺.

[0570] 단계 E - 중간체 화합물 Int-12e의 합성

[0571] 디클로로메탄 (40 mL) 중 Int-12d (8.14 g, 17.72 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (8.14 mL, 35.4 mmol), 트리에틸아민 (5.38 g, 53.2 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.216 g, 1.772 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 25% 내지 50% 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-12e를 수득하였다.

[0572] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 6.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.32-4.50 (m, 2H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 1.52-2.05 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

- [0573] 질량 계산치 $C_{27}H_{35}N_3O_7$: 513.2, 실측치 514.3 (M+H)⁺.
- [0574] 단계 F - 중간체 화합물 Int-12f의 합성
- [0575] 에틸 아세테이트 (50 mL) 중 Int-12e (6 g, 11.68 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (4 M, 3 mL) 중 HCl의 용액을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: MeOH = 100: 2)를 사용하여 정제하여 Int-12f를 수득하였다.
- [0576] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.45-7.50 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.10-5.30 (m, 2H), 4.37-4.60 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
- [0577] 단계 G - 중간체 화합물 Int-12g의 합성
- [0578] 디클로로메탄 (100 mL) 중 Int-12f (4.4 g, 10.25 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (23.26 mL, 133 mmol), DMSO (14.54 mL, 205 mmol) 및 피리딘-삼산화황 착물 (19.55 g, 123 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 수성 HCl (0.5 M, 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-12g를 수득하였다.
- [0579] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.80 (s, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 4.80-5.50 (m, 4H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
- [0580] 질량 계산치 $C_{22}H_{25}N_3O_6$: 427.2, 실측치 428.1 (M+H)⁺.
- [0581] 단계 H - 중간체 화합물 Int-12h의 합성
- [0582] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (344 mg, 1.684 mmol)의 용액에 NaH (135 mg, 3.37 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (12.00 mL) 중 Int-12g (200 mg, 0.421 mmol)의 용액으로 처리하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 처리하고, 여과하였다. 여과물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-12h를 수득하였다.
- [0583] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.51-7.52 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.55-5.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.62-3.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41-3.43 (m, 1H), 1.24-1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
- [0584] 질량 계산치 $C_{18}H_{19}N_3O_4$: 341.1, 실측치 341.9 (M+H)⁺.
- [0585] 단계 I - 중간체 화합물 Int-12i의 합성
- [0586] 아세토니트릴 (8 mL) 중 Int-12h (60 mg, 0.176 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (37.5 mg, 0.211 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반되도록 하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-12i를 수득하였다.
- [0587] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52-7.53 (m, 2H), 7.31-7.32 (m, 3H), 5.49-7.52 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58-3.61 (m, 3H), 3.35-3.39 (m, 1H), 1.23 (t, J = 14 Hz, 3H);
- [0588] 질량 계산치 $C_{18}H_{18}BrN_3O_4$: 419.0, 421.0, 실측치 420.0, 422.0 (M+H)⁺.
- [0589] 단계 J - 중간체 화합물 Int-12j의 합성
- [0590] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 Int-12i (50 mg, 0.119 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (2.86 mg, 0.119 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반되도록 하고, 아이오도메탄 (16.89 mg, 0.119 mmol)으로 처리하고, 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 정제용 TLC (100% 에틸 아세

테이트)를 사용하여 정제하여 Int-12j를 수득하였다.

[0591] 질량 계산치 $C_{19}H_{20}BrN_3O_4$: 433.1, 435.1, 실측치 434.1, 436.1 (M+H)⁺.

[0592] 단계 K - 중간체 화합물 Int-12k-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-12k-2 (거울상이성질체 B)의 합성

[0593] 메탄올 (3 mL) 및 디메틸술폭시드 (1 mL) 중 Int-12j (40 mg, 0.092 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (11.60 mg, 0.010 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (26.4 mg, 0.184 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (11.90 mg, 0.092 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 90℃에서 40분 동안 교반되게 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 HCl (1N, 4 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-12k를 라세미체로서 수득하였다.

[0594] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.56 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 4H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 8, 8 Hz, 2H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.58-3.59 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.39-3.41 (m, 1H), 2.88-2.90 (m, 1H), 1.23 (t, J = 14 Hz, 3H);

[0595] 질량 계산치 $C_{27}H_{26}F_2N_4O_5$: 524.2, 실측치 525.2 (M+H)⁺.

[0596] 거울상이성질체로의 분해를 SFC (AD, 250 mm x 30 mm, 10 μm, 80 mL/분에서, SC-CO₂/ 메탄올 55/45)에 의해 달성하여 Int-12k-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-12k-2 (거울상이성질체 B)를 수득하였다.

[0597] 단계 L - 화합물 22의 합성

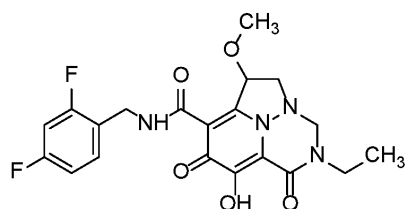
[0598] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 용액 Int-12k-1 (거울상이성질체 A) (15 mg, 0.028 mmol)에 염화리튬 (12.12 mg, 0.286 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 30분 동안 교반되도록 하고, 실온으로 냉각시키고, 정제용 RP-HPLC를 사용하여 직접 정제하여 화합물 22를 수득하였다.

[0599] ¹H NMR 0346110-0182-1: (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.93-5.94 (m, 1H), 4.82-4.83 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 8, 8 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61-3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 1H), 1.25 (t, J = 14.0 Hz, 3H);

[0600] 질량 계산치 $C_{20}H_{20}F_2N_4O_5$: 434.1, 실측치 435.2 (M+H)⁺.

[0601] 실시예 13

[0602] 화합물 23의 제조



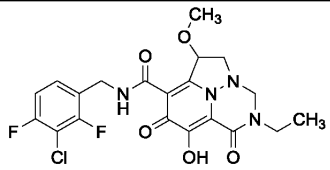
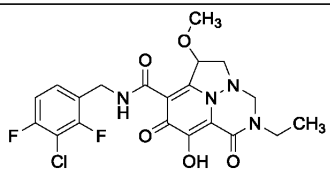
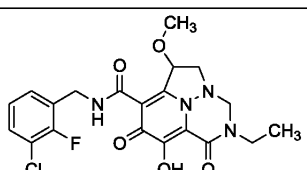
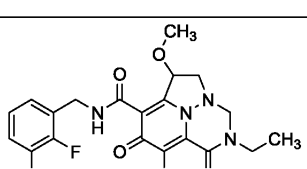
23
(거울상이성질체 B)

[0603]

[0604] 화합물 23을 실시예 12에 기재된 방법을 사용하여 Int-12k-2 (거울상이성질체 B)로부터 제조하였다.

[0605] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.93-5.95 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61-3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 1H), 1.25 (t, J = 14.0 Hz, 3H); 질량 계산치 $C_{20}H_{20}F_2N_4O_5$: 434.1, 실측치 435.2 (M+H)⁺.

[0606] 본 발명의 하기 화합물을 실시예 12 및 13에 기재된 방법을 사용하고 적절한 반응물 및/또는 시약을 치환하여 제조하였다.

화합물	구조	입체화학	정확한 질량 [M+H] ⁺
24		거울상이성질체 A ^a	계산치 469.1, 실측치 469.1
25		거울상이성질체 B ^a	계산치 469.1, 실측치 469.1
26		거울상이성질체 A ^b	계산치 451.1, 실측치 451.1
27		거울상이성질체 B ^b	계산치 451.1, 실측치 451.1

[0607]

[0608] ^a SFC (AD, 250mmx30mm, 10 μm, 80mL/분에서 SC-CO₂/ 에탄올+0.1% NH₄OH 65: 35)

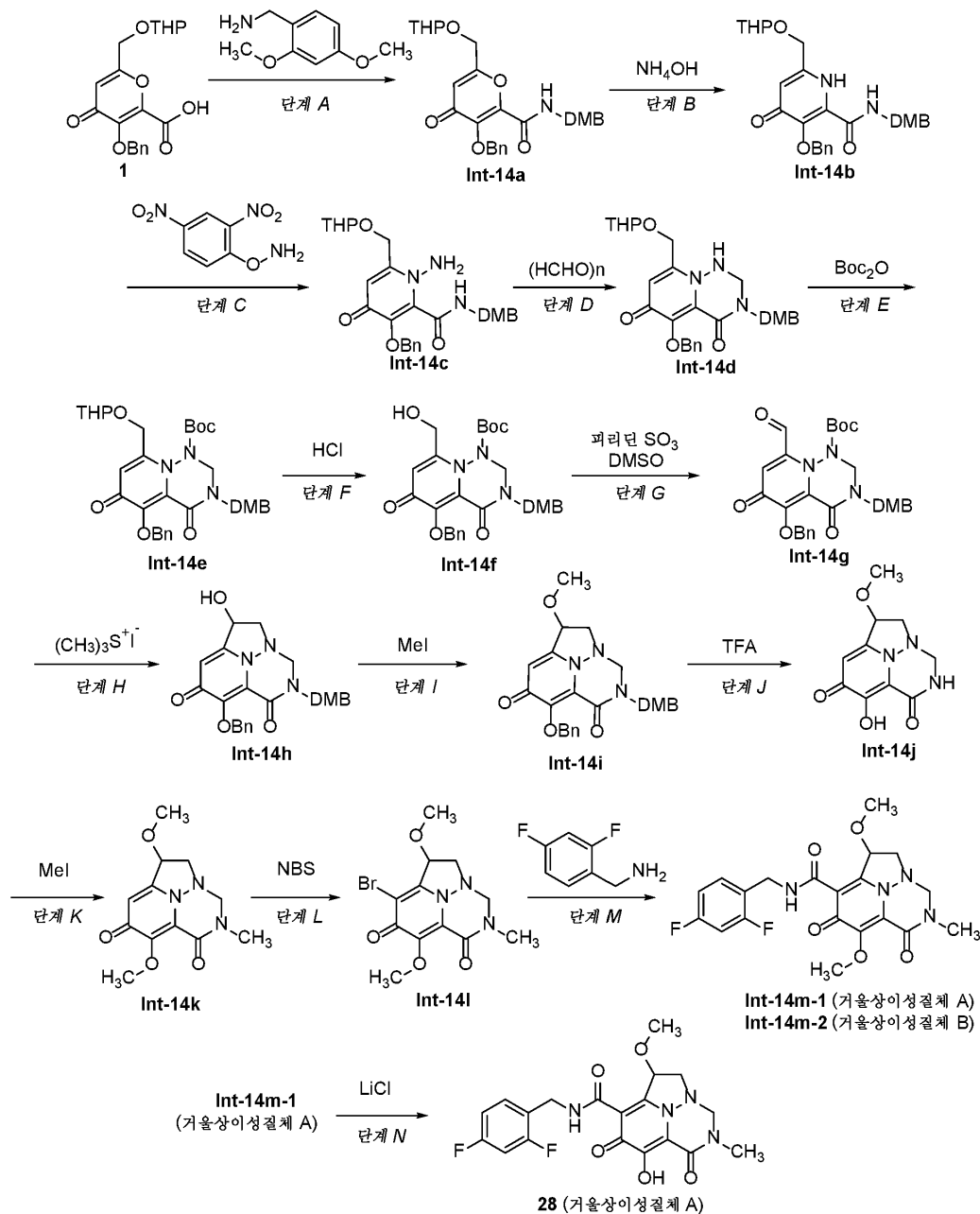
[0609] ^b SFC (OJ, 250 mm x 30 mm, 10 μm, 80 mL/분에서 SC-CO₂/ 에탄올 65:35)

