



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월13일

(11) 등록번호 10-2338461

(24) 등록일자 2021년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*C07D 471/04* (2013.01)  
*A61K 31/437* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7015722  
(22) 출원일자(국제) 2014년11월12일  
심사청구일자 2019년11월11일  
(85) 번역문제출일자 2016년06월13일  
(65) 공개번호 10-2016-0084466  
(43) 공개일자 2016년07월13일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/065121  
(87) 국제공개번호 WO 2015/073481  
국제공개일자 2015년05월21일  
(30) 우선권주장  
61/903,893 2013년11월13일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020070067116 A\*  
ARKIVOC, 2009, Vol. 2009(vi), 페이지 174-182\*  
WO2013006634 A2  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

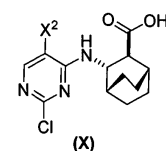
(73) 특허권자  
**버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드**  
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50  
(72) 발명자  
**타누리 제랄드 제이.**  
미국 매사추세츠주 01752 말보로 오말리 로드151  
**뉴전트 윌리엄 알로이시우스**  
미국 매사추세츠주 02345 마노멧 피.오.박스 1021  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 68 항

심사관 : 이기철

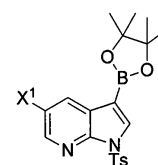
(54) 발명의 명칭 **인플루엔자 바이러스 복제 억제제의 제조 방법**

(57) 요약



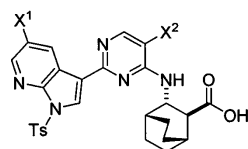
화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법은, (a) 화합물 (X)

또는 이의 약제



학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매 및 카보네이트 또는 포스페이트 염기의 존재하에 화합물(Y)

(Y)

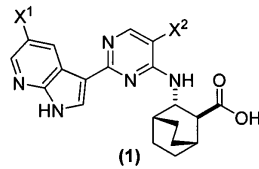


와 반응시켜 화합물(Z)

(Z)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및 (b) 상

(뒷면에 계속)



기 화합물(Z)의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1)을 형성하는 단계를 포함한다.

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

(52) CPC특허분류

**A61K 31/506** (2013.01)

**C07D 403/04** (2013.01)

(72) 발명자

**드보르니코브스 바덤스**

미국 매사추세츠주 01523 랭카스터 체이스 힐 로드  
45

**로즈 피터 재미슨**

미국 매사추세츠주 01460 리틀톤 파인 브룩 레인 4

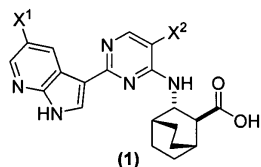
## 명세서

## 청구범위

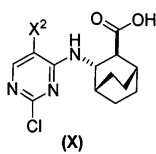
### 청구항 1

화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서,

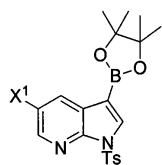
상기 화합물(1)은 하기 구조식:



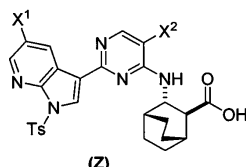
으로 나타내어지고, 상기 방법은,



(a) 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 화합물



(Y)와 반응시켜 화합물(Z)를 형성하는 단계; 및



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형

(b) 상기 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서,

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;

Ts는 토실이고;

상기 팔라듐 촉매는 팔라듐-XPhos 착물을 포함하고, XPhos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐이고;

상기 염기는 포스페이트 염기 또는 카보네이트 염기인, 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 팔라듐-XPhos 착물이, Pd(0) 또는 Pd(II) 공급원을 XPhos와 혼합함에 의해 동일 반응계에서 제조되는, 방법.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 Pd(0) 또는 상기 Pd(II) 공급원이  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ , 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하고, dba가 디벤질리덴아세톤이고, OAc가 아세테이트인, 방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 팔라듐-XPhos 착물이,  $Pd(OAc)_2$ 를 XPhos와 혼합함에 의해 동일 반응계에서 제조되는, 방법.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$  및  $X^2$ 가 각각 -F인, 방법.