화합물	¹ H NMR
24	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32-7.42 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.22 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 5.09 Hz, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 10.17 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.96 Hz, 1H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.04 Hz, 3H).
25	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30-7.43 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.41 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 5.48 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 10.17 Hz, 1H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> = 10.17 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.96 Hz, 1H), 3.54-3.71 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 5.67, 10.76 Hz, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.04 Hz, 3H).
26	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31-7.38 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 1H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.44-4.47 (m, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 10.00 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.96 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.04 Hz, 3H)
27	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31-7.38 (m, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.11 Hz, 1H), 5.91 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 1H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.44-4.47 (m, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 10.00 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.96 Hz, 1H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 1H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.04 Hz, 3H)

[0610]

[0611] 실시예 14

[0612] 화합물 28의 제조



[0613]

[0614] 단계 A - 중간체 화합물 Int-14a의 합성

[0615] N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 화합물 1 (53.75 g, 149.21 mmol), (2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (49.88 g, 298.42 mmol), HOAT (26.40 g, 193.9 mmol) 및 HATU (73.75 g, 193.93 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (57.83 g, 447.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 1:1.5)를 사용하여 정제하여 Int-14a를 수득하였다.

[0616] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11-7.33 (m, 5H), 6.42-6.62 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.33-4.56 (m, 4H), 3.64-3.87 (m, 7H), 3.50 (dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 5.1, 10.4 Hz, 6H).

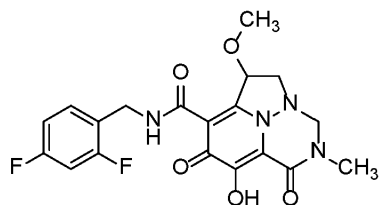
[0617] 질량 계산치 C₂₈H₃₁NO₈: 509.2, 실측치 510.2. (M+H)⁺.

- [0618] 단계 B - 중간체 화합물 Int-14b의 합성
- [0619] 에탄올 (30 mL) 중 Int-14a (30.1 g, 59.08 mmol) 및 수산화암모늄 (28% 수용, 40 mL)의 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Int-14b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0620] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07-7.29 (m, 5H), 6.39-6.60 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.57-4.72 (m, 3H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.70-3.94 (m, 7H), 3.38-3.59 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).
- [0621] 질량 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: 508.2, 실측치 509.2. (M+H) $^+$.
- [0622] 단계 C - 중간체 화합물 Int-14c의 합성
- [0623] 20℃에서 교반하면서 N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 Int-14b (30.1 g, 47.34 mmol) 및 K_2CO_3 (13.09 g, 94.8 mmol)의 용액에 0-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (14.15 g, 70.95 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 RP-HPLC (0.05% NH_4OH 를 갖는 물/ 아세토니트릴)를 사용하여 정제하여 Int-14c를 수득하였다.
- [0624] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17-7.35 (m, 5H), 6.58-6.66 (m, 1H), 6.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 5.00-5.14 (m, 2H), 4.55-4.81 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.63-3.94 (m, 7H), 3.54 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.50-1.85 (m, 6H).
- [0625] 질량 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$: 523.2, 실측치 524.2. (M+H) $^+$.
- [0626] 단계 D - 중간체 화합물 Int-14d의 합성
- [0627] 파라포름알데히드 (0.614 g, 20.53 mmol)를 테트라히드로푸란 (50 mL) 및 아세트산 (10.75 mL) 중 Int-14c (10.75 g, 20.53 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Int-14d를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0628] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18-7.34 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 5.12-5.21 (m, 2H), 4.53-4.73 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 7H), 3.41-3.58 (m, 2H), 1.52-1.74 (m, 6H).
- [0629] 질량 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$: 535.2, 실측치 536.2. (M+H) $^+$.
- [0630] 단계 E - 중간체 화합물 Int-14e의 합성
- [0631] 디클로로메탄 (50 mL) 중 Int-14d (6.02 g, 11.2 mmol), 트리에틸아민 (4.69 mL, 33.71 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (5.220 mL, 22.49 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (0.137 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1에서 1:2까지)를 사용하여 정제하여 Int-14e를 수득하였다.
- [0632] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07-7.48 (m, 6H), 6.42-6.69 (m, 3H), 5.11-5.35 (m, 3H), 4.60-4.75 (m, 3H), 4.35-4.53 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 6H), 3.37-3.64 (m, 3H), 1.54-1.92 (m, 6H), 1.07-1.49 (m, 9H).
- [0633] 질량 계산치 $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$: 635.3, 실측치 636.2. (M+H) $^+$.
- [0634] 단계 F - 중간체 화합물 Int-14f의 합성
- [0635] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 Int-14e (4.95 g, 9.10 mmol)의 용액에 0℃에서 에틸 아세테이트 중 HCl (4 M, 4.14 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 100: 2)를 사용하여 정제하여 Int-14f를 수득하였다.

- [0636] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.99-7.26 (m, 6H), 6.45-6.62 (m, 3H), 6.15-6.31 (m, 2H), 4.66-4.79 (m, 4H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.74 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.06-1.56 (m, 9H).
- [0637] 질량 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$: 551.2, 실측치 552.1. ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0638] 단계 G - 중간체 화합물 Int-14g의 합성
- [0639] 디클로로메탄 (50 mL) 중 Int-14f (2.75 g, 4.99 mmol), 디메틸술폭시드 (7.09 mL, 99.7 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (11.33 mL, 64.8 mmol)의 용액에 삼산화황 피리딘 착물 (9.53 g, 59.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 수성 HCl (1 N, 15 mL)로 희석하고, 수성 HCl (1 N, 3 x 20 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-14g를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0640] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.19-7.32 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.30-6.51 (m, 3H), 5.48 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.83-4.90 (m, 1H), 4.55 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 9.8 Hz, 6H), 1.29 (s, 9H).
- [0641] 질량 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$: 549.2, 실측치 550.1. ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0642] 단계 H - 중간체 화합물 Int-14h의 합성
- [0643] N,N-디메틸포름아미드 (26 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (1093 mg, 5.33 mmol)의 용액에 NaH (215 mg, 5.33 mmol)를 질소 분위기 하에 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 Int-14g (2330 mg, 5.33 mmol)의 용액을 혼합물에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (2 mL)로 0℃에서 희석하고, 여과하였다. 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-14h를 수득하였다.
- [0644] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.37 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.55 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 1H).
- [0645] 질량 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$: 463.2, 실측치 464.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0646] 단계 I - 중간체 화합물 Int-14i의 합성
- [0647] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 Int-14h (600 mg, 1.294 mmol) 및 수소화나트륨 (156 mg, 6.48 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (1102 mg, 7.76 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)를 사용하여 정제하여 Int-14i를 수득하였다.
- [0648] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.41-6.58 (m, 2H), 5.03-5.13 (m, 1H), 4.88-4.91 (m, 2H), 4.55-4.69 (m, 3H), 4.40 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.54-4.00 (m, 9H), 3.43 (s, 3H).
- [0649] 질량 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$: 477.2, 실측치 478.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0650] 단계 J - 중간체 화합물 Int-14j의 합성
- [0651] 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 Int-14i (200 mg, 0.498 mmol)의 혼합물을 110℃에서 마이크로웨이브 조사 하에 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)를 사용하여 정제하여 Int-14j를 수득하였다.
- [0652] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.28 (s, 1H), 4.37-4.63 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

- [0653] 질량 계산치 $C_{11}H_{13}N_3O_4$: 251.1, 실측치 252.2 (M+H)⁺.
- [0654] 단계 K - 중간체 화합물 Int-14k의 합성
- [0655] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 Int-14j (60 mg, 0.238 mmol) 및 K_2CO_3 (66.0 mg, 0.478 mmol)의 용액에 MeI (0.044 mL, 0.716 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-14k를 수득하였다.
- [0656] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.40-5.55 (m, 1H), 4.73-4.90 (m, 3H), 4.12-4.30 (m, 3H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 3H).
- [0657] 질량 계산치 $C_{12}H_{15}N_3O_4$: 265.1, 실측치 266.2 (M+H)⁺.
- [0658] 단계 L - 중간체 화합물 Int-14l의 합성
- [0659] 아세토니트릴 (3 mL) 중 Int-14k (40 mg, 0.159 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (42.5 mg, 0.239 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 직접 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)를 사용하여 정제하여 Int-14l을 수득하였다.
- [0660] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5.30 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.31-3.34 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).
- [0661] 질량 계산치 $C_{12}H_{14}BrN_3O_4$: 343.0, 345.0, 실측치 344.1, 346.1 (M+H)⁺.
- [0662] 단계 M - 중간체 화합물 Int-14m-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-14m-2 (거울상이성질체 B)의 합성
- [0663] 디메틸술폭시드 (1 mL) 및 메탄올 (3 mL) 중 Int-14l (30 mg, 0.087 mmol), (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (37.42 mg, 0.261 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.076 mL, 0.436 mmol)의 용액에 $Pd(Ph_3P)_4$ (50.4 mg, 0.0435 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 90℃에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-14m을 라세미체로서 수득하였다.
- [0664] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.40-7.50 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.58-4.70 (m, 2H), 4.40 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 4H), 2.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H).
- [0665] 질량 계산치 $C_{20}H_{20}F_2N_4O_5$: 434.1, 실측치 435.2 (M+H)⁺.
- [0666] 거울상이성질체로의 분해를 SFC (AD, 250 mm x 30 mm, 10 μ m, 80 mL/분에서 $SC-CO_2/i-PrOH$ = 60/40)에 의해 달성하여 Int-14m-1 (거울상이성질체 A) 및 Int-14m-2 (거울상이성질체 B)를 수득하였다.
- [0667] 단계 N - 화합물 28의 합성
- [0668] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 Int-14m-1 (3.0 mg, 6.9 μ mol) 및 염화리튬 (2.9 mg, 0.069 mmol)의 용액을 80℃에서 5시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 28을 수득하였다.
- [0669] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.61 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.37-3.56 (m, 3H), 3.04-3.24 (m, 3H).
- [0670] 질량 계산치 $C_{19}H_{18}F_2N_4O_5$: 420.1, 실측치 421.2 (M+H)⁺.
- [0671] 실시예 15

[0672] 화합물 29의 제조



29 (거울상이성질체 B)

[0673]

[0674]

화합물 29를 실시예 14에 기재된 방법을 사용하여 Int-14m-2 (거울상이성질체 B)로부터 제조하였다.

[0675]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (dd, J = 7.6, 14.7 Hz, 1H), 6.85-7.01 (m, 2H), 5.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53-4.67 (m, 2H), 4.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.39-3.57 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 3H).

[0676]

질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 420.1, 실측치 $421.2 (\text{M}+\text{H})^+$.

[0677]

본 발명의 하기 화합물을 실시예 14 및 15에 기재된 방법을 사용하고 적절한 반응물 및/또는 시약을 치환하여 제조하였다.

화합물	구조	입체화학	정확한 질량 $[\text{M}+\text{H}]^+$
30		거울상이성질체 A^a	계산치 437.1, 실측치 437.2
31		거울상이성질체 B^a	계산치 437.1, 실측치 437.2
32		거울상이성질체 A^b	계산치 437.1, 실측치 437.2
33		거울상이성질체 B^b	계산치 437.1, 실측치 437.2

[0678]

[0679]

^a SFC (OJ, 250 mm x 30 mm, 10 μm , 80 mL/분에서 SC-CO_2 /에탄올 = 65/35)

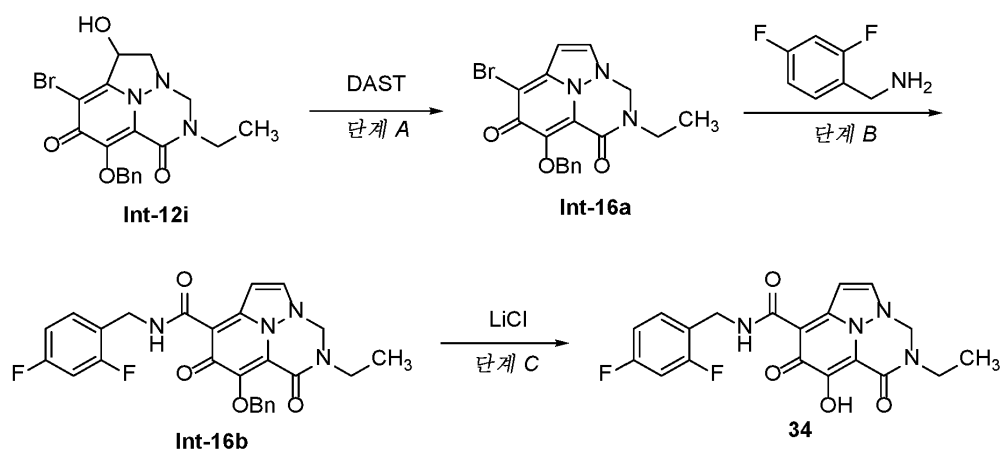
[0680] ^b SFC (AS, 250 mm x 30 mm, 50 μm, 40 mL/분에서 SC-CO₂/에탄올 = 60/40)

화합물	¹ H NMR
30	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31-7.38 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.75-4.77 (m, 3H), 4.43-4.69 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H).
31	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.31-7.38 (m, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.75-4.77 (m, 3H), 4.43-4.69 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H).
32	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44-7.46 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 5.92 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.75-4.78 (m, 1H), 4.43-4.57 (m, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.45-3.51 (m, 5H), 3.15 (s, 3H).
33	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44-7.46 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 5.92 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.75-4.78 (m, 1H), 4.43-4.61 (m, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.45-3.51 (m, 5H), 3.15 (s, 3H).

[0681]

[0682] 실시예 16

[0683] 화합물 34의 제조



[0684]

[0685] 단계 A - 중간체 화합물 Int-16a의 합성

[0686] 디클로로메탄 (5 mL) 중 Int-12i (50 mg, 0.119 mmol) 및 디에틸아미노설포 트리플루오라이드 (DAST) (19.2 mg, 0.12 mmol)의 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기부를 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 10: 1)를 사용하여 정제하여 Int-16a를 수득하였다.

[0687] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (brs, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 6.59-6.68 (m, 1H), 5.51 (brs, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0688] 질량 계산치 C₁₈H₁₆BrN₃O₃: 401.0, 403.0, 실측치 402.1, 404.1 (M+H)⁺.

[0689] 단계 B - 중간체 화합물 Int-16b의 합성

[0690] Int-16a (40 mg, 0.28 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.081 mL, 0.49 mmol), (옥시디-2,1-페닐렌)비스(디페닐포스핀) (DPEphos) (15.1 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 디메틸술폭시드 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20

℃에서 5분 동안 교반되도록 한 다음, 첨가한 Pd(OAc)₂ (4.2 mg, 0.02 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 90℃에서 일산화탄소 (1 atm) 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl (1 N, 3 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 9: 1)를 사용하여 정제하여 Int-16b를 수득하였다.

[0691] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (brs, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.18-7.53 (m, 5H), 6.92 (brs, 2H), 6.41-6.61 (m, 1H), 5.40-5.62 (m, 2H), 5.15-5.40 (m, 2H), 4.61 (brs, 2H), 3.65 (brs, 1H), 3.44 (brs, 1H), 1.26 (brs, 3H).

[0692] 질량 계산치 C₂₆H₂₂F₂N₄O₄: 492.2 실측치, 493.3 (M+H)⁺.

[0693] 단계 C - 화합물 34의 합성

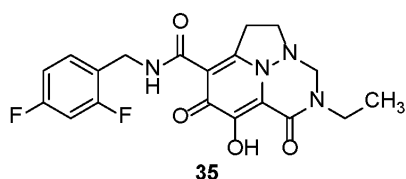
[0694] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 염화리튬 (8.1 mg, 0.19 mmol) 및 Int-16b (18.7 mg, 0.04 mmol)의 용액을 80℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 34를 수득하였다.

[0695] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84-8.05 (m, 1H), 7.43 (brs, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 5.62-5.74 (m, 1H), 4.85-4.89 (m, 2H), 4.65 (brs, 2H), 3.69-3.85 (m, 2H), 1.30 (d, J = 11.7 Hz, 3H).

[0696] 질량 계산치 C₁₉H₁₆F₂N₄O₄: 402.1, 실측치 403.2 (M+H)⁺.

[0697] 실시예 17

[0698] 화합물 35의 제조



[0699]

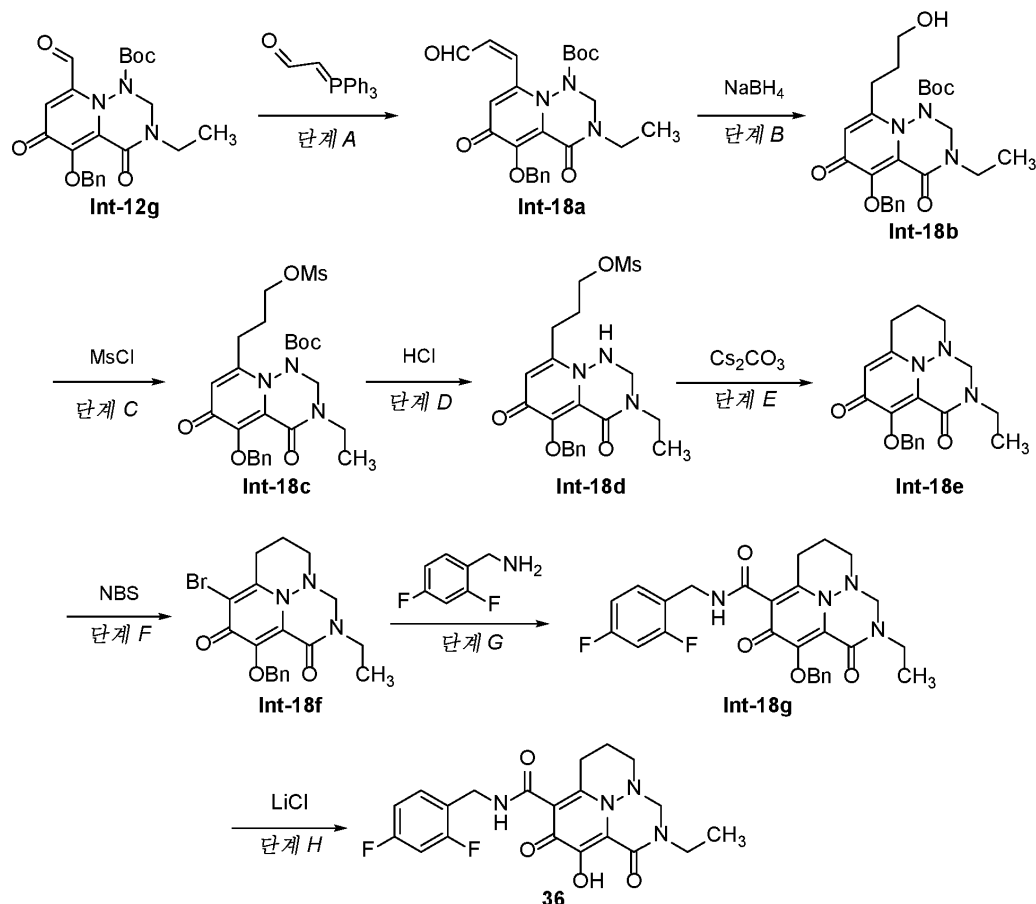
[0700] 메탄올 (10 mL) 중 화합물 34 (30 mg, 0.061 mmol) 및 Pd/C (5 mg)의 혼합물을 수소 (1 atm) 하에 20℃에서 13시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 35를 수득하였다.

[0701] ¹H NMR (400 MHz, 디메틸설폭시드-d₆) δ 10.77-10.80 (m, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 4.46-4.48 (m, 4H), 3.45-3.90 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 3H).

[0702] 질량 계산치 C₁₉H₁₈F₂N₄O₄: 404.1, 실측치 405.2 (M+H)⁺.

[0703] 실시예 18

[0704] 화합물 36의 제조



[0705]

[0706] 단계 A - 중간체 화합물 Int-18a의 합성

[0707] 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 2-(트리페닐포스포라닐리덴)아세트알데히드 (256 mg, 0.842 mmol)의 용액에 질소 하에 10℃에서 Int-12g (300 mg, 0.702 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-18a를 수득하였다.