## 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ 이 -Cl이고,  $X^2$ 가 -F인, 방법.

## 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염기가  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ , 또는  $Na_3PO_4$ 로부터 선택되는 포스 페이트 염기 또는 카보네이트 염기인, 방법.

## 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 염기가  $K_2CO_3$  또는  $K_3PO_4$ 로부터 선택되는, 방법.

## 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(a)가 물, 및 2-메틸 THF 또는 THF, 또는 이들의 임의의 배합물로부터 선택된 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행되는, 방법.

## 청구항 10

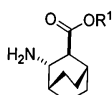
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b)가 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 LiOH, NaOH, KOH, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 무기 수산화물로 처리함을 포함하는, 방법.

## 청구항 11

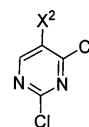
제10항에 있어서, 단계(b)가 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 THF를 포함하는 용매 시스템 중 에서 LiOH로 처리함을 포함하는, 방법.

## 청구항 12

제1항에 있어서,

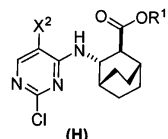


(F)



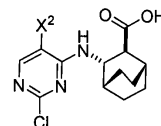
(G)

(c) 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물(G) 와 반응시켜 화합물(H)



(H)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서,  $R^1$ 은  $C_{1-4}$  알킬이다)을 형성하는 단계; 및

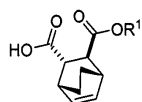


(X)

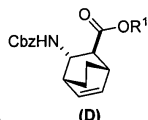
(d) 상기 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가수분해하여 화합물(X) 또는 이의 약 제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

## 청구항 13

제12항에 있어서,

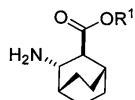


(e) 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 디페닐포스포릴 아지드와 반응시키고



벤질 알콜과 반응시켜 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, Cbz는 카복시벤질 이다)을 형성하는 단계; 및

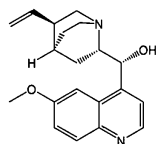
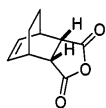
(f) 상기 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시켜 화합물



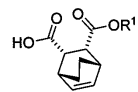
(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

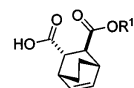


(g) 화합물(A) (A) 를 퀴닌 및 R<sup>1</sup>-OH와 반응시켜 퀴닌과 화합물(C-1)



(C-1) (여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다)의 부가물을 형성하는 단계;

(h) 상기 퀴닌과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할(breaking)하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및



(i) 상기 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 에피머화하여 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 에피머화 단계(i)가 화합물(C-1)을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드로 처리함을 포함하는, 방법.

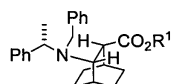
#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드가 3급-부톡사이드, 3급-아밀레이트, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는, 방법.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, R<sup>1</sup>이 에틸인, 방법.

#### 청구항 18

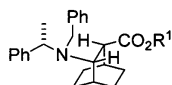


제12항에 있어서, 화합물(S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, Ph는 페닐이다)을 팔라듐 촉매의 존재하에 수소화하여 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서, 상기 팔라듐 촉매가 탄소상 Pd(0)(Pd(0)/C), 탄소상 Pd(OH)<sub>2</sub> 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

#### 청구항 19



제18항에 있어서, 화합물(R) 을 S-(-)-N-벤질-알파-메틸벤질아미노 리튬과 반응시켜 화합물



(S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성함을 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서,



(j) 1,3-사이클로헥사디엔을 알루미늄 촉매의 존재하에  $\text{CH}\equiv\text{CHC}(\text{O})\text{OR}^1$ 과 반응시켜 화합물(Q) (여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다)를 형성하는 단계 및



(k) 상기 화합물(Q)를 수소화하여 화합물(R) 을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, R<sup>1</sup>이 에틸인, 방법.

#### 청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 알루미늄 촉매가 EtAlCl<sub>2</sub>; Et<sub>2</sub>AlCl; AlCl<sub>3</sub>과 트리옥틸알루미늄의 혼합물; 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는, 방법.