[0708] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.95-9.97 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 5.14-5.17 (m, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.08-1.14 (m, 3H).

[0709] 질량 계산치 C₂₄H₂₇N₃O₆: 453.2, 실측치 454.1 (M+H)⁺.

[0710] 단계 B - 중간체 화합물 Int-18b의 합성

[0711] 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 Int-18a (200 mg, 0.442 mmol)의 용액에 NaBH₄ (50.06 mg, 1.324 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (15 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 10:1)를 사용하여 정제하여 Int-18b를 수득하였다.

[0712] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.47 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.17-5.34 (m, 3H), 4.79-4.82 (m, 1H), 3.62-3.63 (m, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.20-1.24 (m, 3H).

- [0713] 질량 계산치 $C_{24}H_{31}N_3O_6$: 457.2, 실측치 458.1 (M+H)⁺.
- [0714] 단계 C - 중간체 화합물 Int-18c의 합성
- [0715] 디클로로메탄 (4 mL) 중 Int-18b (100 mg, 0.218 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (66.4 mg, 0.656 mmol)에 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (50.08 mg, 0.438 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 Int-18c를 수득하였다.
- [0716] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.55 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.29-5.31 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 1H), 3.06-3.07 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.46-2.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.12-1.37 (m, 3H).
- [0717] 질량 계산치 $C_{25}H_{33}N_3O_8S$: 535.2, 실측치 536.2 (M+H)⁺.
- [0718] 단계 D - 중간체 화합물 Int-18d의 합성
- [0719] 메탄올 중 1% HCl (5 mL) 중 Int-18c (100 mg, 0.185 mmol)의 용액을 55℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Int-18d를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0720] 질량 계산치 $C_{20}H_{25}N_3O_6S$: 435.1, 실측치 436.1 (M+H)⁺.
- [0721] 단계 E - 중간체 화합물 Int-18e의 합성
- [0722] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 Int-18d (80 mg, 0.185 mmol)의 용액에 탄산세슘 (297.5 mg, 0.920 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 4시간 동안 교반되도록 한 다음, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-18e를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0723] 1H NMR 0356873-0093-1a: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.40 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.36-4.50 (m, 3H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.15-3.19 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 3H).
- [0724] 질량 계산치 $C_{19}H_{21}N_3O_3$: 339.2, 실측치 339.9 (M+H)⁺.
- [0725] 단계 F - 중간체 화합물 Int-18f의 합성
- [0726] 아세토니트릴 (3 mL) 중 Int-18e (40 mg, 0.117 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (105 mg, 0.589 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-18f를 수득하였다.
- [0727] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.50 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.52-3.54 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 2H), 1.19-1.22 (m, 3H).
- [0728] 질량 계산치 $C_{19}H_{20}BrN_3O_3$: 417.1, 419.1, 실측치 418.1, 420.1 (M+H)⁺.
- [0729] 단계 G - 중간체 화합물 Int-18g의 합성
- [0730] 디메틸술폰시드 (1 mL) 및 메탄올 (4 mL) 중 Int-18f (33 mg, 0.079 mmol)의 용액에 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (22.4 mg, 0.16 mmol), DIPEA (0.3 mL) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반되도록 하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 부를 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올 = 14: 1)를 사용하여 정제하여 Int-18g를 수득하였다.
- [0731] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.49 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.60

(s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 2H), 3.15-3.17 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 1.10-1.14 (m, 3H).

[0732] 질량 계산치 $C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$: 508.2, 실측치 509.3 (M+H)⁺.

[0733] 단계 H - 화합물 36의 합성

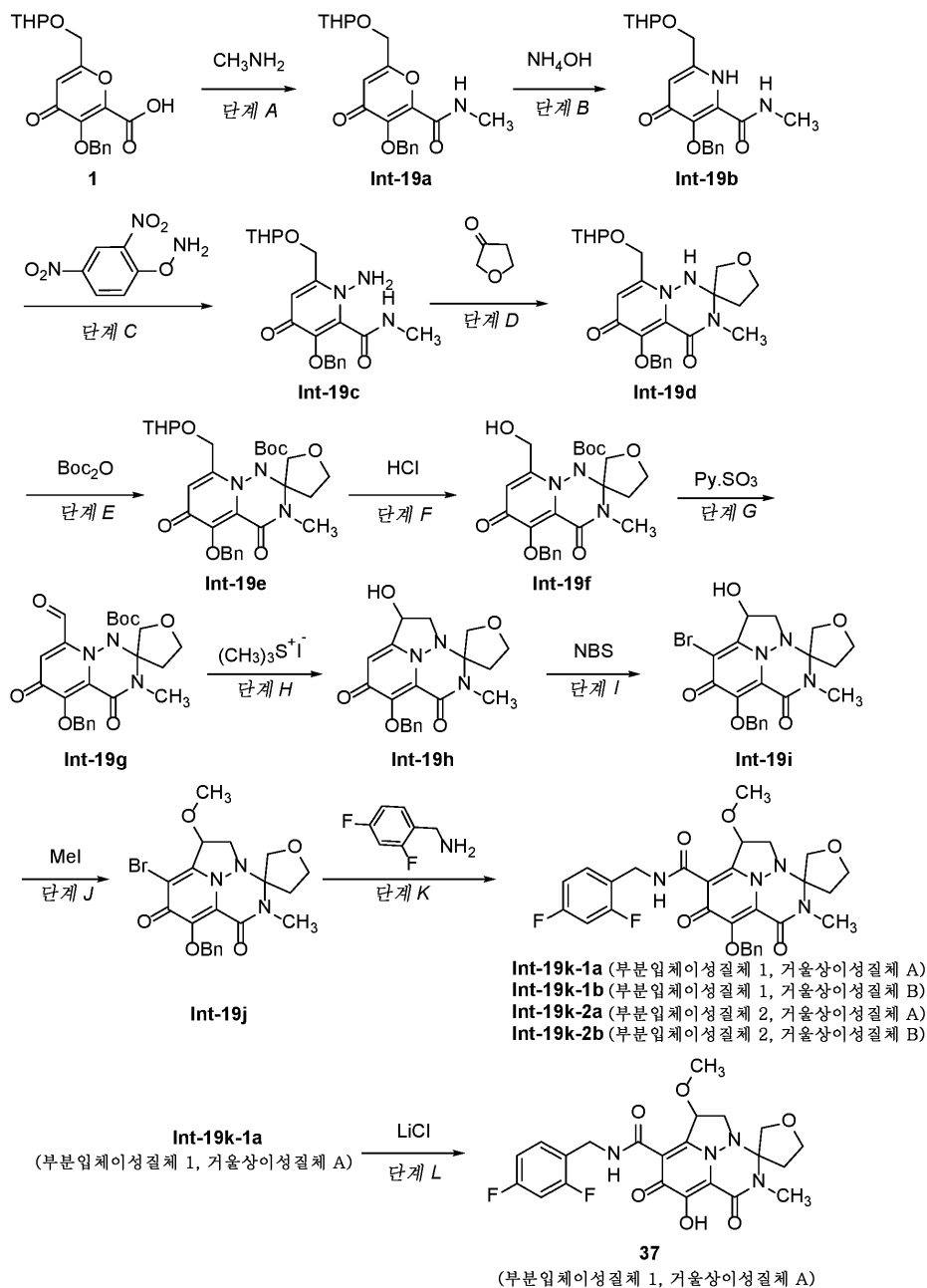
[0734] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 Int-18g (13.2 mg, 0.026 mmol)의 용액에 LiCl (11.04 mg, 0.259 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 30분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 36을 수득하였다.

[0735] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.56 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.22-1.25 (m, 3H).

[0736] 질량 계산치 $C_{20}H_{20}F_2N_4O_4$: 418.1, 실측치 419.0 (M+H)⁺.

[0737] 실시예 19

[0738] 화합물 37의 제조



[0739]

[0740] 단계 A - 중간체 화합물 Int-19a의 합성

[0741] N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 화합물 1 (10 g, 27.8 mmol), 6-클로로-벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (24.63 g, 44.4 mmol) 및 메탄아민 히드로클로라이드 (3.75 g, 55.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (14.54 mL, 83 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 물 (500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 에틸 아세테이트: 0에서 50%까지)를 사용하여 정제하여 Int-19a를 수득하였다.

[0742] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (brs, 1H), 7.39-7.41 (m, 5H), 6.61(s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.62 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.56-3.04 (m, 6H).

- [0743] 질량 계산치 $C_{20}H_{23}NO_6$: 373.2, 실측치 374.2 (M+H)⁺.
- [0744] 단계 B - 중간체 화합물 Int-19b의 합성
- [0745] 에탄올 (100 mL) 중 Int-19a (9.85 g, 20.06 mmol) 및 수산화암모늄 (28% 수용액, 170 mL)의 용액을 20℃에서 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Int-19b를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0746] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (brs, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H), 6.40(s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.68-4.69(m, 1H), 4.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.99-4.00 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.59-1.88 (m, 6H).
- [0747] 질량 계산치 $C_{20}H_{24}N_2O_5$: 372.2, 실측치 373.1 (M+H)⁺.
- [0748] 단계 C - 중간체 화합물 Int-19c의 합성
- [0749] N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 Int-19b (9.35 g, 20.09 mmol) 및 K₂CO₃ (3.78 g, 20.09 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 0-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (8.00 g, 40.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 24 시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 RP-HPLC (0.05% NH₄OH를 갖는 물/ 아세트 니트릴)를 사용하여 정제하여 Int-19c를 수득하였다.
- [0750] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28-7.41 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.85-4.86 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.57-1.58 (m, 6H).
- [0751] 질량 계산치 $C_{20}H_{25}N_3O_5$: 387.2, 실측치 388.1 (M+H)⁺.
- [0752] 단계 D - 중간체 화합물 Int-19d의 합성
- [0753] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 Int-19c (168 mg, 0.412 mmol) 및 아세트산 (0.1 mL)의 용액을 디히드로푸란-3(2H)-온 (643 mg, 7.47 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 RP-HPLC (0.05% NH₄OH를 갖는 물/ 아세트니트릴)를 사용하여 정제하여 Int-19d를 수득하였다.
- [0754] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.48-4.87 (m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.98-3.99 (m, 2H), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.56-1.89 (m, 8H).
- [0755] 질량 계산치 $C_{24}H_{29}N_3O_6$: 455.2, 실측치 456.0 (M+H)⁺.
- [0756] 단계 E - 중간체 화합물 Int-19e의 합성
- [0757] 디클로로메탄 (50 mL) 중 Int-19d (2 g, 4.53 mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (0.055 g, 0.453 mmol), 트리에틸아민 (1.263 mL, 9.06 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.104 mL, 9.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 실리카 겔 (석유 에테르/ 에틸 아세테이트 =1:1)을 사용하여 정제하여 Int-19e를 수득하였다.
- [0758] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 6.60-6.65 (m, 1H), 5.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.61-4.74 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.81-3.98 (m, 2H), 3.71-3.79 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.40-3.08 (m, 8H), 1.39 (s, 9H).
- [0759] 질량 계산치 $C_{29}H_{37}N_3O_8$: 555.3, 실측치 556.1 (M+H)⁺.
- [0760] 단계 F - 중간체 화합물 Int-19f의 합성

- [0761] 에틸 아세테이트 (20 mL) 중 Int-19e (1.8 g, 3.24 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (4 M, 1 mL) 중 HCl의 용액을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트: 메탄올 = 100: 2)를 사용하여 정제하여 Int-19f를 수득하였다.
- [0762] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26-7.32 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 5.42-5.44 (m, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.62-3.75 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.17-3.20 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).
- [0763] 질량 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$: 471.2, 실측치 473.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0764] 단계 G - 중간체 화합물 Int-19g의 합성
- [0765] 디클로로메탄 (20 mL) 중 Int-19f (1.1 g, 3.333 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.30 mL, 30.3 mmol), 디메틸술폰 (3.31 mL, 46.7 mmol) 및 삼산화황 피리딘 착물 (4.46 g, 28.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 수성 HCl (0.5 M, 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 Int-19g를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.
- [0766] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.55-5.61 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.17-3.20 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).
- [0767] 질량 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$: 469.2, 실측치 488.3 ($\text{M}+\text{H}_3\text{O}$) $^+$.
- [0768] 단계 H - 중간체 화합물 Int-19h의 합성
- [0769] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (348 mg, 1.704 mmol)의 용액을 수소화나트륨 (147 mg, 3.66 mmol)으로 20℃에서 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 질소 하에 1.5시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중 Int-19g (200 mg, 0.426 mmol)의 용액을 혼합물에 20℃에서 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물 (3 mL)로 0℃에서 희석하였다. 혼합물을 직접 정제용 RP-HPLC를 사용하여 정제하여 Int-19h를 수득하였다.
- [0770] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.45 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.43-5.47 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 3.63-3.99 (m, 6H), 3.10-3.15 (m, 3H), 3.09 (s, 3H).
- [0771] 질량 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$: 383.1, 실측치 384.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0772] 단계 I - 중간체 화합물 Int-19i의 합성
- [0773] 아세토니트릴 (3 mL) 중 Int-19h (84 mg, 0.219 mmol)의 용액을 N-브로모숙신이미드 (58.5 mg, 0.329 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반되도록 한 다음, 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올=14:1)를 사용하여 직접 정제하여 Int-19i를 수득하였다.
- [0774] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.43 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 3H), 5.45-5.49 (m, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 3.59-4.08 (m, 6H), 3.63-3.99 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 3H).
- [0775] 질량 계산치 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 461.1, 463.1, 실측치 462.1, 464.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
- [0776] 단계 J - 중간체 화합물 Int-19j의 합성
- [0777] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 Int-19i (100 mg, 0.216 mmol)의 용액에 18℃에서 수소화나트륨 (26.0 mg, 0.649 mmol) 및 아이오도메탄 (307 mg, 3.163 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18℃에서 5분 동안 교반되도록 하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (에틸 아세테이트: 메탄올=14:1)를 사용하여

정제하여 Int-19j를 수득하였다.

[0778] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.42 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 3H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.18-5.23 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 3H).

[0779] 질량 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 475.1, 477.1, 실측치 476.1, 478.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0780] 단계 K - 중간체 화합물 Int-19k-1a, Int-19k-1b, Int-19k-2a 및 Int-19k-2b의 합성

[0781] 디메틸술폭시드 (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 Int-19j (90 mg, 0.189 mmol)의 용액을 (2,4-디플루오로페닐)메탄아민 (54.1 mg, 0.378 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.066 mL, 0.378 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.83 mg, 0.019 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 일산화탄소 (1 atm) 하에 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 수성 HCl (0.5 M, 4 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제용 TLC (100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 Int-19k-1 (부분입체이성질체 1, 실리카 겔 상의 보다 높은 R_f) 및 Int-19k-2 (부분입체이성질체 2, 실리카 겔 상의 보다 낮은 R_f)를 수득하였다.

[0782] Int-19k-1 (부분입체이성질체 1)

[0783] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.62 (m, 7H), 6.83-6.88 (m, 1H), 5.81-5.82 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 2H), 3.73-4.05 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.09-3.12 (m, 2H).

[0784] 질량 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 566.2, 실측치 567.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0785] Int-19k-2 (부분입체이성질체 2)

[0786] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.66 (m, 7H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.76-5.77 (m, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 2H), 3.46-4.02 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.05-3.23 (m, 2H).

[0787] 질량 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 566.2, 실측치 567.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0788] Int-19k-1 (부분입체이성질체 1)의 분해를 SFC (OJ, 250mm x 30mm, 5 μm , SC- CO_2 중 0.05% NH_4OH 를 갖는 30% 메탄올, 80 mL/분)에 의해 달성하여 Int-19k-1a (부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 A) 및 Int-19k-1b (부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 B)를 수득하였다.

[0789] Int-19k-2 (부분입체이성질체 2)의 분해를 SFC (OJ, 250mm x 30mm, 5 μm , SC- CO_2 중 0.05% NH_4OH 를 갖는 30% 메탄올, 80 mL/분)에 의해 달성하여 Int-19k-2a (부분입체이성질체 2, 거울상이성질체 A) 및 Int-19k-2b (부분입체이성질체 2, 거울상이성질체 B)

[0790] 단계 L - 화합물 37 (부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 A)의 합성

[0791] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 Int-19k-1a (부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 A) (5 mg, 8.83 μmol)의 용액에 염화리튬 (0.374 mg, 8.83 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 정제용 RP-HPLC를 사용하여 직접 정제하여 화합물 37을 수득하였다.

[0792] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.84-4.12 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H).

[0793] 질량 계산치 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$: 476.2, 실측치 477.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0794] 본 발명의 하기 화합물을 실시예 19에 기재된 방법을 사용하고 적절한 반응물 및/또는 시약을 치환하여 제조하였다.

화합물	구조	하기로부터 제조됨 :	입체화학	정확한 질량 [M+H] ⁺
38		Int-19k-1b	diast 1, ent B	계산치 477.2, 실측치 477.2
39		Int-19k-2a	diast 2, ent A	계산치 477.2, 실측치 477.2
40		Int-19k-2b	diast 2, ent B	계산치 477.2, 실측치 477.2

[0795]

화합물	¹ H NMR
38	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.93 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.32 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.84-4.12 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.03-3.14(m, 1H).
39	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.90 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.56-4.14 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H).
40	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40-7.46 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.90 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 4.60-4.68 (m, 3H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.56-4.04 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H).

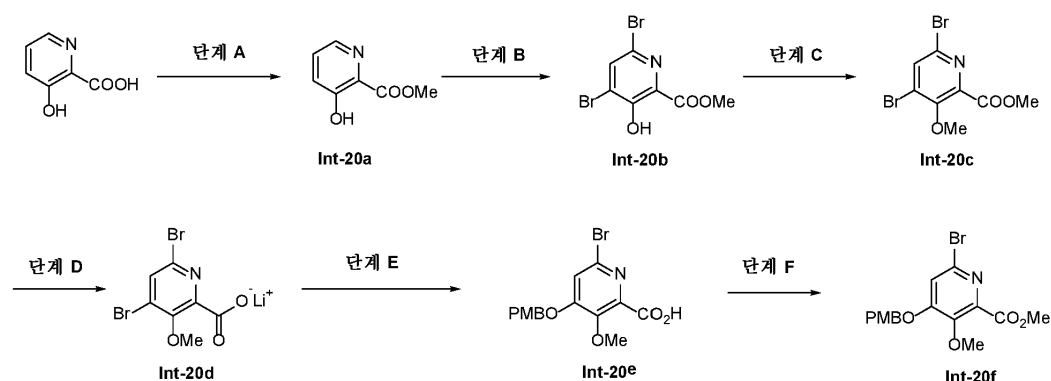
[0796]

[0797]

실시예 20

[0798]

화합물 Int-20f의 제조



[0799]

[0800]

단계 A - 화합물 Int-20a의 합성

[0801]

15℃에서 교반된 MeOH 2.8 L 중 3-히드록시피콜린산 (340 g, 2.44 mol)의 용액에 H₂SO₄ (720 g, 7.33 mol)를 첨가하였다. 반응물을 오일 조를 사용하여 65℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응 내용물을 포화 Na₂CO₃ 수용액을 천천히 첨가하여 pH = 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테

이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 진공 하에 농축시켜 화합물 Int-20a를 수득하였다. 조 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0802] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.62 (s, 1H), 6.28 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H).

[0803] 단계 B - 화합물 Int-20b의 합성

[0804] 15°C 에서 교반된 H_2O (5.0 L) 중 화합물 Int-20a (50 g, 327 mmol)의 혼합물에 브로민 (157 g, 979 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C 에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 Int-20b를 수득하였다. 조 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0805] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.37 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).

[0806] 단계 C - 화합물 Int-20c의 합성

[0807] 15°C 에서 교반된 아세톤 (4.0 L) 중 화합물 Int-20b (200 g, 643 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (377 g, 1.160 mol)을 첨가한 다음, 아이오도메탄 (274 g, 1930 mmol)을 적가하였다. 반응물을 60°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세톤으로 세척하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르: EtOAc = 25:1-10:1로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-20c를 수득하였다.

[0808] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H).

[0809] 단계 D - 화합물 Int-20d의 합성

[0810] 15°C 에서 교반된 THF (1.8 L) 중 화합물 Int-20c (350 g, 1080 mmol, 1.0 당량)의 용액에 H_2O (350 mL)에 이어서 수산화리튬 1수화물 (54 g, 1300 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 화합물 Int-20d를 황색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 반응에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0811] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0812] 단계 E - 화합물 Int-20e의 합성

[0813] $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 교반된 화합물 Int-20d (240 g, 757 mmol) 및 DMF (1.50 L)의 용액에 NaH (115 g, 2.88 mol, 60wt %)를 천천히 첨가하였다. 이를 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음, DMF (1.50 L) 중 (4-메톡시페닐)메탄올 (157 g, 1.14 mol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 다음, 15°C 로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액 1 L을 첨가하여 쉐킷하고, 4 N HCl 수용액으로 pH = 4-5까지 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 화합물 Int-20e를 수득하였다.