#### 청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 화합물(Q)의 수소화가 화합물(Q)을 Rh(I) 촉매 또는 피독된(poisoned) Pd(0) 촉매의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시킴을 포함하는, 방법.

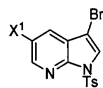
#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 Rh(I) 촉매가 (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl, (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl과 에틸 프로피올레이트의 혼합물, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하고, 여기서 Ph가 페닐인, 방법.

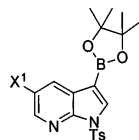
#### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 피독된 Pd(0) 촉매가 CaCO<sub>3</sub>상의 납-피독된 Pd(0) 촉매(Pd(Pb)/CaCO<sub>3</sub>)를 포함하는, 방법.

#### 청구항 26



제1항에 있어서, 화합물(O) (O) 를 포스핀 리간드를 포함하는 팔라듐 촉매의 존재하에 비스(피나콜레이트)

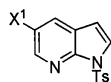


이붕소와 반응시켜 화합물(Y) (Y) 를 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 포스핀 리간드를 포함하는 상기 팔라듐 촉매가 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>인, 방법.

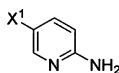
#### 청구항 28



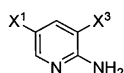
제26항 또는 제27항에 있어서, 화합물(N) (N) 을 Br<sub>2</sub>, *N*-브로모석신이미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이드란토인, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 브롬화제로 처리하여 화합물(O)를 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 29

제26항 또는 제27항에 있어서,

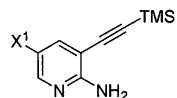


(1) 화합물(J) (J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 요오드화제 또는 브롬화제와 반응시켜 화합물



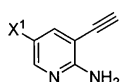
(K) (K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, X³은 Br 또는 I이다)을 형성하는 단계;

(m) 상기 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 트리메틸실릴 아세틸렌과 반응시켜 화합물



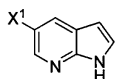
(L) (L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, TMS는 트리메틸실릴이다)을 형성하는 단계;

(n) 상기 화합물(L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드 염기와 반응시켜 화합물

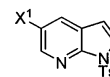



(P) (P) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

(o) 상기 화합물(P)를 칼륨 3급-부톡사이드, 칼륨 3급-아밀레이트, 또는 이들의 임의의 배합물과 반응시켜 화합



물(M) (M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및



(p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)  을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드 염기가 칼륨 3급-아밀레이트, 칼륨 3급-부톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 나트륨 3급-아밀레이트, 나트륨 3급-부톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는, 방법.

#### 청구항 31

제29항에 있어서, 상기 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 트리메틸실릴 아세틸렌의 반응이 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 또는 이들의 임의의 배합물, 할로젠화 구리(I) 촉매, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 팔라듐 촉매의 존재하에 수행되는, 방법.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 트리메틸실릴 아세틸렌의 반응이 CuI, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 또는 이들의 임의의 배합물의 존재하에 수행되는, 방법.

#### 청구항 33

제29항에 있어서, 상기 토실화 단계(p)가 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 TsCl과 반응시킴에 의해 수행되는, 방법.

#### 청구항 34

제29항에 있어서, 상기 화합물(J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 I<sub>2</sub>, ICl 또는 N-요오도석신이미드를 포함하는 요오드화제와 반응시키고, X<sup>3</sup>이 I인, 방법.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 요오드화제가 I<sub>2</sub>인, 방법.

#### 청구항 36

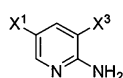
제29항에 있어서, 상기 화합물(J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 Br<sub>2</sub>, N-브로모석신이미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 브롬화제와 반응시키고, X<sup>3</sup>이 Br인, 방법.


#### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 브롬화제가 Br<sub>2</sub>인, 방법.

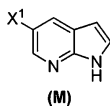
#### 청구항 38

제27항에 있어서,

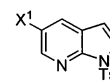


(q) 화합물(K)  또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐과 3급 포스핀 리간드, PR<sub>3</sub>(여기서, R은 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>5-6</sub> 사이클로알킬이다)의 혼합물을 포함하는 팔라듐 촉매의 존재하에 아





세트알데하이드와 반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서,  $X^3$ 은 Br 또는 I이다)을 형성하는 단계; 및



(p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)을 추가로 포함하는, 방법.

### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 3급 포스핀 리간드,  $PR_3$ 이  $P(t-Bu)_3$ ,  $PCy_3$ ,  $P(i-Pr)_3$ ,  $P(Bu_3)$ ,  $PEt_3$ ,  $PMe_3$ , 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는, 방법.

### 청구항 40

제39항에 있어서, 상기 3급 포스핀 리간드가  $P(t-Bu)_3$ 을 포함하는, 방법.

### 청구항 41

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탈보호 단계(b) 후에, 상기 화합물(1)을, 물 및 한가지 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 HCl로 처리하여 화합물(1)의 HCl 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서, 상기 유기 용매는 아세트니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설펜, 테트라하이드로퓨란(THF), 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에텐, 크실렌, 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, 3급-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 디메틸 설펜사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 또는 이들의 임의의 배합물로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 42

제41항에 있어서, 상기 용매 시스템의 유기 용매가 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 에탄올, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 메틸부틸 케톤, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 부틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 피리딘, 톨루엔, 및 크실렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

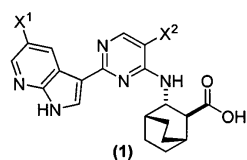
### 청구항 43

제42항에 있어서, 상기 용매 시스템이 물 및 아세톤, 또는 물 및 이소프로판올을 포함하는, 방법.

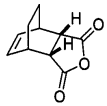
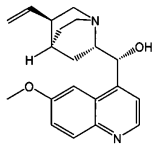
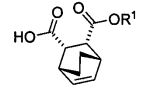
### 청구항 44

화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서,

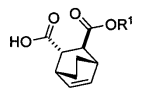
상기 화합물(1)은 하기 구조식:



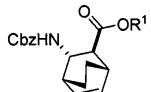
으로 나타내어지고, 상기 방법은,

(g) 화합물(A)  (A) 를 퀸인  및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸인과 화합물(C-1)  (C-1) 의 부가물을 형성하는 단계;

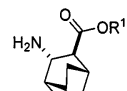
(h) 상기 퀸인과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

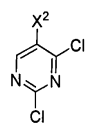
(i) 상기 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 에피머화하여 화합물(C)  (C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

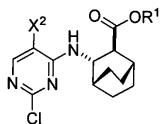
(e) 상기 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 디페닐포스포릴 아지드 및 벤질 알콜과 반응시켜 화

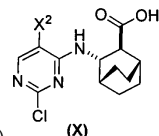
합물(D)  (D) 를 형성하는 단계(여기서, Cbz는 카복실벤질이다);

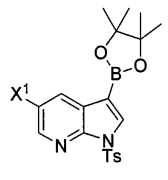
(f) 상기 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상의 Pd 촉매(Pd(0)/C)의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시

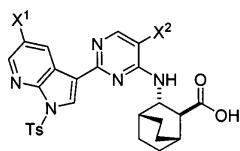
켜 화합물(F)  (F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

(c) 상기 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물(G)  (G) 와 반응시켜 화합물

(H)  (H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

(d) 상기 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가수분해하여 화합물(X)  (X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

(a) 상기 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 화합물(Y)  (Y) 와



반응시켜 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

(b) 상기 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서,

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;

Ts는 토실이고;

$R^1$ 은 각각 독립적으로 에틸인, 방법.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 상기 단계(a)의 팔라듐 촉매가 팔라듐-XPhos 착물 및 포스페이트 또는 카보네이트 염기를 포함하고, 여기서, XPhos가 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리소프로필바이페닐인, 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 상기 카보네이트 염기가  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , 또는 이들의 배합물을 포함하고, 상기 포스페이트 염기가  $K_3PO_4$ ,  $Na_3PO_4$ , 또는 이들의 배합물을 포함하는, 방법.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 상기 카보네이트 염기가  $K_2CO_3$ 을 포함하고, 상기 포스페이트 염기가  $K_3PO_4$ 를 포함하는 방법.