[0814] 질량 계산치 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NBrO}_5$: 367.0, 실측치 389.8 (M+Na) $^+$.

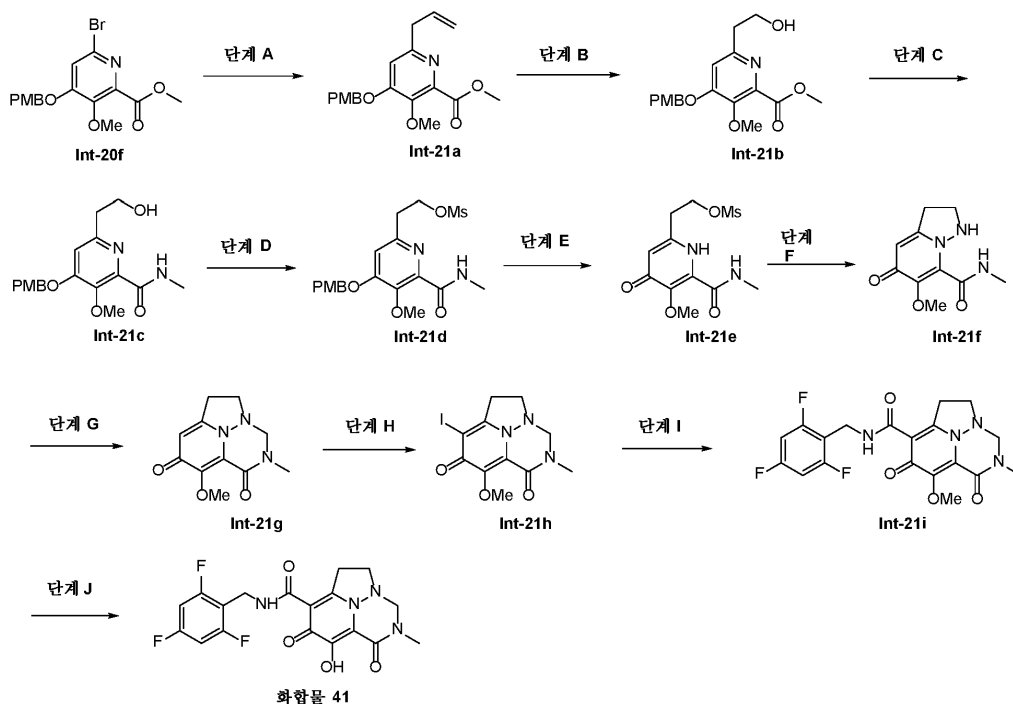
[0815] 단계 F - 화합물 Int-20f의 합성

[0816] 15°C 에서 교반된 DMF (2.5 L) 중 화합물 6 (290 g, 788 mmol) 및 K_2CO_3 (272 g, 1970 mmol)의 혼합물에 아이오도메탄 (355 g, 2360 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 15°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 1.5 L로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르: 에틸 아세테이트: 디클로로메탄 = 10:1~2:1로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 / 석유 에테르로부터 재결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 석유 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 Int-20f를 수득하였다.

[0817] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[0818] 실시예 21

[0819] 화합물 41의 제조



[0820]

[0821] 단계 A - 화합물 Int-21a의 합성

[0822] 톨루엔 (100 mL) 중 화합물 Int-20f (10 g, 26.2 mmol)의 용액에 25℃에서 알릴트리부틸스탄난 (17.33 g, 52.3 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.512 g, 1.308 mmol)을 첨가하였다. 용액을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하고, 생성된 혼합물을 질소 풍선 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 석유 에테르/EtOAc = 3/1로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-21a를 수득하였다.

[0823] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33-7.35 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 3H), 5.94-6.04 (m, 1H), 5.13-5.17 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

[0824] 질량 계산치 C₁₉H₂₁NO₅: 343.1, 실측치 344.1 (M+H)⁺.

[0825] 단계 B - 화합물 Int-21b의 합성

[0826] 디클로로메탄 (60 mL) 중 화합물 Int-21a (6.2 g, 18.06 mmol)의 용액을 -78℃에서 15분 동안 O₃ 기체로 버블링 하였다. 이어서, 수소화붕소나트륨 (1.025 g, 27.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 /MeOH = 10/1로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-21b를 수득하였다.

[0827] 질량 계산치 C₁₈H₂₁NO₆: 347.1, 실측치 348.1 (M+H)⁺.

[0828] 단계 C - 화합물 Int-21c의 합성

[0829] 25℃에서 교반된 THF (35 mL) 중 화합물 Int-21b (2.4 g, 6.91 mmol)의 용액에 THF (34.5 mL, 69.1 mmol) 중 2 N 메탄아민의 용액을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 /MeOH=10/1로 용리시키면서 정제하여 화합

물 Int-21c를 수득하였다.

[0830] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) 2.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 3H).

[0831] 질량 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: 346.1, 실측치 347.0 (M+H)⁺.

[0832] 단계 D - 화합물 Int-21d의 합성

[0833] 0℃에서 교반된 디클로로메탄 (30 mL) 중 화합물 Int-21c (2.3 g, 6.64 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (2.78 mL, 19.92 mmol) 및 메탄술폰산 무수물 (1.735 g, 9.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/MeOH = 10/1로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-21d를 수득하였다.

[0834] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H).

[0835] 질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 424.1, 실측치 424.9 (M+H)⁺.

[0836] 단계 E - 화합물 Int-21e의 합성

[0837] MeOH (25 mL) 중 화합물 Int-21d (2.1 g, 4.95 mmol)의 용액에 25℃에서 Pd/C (0.526 g, 0.495 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소의 풍선 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/MeOH = 10/1로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-21e를 수득하였다.

[0838] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.04 (m, 5H).

[0839] 질량 계산치 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 304.1, 실측치 304.9 (M+H)⁺.

[0840] 단계 F - 화합물 Int-21f의 합성

[0841] MeCN (6 mL) 중 화합물 Int-21e (300 mg, 0.986 mmol)의 용액에 25℃에서 탄산세슘 (1285 mg, 3.94 mmol) 및 O-(2,4-디니트로페닐)히드록실아민 (393 mg, 1.972 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용-HPLC (칼럼: 워터스 엑스셀렉트 C18 150 mm * 30 mm * 5 μm , 조건: 물(0.1% TFA)-ACN 시작 B 0% 종료 B 20% 구배 시간 (분) 10, 100% B 유지 시간 (분) 2, 유량 (mL/분) 25)에 의해 정제하여 화합물 Int-21f를 수득하였다.

[0842] 질량 계산치 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 223.1, 실측치 224.0 (M+H)⁺.

[0843] 단계 G - 화합물 Int-21g의 합성

[0844] 1,1-디클로로에탄 (3 mL) 중 화합물 Int-21f (60 mg, 0.269 mmol)의 용액에 25℃에서 디메톡시메탄 (614 mg, 8.06 mmol) 및 메탄술폰산 (155 mg, 1.613 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소의 풍선 하에 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (칼럼: 워터스 엑스셀렉트 C18 150 mm * 30 mm * 5 μm , 조건: 물 (0.1% TFA)-ACN 시작 B 0% 종료 B 20% 구배 시간(분) 10, 100% B 유지 시간 (분) 2, 유량 (mL/분) 25)에 의해 정제하여 화합물 Int-21g를 수득하였다.

[0845] 질량 계산치 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 235.1, 실측치 236.1 (M+H)⁺.

[0846] 단계 H - 화합물 Int-21h의 합성

[0847] MeOH (4 mL) 중 화합물 Int-21g (37 mg, 0.157 mmol)의 용액에 25℃에서 NIS (70.8 mg, 0.315 mmol) 및 m-CPBA

(27.1 mg, 0.157 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소의 풍선 하에 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용-HPLC (칼럼: 워터스 엑스셀렉트 C18 150 mm * 30 mm * 5 um, 조건: 물 (0.1% TFA)-ACN 시작 B 0% 종료 B 40% 구배 시간 (분) 10 100% B 유지 시간 (분) 2 유량 (mL/분) 2.5)에 의해 정제하여 화합물 Int-21h를 황색 오일로서 수득하였다.

[0848] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.59 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).

[0849] 질량 계산치 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_3$: 361.0, 실측치 362.0 (M+H) $^+$.

[0850] 단계 I - 화합물 Int-21i의 합성

[0851] DMSO (3 mL) 중 화합물 Int-21h (28 mg, 0.078 mmol)의 용액에 (2,4,6-트리플루오로페닐)메탄아민 (125 mg, 0.775 mmol), DIPEA (0.135 mL, 0.775 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.92 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, CO로 3회 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 일산화탄소의 풍선 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 물 (10 mL)로 킨칭하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/MeOH = 10/1로 용리시키면서 정제하여 화합물 Int-21i를 수득하였다.

[0852] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.82 (s, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.12 (s, 3H).

[0853] 질량 계산치 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 422.1, 실측치 422.9 (M+H) $^+$.

[0854] 단계 J - 화합물 41의 합성

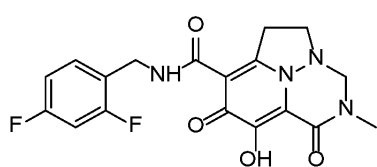
[0855] 25℃에서 교반된 ACN (2 mL) 중 화합물 Int-21i (18 mg, 0.043 mmol)의 용액에 브로민화마그네슘 (23.54 mg, 0.128 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소의 풍선 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 정제용-HPLC (칼럼: 보스턴 그린 ODS 150 mm * 30 mm, 5 um, 조건: 물 (0.1% TFA)-ACN 시작 B 30%, 종료 B 60%, 구배 시간 (분) 10, 100% B 유지 시간 (분) 2, 유량 (mL/분) 25)에 의해 정제하여 화합물 41을 백색 고체로서 수득하였다.

[0856] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.75 (s, 1H), 6.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.18 (s, 3H).

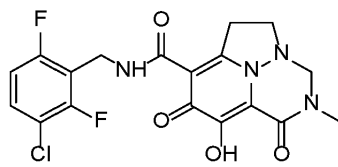
[0857] 질량 계산치 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 408.1, 실측치 408.9 (M+H) $^+$.

[0858] 실시예 22

[0859] 화합물 42 및 화합물 43의 제조



화합물 42



화합물 43

[0860]

[0861] 화합물 42 및 43을 단계 I에서 (2,4,6-트리플루오로페닐)메탄아민을 적절한 벤질아민으로 대체하여 실시예 21에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다.

[0862] 화합물 42:

[0863] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.80 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).

- [0864] 질량 계산치 $C_{18}H_{16}F_2N_4O_4$: 390.1, 실측치 391.0 (M+H)⁺.
- [0865] 화합물 43:
- [0866] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.80 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).
- [0867] 계산치 $C_{18}H_{15}ClF_2N_4O_4$: 424.1, 실측치 425.0 (M+H)⁺.
- [0868] HIV 복제의 억제에 대한 검정
- [0869] 본 검정은 HIV 복제를 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 평가하는데 유용할 수 있다. 검정은 리포터 세포주 (MT4-gag-GFP)를 사용하여 복제의 각 라운드에서 감염된 새로운 세포의 수를 정량화하는 동역학적 검정이다.
- [0870] MT4-GFP 세포 (250,000개 세포/ml)를 RPMI + 10% FBS 중에서 낮은 감염 다중도 (MOI)의 HIV-1 (NL4-3 균주)로 24시간 동안 벌크-감염시켰다. 이어서, 세포를 RPMI + 10% FBS로 1회 세척하고, RPMI + 0% 정상 인간 혈청 (NHS) 중에 재현탁시켰다. 시험 화합물을 ECHO 상에서 DMSO 중에 연속-희석시켰다. 감염된 MT4-GFP 세포를 투명한 하부를 갖는 384-웰 폴리-D-리신 코팅된 흑색 플레이트에 첨가하고, 여기에 희석된 시험 화합물을 넣었다. 세포를 웰당 8,000개 세포로 시딩하고, 최종 DMSO 농도는 0.4%로 조정하였다. 감염된 세포 (그린 GFP 세포)를 아쿠멘(Acumen) eX3을 사용하여 인큐베이션 24 및 48시간 후 둘 다에 정량화하였다. 바이러스 증식 비 (Viral reproductive ratio, R_0)는, 48시간에 감염된 세포의 수를 24시간에 감염된 세포의 수에 의해 나눈 것을 사용하여 결정하였다. 퍼센트 바이러스 성장 억제는 $[1 - (R - R_{\text{삼중약물}}) / (R_{\text{DMSO}} - R_{\text{삼중약물}})] * 100$ 으로 계산하였다. 화합물 효력 IP 또는 IC_{50} 은 4-파라미터 용량 반응 곡선 분석에 의해 결정하였다.
- [0871] 본 발명의 예시된 화합물은 본 검정 프로토콜을 사용하여 시험하고, 그 결과는 하기 표에 제시하였다.

화합물 번호	VIKING IP_{50} (nM) 0% NHS 사용	화합물 번호	VIKING IP_{50} (nM) 0% NHS 사용
2	195	23	4.1
3	19.8	24	1.5
4	2.0	25	0.9
5	1.7	26	1.5
6	74.6	27	1.2
7	13.3	28	4.0
8	4.7	29	9.9
9	1.4	30	1.5
10	1.4	31	0.5
11	1.1	32	1.2
12	2.3	33	0.8
13	1.0	34	11.5
14	4.6	35	2.2
15	1.9	36	11.4
16	1.5	37	8.5
17	1.4	38	2.6
18	0.4	39	2.4
19	2.4	40	3.8
20	1.2	41	2.9
21	1.0	42	1.6
22	2.1	43	1.8

- [0872]
- [0873] HIV 감염의 치료 또는 예방
- [0874] 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 세포-기반 시스템에서 HIV의 억제, HIV 인테그라제의 억제, HIV 감염의 치료 및/또는 HIV 감염의 가능성 또는 증상의 중증도의 감소, 및 HIV 바이러스 복제 및/또는 HIV 바이러스 생산의 억제에 유용하다. 예를 들어, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 수혈, 체액의 교환, 교상, 우발적인 바늘 찔림,

또는 수술 또는 다른 의료 절차 동안 대상체 혈액에 대한 노출과 같은 수단에 의해, HIV에 대한 의심되는 과거 노출 후 HIV에 의한 감염을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0875] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 투여되는 양은 대상체에서 HIV에 의한 감염을 치료하거나 예방하는데 유효하다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 투여되는 양은 대상체에서 HIV 바이러스 복제 및/또는 바이러스 생산을 억제하는데 유효하다. 한 실시양태에서, HIV 감염은 AIDS로 진행되었다.

[0876] 트리시클릭 헥테로사이클 화합물은 또한 항바이러스 화합물에 대한 스크리닝 검정의 제조 및 실행에 유용하다. 예를 들어, 트리시클릭 헥테로사이클 화합물은 보다 강력한 항바이러스 화합물에 대한 탁월한 스크리닝 도구인, 돌연변이를 보유하는 내성 HIV 세포주를 확인하는데 유용할 수 있다. 게다가, 트리시클릭 헥테로사이클 화합물은 HIV 인테그라제에 대한 다른 항바이러스의 결합 부위를 확립하거나 결정하는데 유용할 수 있다.

[0877] 본 발명의 조성물 및 조합물은 임의의 HIV 유전자형과 관련된 감염을 앓는 대상체를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0878] 조합 요법

[0879] 또 다른 실시양태에서, HIV 감염을 치료 또는 예방하는 본 방법은 트리시클릭 헥테로사이클 화합물이 아닌 1종 이상의 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.

[0880] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항바이러스제이다.

[0881] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역조절제, 예컨대 면역억제제이다.

[0882] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 (i) 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 (이는 2종 이상의 다양한 트리시클릭 헥테로사이클 화합물을 포함할 수 있음) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 (ii) 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 이외의 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 투여된 양은 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는데 함께 효과적이다.

[0883] 본 발명의 조합 요법을 대상체에게 투여하는 경우에, 조합물 내의 치료제, 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 조성물들은 임의의 순서로, 예컨대 예를 들어 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조합 요법에서 다양한 활성제의 양은 상이한 양 (상이한 투여량) 또는 동일한 양 (동일한 투여량)일 수 있다. 따라서, 비제한적인 예시 목적을 위해, 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및 추가의 치료제는 단일 투여 단위 (예를 들어, 캡슐, 정제 등)에서 고정된 양 (투여량)으로 존재할 수 있다.

[0884] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물은 추가의 치료제(들)가 그의 예방적 또는 치료적 효과, 또는 그 반대의 경우를 발휘하는 시간 동안 투여된다.

[0885] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및 추가의 치료제(들)는 이러한 작용제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 사용되는 용량으로 투여된다.

[0886] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및 추가의 치료제(들)는 이러한 작용제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 사용되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다.

[0887] 또 다른 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및 추가의 치료제(들)는 상승작용적으로 작용하고, 이러한 작용제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 사용되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다.

[0888] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헥테로사이클 화합물 및 추가의 치료제(들)은 동일한 조성물에 존재한다. 한 실시양태에서, 이 조성물은 경구 투여에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이 조성물은 정맥내 투여에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이 조성물은 피하 투여에 적합하다. 또 다른 실시양태에서, 이 조성물은 비경구 투여에 적합하다.

[0889] 본 발명의 조합 요법 방법을 사용하여 치료되거나 또는 예방될 수 있는 바이러스 감염 및 바이러스-관련 장애는 상기 나열한 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0890] 한 실시양태에서, 바이러스 감염은 HIV 감염이다.
- [0891] 또 다른 실시양태에서, 바이러스 감염은 AIDS이다.
- [0892] 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 및 추가의 치료제는 상가적으로 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 상승작용적 조합은 하나 이상의 작용제의 보다 낮은 투여량의 사용 및/또는 조합 요법의 하나 이상의 작용제의 보다 덜 빈번한 투여를 허용할 수 있다. 하나 이상의 작용제의 보다 낮은 투여량 또는 보다 덜 빈번한 투여는 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 요법의 독성을 낮출 수 있다.
- [0893] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 및 추가의 치료제(들)의 투여는 이들 작용제에 대한 바이러스 감염의 내성을 억제할 수 있다.
- [0894] 상기 나타난 바와 같이, 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물을 1종 이상의 항-HIV 작용제와 함께 사용하는 것에 관한 것이다. "항-HIV 작용제"는 HIV 역전사효소, 또는 HIV 복제 또는 감염에 필요한 또 다른 효소의 억제, HIV 감염의 치료 또는 예방 및/또는 AIDS의 치료, 예방 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연에 직접적으로 또는 간접적으로 효과적인 임의의 작용제이다. 항-HIV 작용제가 HIV 감염 또는 AIDS 및/또는 그로 인해 발생하거나 그와 연관된 질환 또는 상태의 치료, 예방 또는 발병 또는 진행의 지연에 효과적인 것으로 이해된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는 데 유용한 HIV 항바이러스제, 면역조정제, 항감염제, 또는 백신으로부터 선택되는 유효량의 1종 이상의 항-HIV 작용제와 조합되어 노출전 및/또는 노출후의 기간에 관계없이 효과적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 HIV 항바이러스제는 예를 들어, 하기와 같이 표 A에 열거된 것들을 포함한다:

[0895] 표 A

명칭	유형
아바카비르, ABC, 지아젠(Ziagen)®	nRTI
아바카비르 + 라미부딘, 엡지콤(Epizicom)®	nRTI
아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 트리지비르(Trizivir)®	nRTI
암프레나비르, 아게네라제(Agenerase)®	PI
아타자나비르, 레야타즈(Reyataz)®	PI
AZT, 지도부딘, 아지도티미딘, 레트로비르(Retrovir)®	nRTI
다루나비르, 프레지스타(Prezista)®	PI
ddC, 잘시타빈, 디테옥시시티딘, 히비드(Hivid)®	nRTI
ddI, 디다노신, 디테옥시이노신, 비텍스(Videx)®	nRTI
ddI (장용 코팅됨), 비텍스 EC®	nRTI
텔라비르딘, DLV, 리스크립터(Rescriptor)®	nnRTI
돌루테그라비르, 티비케이(Tivicay)®	II
도라비린	nnRTI
에파비렌즈, EFV, 수스티바(Sustiva)®, 스토크린(Stocrin)®	nnRTI
에파비렌즈 + 엠트리시타빈 + 테노포비르 DF, 아트립플라(Atripla)®	nnRTI + nRTI
EfdA (4'-에티닐-2'-플루오로-2'-테옥시아테노신)	nRTI
엠트리시타빈, FTC, 엠트리바(Emtriva)®	nRTI
엠트리시타빈 + 테노포비르 DF, 트루바다(Truvada)®	nRTI
엠비린, 코악티논(Coactinon)®	nnRTI
엔푸비르티드, 푸제온(Fuzeon)®	FI

[0896]

장용 코팅된 디다노신, 비텍스 EC®	nRTI
에트라비린, TMC-125	nnRTI
포삼프레나비르 칼슘, 렉시바(Lexiva)®	PI
인디나비르, 크릭시반(Crixivan)®	PI
라미부딘, 3TC, 에피비르(Epivir)®	nRTI
라미부딘 + 지도부딘, 콤비비르(Combivir)®	nRTI
로피나비르	PI
로피나비르 + 리토나비르, 칼레트라(Kaletra)®	PI
마라비록, 셀젠트리(Selzentry)®	EI
넬피나비르, 비라셉트(Viracept)®	PI
네비라핀, NVP, 비라뮴(Viramune)®	nnRTI
릴피비린, TMC-278	nnRTI
리토나비르, 노르비르(Norvir)®	PI
사퀴나비르, 인비라제(Invirase)®, 포르토포바제(Fortovase)®	PI
스타부딘, d4T, 디데히드로테옥시미딘, 제리트(Zerit)®	nRTI
테노포비르 DF (DF = 디소프록실 푸마레이트), TDF, 비리어드(Viread)®	nRTI
티프라나비르, 압티부스(Aptivus)®	PI

[0897]

[0898]

EI = 진입 억제제; FI = 융합 억제제; PI = 프로테아제 억제제; nRTI = 뉴클레오시드 역전사효소 억제제; II = 인테그라제 억제제; nnRTI = 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제. 표에 열거된 일부 약물은 염 형태; 예를 들어, 아바카비르 수화염, 인디나비르 수화염, 아타자나비르 수화염, 넬피나비르 메실레이트로 사용된다.