#### 청구항 48

제45항에 있어서, 상기 염기가  $K_2CO_3$ 을 포함하는, 방법.

#### 청구항 49

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 탈보호 단계(b)가 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 LiOH, NaOH, KOH, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 무기 수산화물로 처리함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 50

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$  및  $X^2$ 가 각각 독립적으로 -F인, 방법.

#### 청구항 51

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ 가 -Cl이고,  $X^2$ 가 -F인, 방법.

#### 청구항 52

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계(i)의 에피머화가 화합물(C-1)을  $C_{1-6}$  알콕사이드로 처리함을 포함하는, 방법.

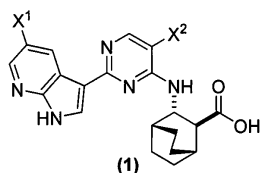
#### 청구항 53

제52항에 있어서, 상기  $C_{1-6}$  알콕사이드가 3급-부톡사이드, 3급-아밀레이트, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는, 방법.

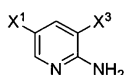
#### 청구항 54

화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서,

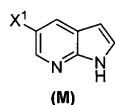
상기 화합물(1)은 하기 구조식:



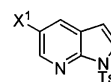
으로 나타내어지고, 상기 방법은,



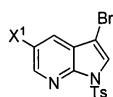
(q) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제1 팔라듐 촉매의 존재하에 아세트알데하이드



드와 반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

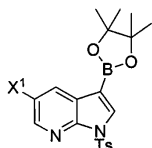


(p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N) 을 형성하는 단계;

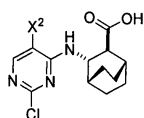


(s) 상기 화합물(N)을 브롬화하여 화합물(O) 를 형성하는 단계;

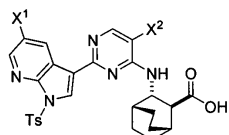
(t) 상기 화합물(O)를 제2 팔라듐 촉매의 존재하에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물



(Y) 를 형성하는 단계;



(a) 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제3 팔라듐 촉매의 존재하에 상기 화합물



(Y)와 반응시켜 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

(b) 상기 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하고,

여기서,  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;  $X^3$ 은 -Br이고; Ts는 토실인, 방법.

## 청구항 55

제54항에 있어서, 단계(a)의 상기 제3 팔라듐 촉매가 팔라듐-XPhos 착물 및 포스페이트 염기 또는 카보네이트

염기를 포함하고, 여기서, XPhos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐인, 방법.

#### 청구항 56

제55항에 있어서, 상기 포스페이트 염기가  $K_3PO_4$ 를 포함하고, 상기 카보네이트 염기가  $K_2CO_3$ 을 포함하는, 방법.

#### 청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b)의 상기 탈보호가 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 LiOH, NaOH, KOH, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 무기 수산화물로 처리함을 포함하는, 방법.

#### 청구항 58

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(a)의 상기 제1 팔라듐 촉매가 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐과 3급 포스핀 리간드,  $PR_3$ (여기서, R은  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{5-6}$  사이클로알킬이다)의 혼합물을 포함하는, 방법.

#### 청구항 59

제58항에 있어서, 상기 3급 포스핀 리간드가  $P(tBu)_3$ 을 포함하는, 방법.

#### 청구항 60

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$  및  $X^2$ 가 각각 -F인, 방법.

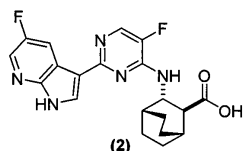
#### 청구항 61

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^1$ 이 -Cl이고,  $X^2$ 가 -F인, 방법.