[0899]

한 실시양태에서, 1종 이상의 항-HIV 약물은 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르, 다루나비르, 아타자나비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 릴피비린 및 로피나비르로부터 선택된다.

[0900]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 라미부딘과 조합하여 사용된다.

[0901]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 아타자나비르와 조합하여 사용된다.

[0902]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 다루나비르와 조합하여 사용된다.

[0903]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 릴피비린과 조합하여 사용된다.

[0904]

한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 라미부딘 및 아바카비르와 조합하여 사용된다.

[0905]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 다루나비르와 조합하여 사용된다.

[0906]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 엠트리시타빈 및 테노포비르와 조합하여 사용된다.

[0907]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 아타자나비르와 조합하여 사용된다.

[0908]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 리토나비르 및 로피나비르와 조합하여 사용된다.

[0909]

한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 아바카비르 및 라미부딘과 조합하여 사용된다.

[0910]

또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 로피나비르 및 리토나비르와 조합하여 사용된다.

[0911]

한 실시양태에서, 본 발명은 (i) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물; (ii) 제약상 허용되는 담체; 및 (iii) 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의

항-HIV 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하며, 여기서 성분 (i) 및 (iii)의 존재량은 함께 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 필요로 하는 대상체에서 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연에 유효한 것인 제약 조성물을 제공한다.

[0912] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 필요로 하는 대상체에게 (i) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 (ii) 라미부딘, 아바카비르, 리토나비르 및 로피나비르로부터 선택된 1종 이상의 추가의 항-HIV 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 성분 (i) 및 (ii)의 투여되는 양은 함께 상기 대상체에서 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연에 유효한 것인, 상기 대상체에서의 HIV에 의한 감염의 치료 또는 예방, 또는 AIDS의 치료, 예방, 또는 그의 발병 또는 진행에서의 지연을 위한 방법을 제공한다.

[0913] 항-HIV 작용제와 본 발명의 화합물의 조합의 범주가 표 A에 열거된 HIV 항바이러스제로 제한되지는 않지만, 원칙적으로 AIDS의 치료 또는 예방에 유용한 임의의 제약 조성물과의 임의의 조합을 포함하는 것으로 이해된다. HIV 항바이러스제 및 다른 작용제는 전형적으로, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57th edition (2003), the 58th edition (2004), the 59th edition (2005)] 등에 기재된 투여량을 비롯하여 관련 기술분야에 보고된 그의 통상의 투여량 범위 및 요법으로 이들 조합물에서 사용될 것이다. 이들 조합물에서의 본 발명의 화합물에 대한 투여량 범위는 상기 제시된 것과 동일하다.

[0914] HIV 감염의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 조합 요법에서 사용되는 기타 작용제의 용량 및 투여 요법은 포장 삽입물에서 승인된 용량 및 투여 요법; 환자의 연령, 성별 및 전반적 건강; 및 바이러스 감염 또는 관련 질환 또는 장애의 유형 및 중증도를 고려하여 담당 임상의에 의해 결정될 수 있다. 조합하여 투여되는 경우, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물(들) 및 기타 작용제(들)는 동시에 (즉, 동일한 조성물 내에서, 또는 별도의 조성물로 하나의 투여 직후에 다른 하나를 투여) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 이는 조합물의 성분들이 다양한 투여 스케줄로 제공되는 경우, 예를 들어 하나의 성분이 1일 1회 투여되고 또 다른 성분이 6시간마다 투여되는 경우, 또는 바람직한 제약 조성물이 상이한 경우, 예를 들어 하나는 정제이고 하나는 캡슐인 경우에 특히 유용하다. 따라서 개별 투여 형태를 포함하는 키트가 유리하다.

[0915] 조성물 및 투여

[0916] 대상체에 투여될 때, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 제약상 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다. 본 발명은 유효량의 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물 및 방법에서, 활성 성분은 전형적으로 의도된 투여 형태, 즉 경구 정제, 캡슐 (고체-충진, 반-고체 충진 또는 액체 충진), 구성용 분말, 경구 겔, 엘릭시르, 분산성 과립, 시럽, 현탁액 등과 관련하여 적합하게 선택되고 통상의 제약 실무에 부합하는 적합한 담체 물질과 혼합하여 투여될 것이다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 임의의 제약상 허용되는 경구 비-독성 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 활석, 만니톨, 에틸 알콜 (액체 형태) 등과 조합될 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세트 및 좌제를 포함한다. 분말 및 정제는 약 0.5 내지 약 95 퍼센트의 본 발명의 조성물로 구성될 수 있다. 정제, 분말, 카세트 및 캡슐은 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

[0917] 더욱이, 원하는 경우 또는 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스를 포함한다. 윤활제 중에서, 이들 투여 형태에서 사용하기 위해 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 언급할 수 있다. 붕해제는 전분, 메틸셀룰로스, 구아 검 등을 포함한다. 적절한 경우에 감미제 및 향미제 및 보존제가 또한 포함될 수 있다.

[0918] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함하고, 비경구 주사를 위한 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함할 수 있다.

[0919] 액체 형태 제제는 또한 비강내 투여를 위한 용액을 포함할 수 있다.

[0920] 또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는, 용액제, 현탁액제 및 에멀전제를 포함한다.

- [0921] 좌제의 제조를 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해서 그 안에 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 금형 내로 붓고, 냉각되도록 두어 고체화시킨다.
- [0922] 추가적으로, 본 발명의 조성물은 임의의 1종 이상의 성분 또는 활성 성분의 속도 제어 방출을 제공하여 치료 효과, 즉 항바이러스 활성 등을 최적화하기 위해 지속 방출 형태로 제제화될 수 있다. 지속 방출 형태에 적합한 투여 형태는 다양한 분해 속도의 층을 함유하는 다층 정제, 또는 활성 성분이 함침되고 정제 형태로 성형된 제어 방출 중합체 매트릭스, 또는 이러한 함침 또는 캡슐화된 다공성 중합체 매트릭스를 함유하는 캡슐을 포함한다.
- [0923] 한 실시양태에서, 1종 이상의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 경구로 투여된다.
- [0924] 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물은 정맥내로 투여된다.
- [0925] 한 실시양태에서, 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물을 포함하는 제약 제제는 단위 투여 형태로 있다. 이러한 형태에서, 제제는 유효량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다.
- [0926] 조성물은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 각각 제조될 수 있으며, 본 발명의 조성물은 한 실시양태에서 중량 또는 부피를 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물(들)을 함유할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은, 한 실시양태에서, 중량 또는 부피를 기준으로 약 1% 내지 약 70% 또는 약 5% 내지 약 60%의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물(들)을 함유할 수 있다.
- [0927] 화학식 (I)의 화합물은 1일에 0.001 내지 1000 mg/포유동물 (예를 들어, 인간) 체중의 kg 범위의 투여량에서 단일 용량으로 또는 분할 용량으로 경구 투여될 수 있다. 한 투여량 범위는 단일 용량 또는 분할 용량으로 경구로 1일에 0.01 내지 500 mg/kg 체중이다. 또 다른 투여량 범위는 단일 또는 분할 용량으로 경구로 1일에 0.1 내지 100 mg/kg 체중이다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료되는 환자에게 투여량의 대중적 조정을 위해 1.0 내지 500 mg의 활성 성분, 특히 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 사용되는 구체적 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 특정한 상태의 중증도, 및 숙주에서 진행중인 요법을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0928] 편의상, 총 1일 투여량은 원하는 경우에 하루 동안 여러 부분으로 나누어 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 1일 투여량은 한 번에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 총 1일 투여량은 24시간의 기간에 걸쳐 2회의 분할 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 총 1일 투여량은 24시간의 기간에 걸쳐 3회의 분할 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 총 1일 투여량은 24시간의 기간에 걸쳐 4회의 분할 용량으로 투여된다.
- [0929] 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 다양한 빈도로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 1일 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 매주 2회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 매주 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 격주 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 매월 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 3개월마다 1회 투여될 수 있다. 추가 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 6개월마다 1회 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 단위 투여량은 매년 1회 투여될 수 있다.
- [0930] 트리시클릭 헤테로사이클 화합물의 투여량 및 투여 빈도는 대상체의 연령, 상태 및 크기, 뿐만 아니라 치료될 증상의 중증도와 같은 인자를 고려하여 담당 임상의의 판단에 따라 조절될 것이다. 본 발명의 조성물은 상기 본원에 나열된 것들로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0931] 키트
- [0932] 한 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0933] 또 다른 측면에서 본 발명은 일정 양의 적어도 1종의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물 및 일정 양의 상기에 나열된 적어도 1종의 추가의 치료제를 포함하는 키트를

제공하며, 여기서 일정 양의 2종 이상의 활성 성분은 목적하는 치료 효과를 생성한다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제는 동일한 용기에 제공된다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 트리시클릭 헤테로사이클 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제는 개별 용기에 제공된다.

[0934] 본 발명은 본 발명의 일부 측면의 예시로서 의도되는 실시예에 개시된 구체적 실시양태에 의해 제한되지는 않으며, 기능적으로 동등한 임의의 실시양태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 실제로, 본원에 나타나고 기재한 것 이외에 본 발명의 다양한 변형은 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 첨부된 청구범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0935] 다수의 참고문헌이 본원에서 인용되었으며, 그 개시내용의 전문은 본원에 참조로 포함된다.