#### 청구항 62

화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서,

상기 화합물(2)는 하기 구조식:

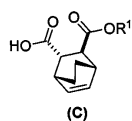


으로 나타내어지고, 상기 방법은,

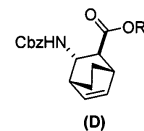
(g) 화합물(A) (A) 를 퀸인 및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸인과 화합물(C-1) (C-1) 의 부가물을 형성하는 단계;

(h) 상기 퀸인과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

(i-1) 상기 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 3급-부톡사이드 또는 3급-아밀레이트로부터 선

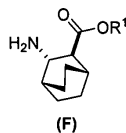


택된  $C_{1-6}$  알콕사이드와 반응시켜 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

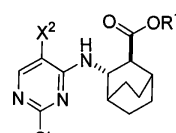
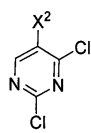


(e) 상기 화합물(C)를 디페닐포스포릴 아지드와 반응시킨 다음, 벤질 알콜과 반응시켜 화합물(D)를 형성하는 단계;

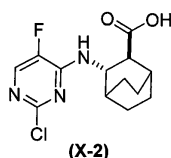
(f) 상기 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상의 Pd 촉매(Pd(0)/C)의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시



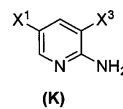
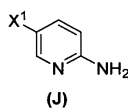
켜 화합물(F)의 HCl 염을 형성하는 단계;



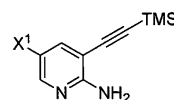
(r) 상기 화합물(F)의 HCl 염을 화합물(G)와 반응시켜 화합물(H)를 형성하는 단계;



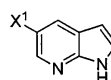
(h-1) 상기 화합물(H)을 가수분해하여 화합물(X-2)를 형성하는 단계;



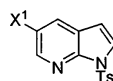
(l) 화합물(J)를 요오드화 또는 브롬화하여 화합물(K)을 형성하는 단계;



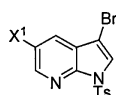
(m) 상기 화합물(K)를 트리메틸실릴 아세틸렌과 반응시켜 화합물(L)을 형성하는 단계;



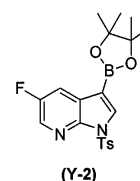
(n-1) 상기 화합물(L)을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드와 반응시켜 화합물(M)을 형성하는 단계;



(p) 상기 화합물(M)을 토실화하여 화합물(N)을 형성하는 단계;



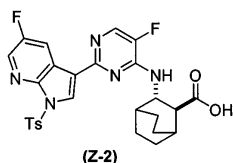
(s) 상기 화합물(N)을 브롬화하여 화합물(O)를 형성하는 단계;



(t) 상기 화합물(O)를 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>의 존재하에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물(Y-2)를

형성하는 단계;

(n) 화합물(X-2)를 팔라듐-XPhos 착물 및  $K_2CO_3$  또는  $K_3PO_4$ 로부터 선택된 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존



재하에 화합물(Y-2)와 반응시켜 화합물(Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

(o) 상기 화합물(Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서, Cbz는 카복실벤질이고;

XPhos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐이고;

Ts는 토실이고;

$R^1$ 은 각각 독립적으로 에틸이고;

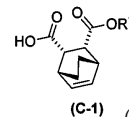
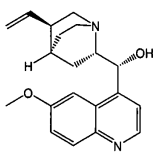
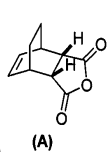
$X^1$ 은 각각 독립적으로 F이고;

$X^2$ 는 각각 독립적으로 F이고;

$X^3$ 은 각각 독립적으로 Br 또는 I인, 방법.

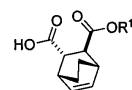
### 청구항 63

화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은,



(g) 화합물(A)를 퀸린 및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸린과 화합물(C-1) (여기서,  $R^1$ 은 에틸이다)의 부가물을 형성하는 단계;

(h) 상기 퀸린과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;



(i) 상기 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 에피머화하여 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

### 청구항 64

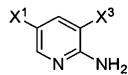
제63항에 있어서, 상기 에피머화 단계(c)가 화합물(C-1)을  $C_{1-6}$  알콕사이드로 처리함을 포함하는, 방법.

### 청구항 65

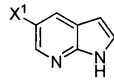
제64항에 있어서, 상기  $C_{1-6}$  알콕사이드가 3급-부톡사이드, 3급-아밀레이트, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는, 방법.

### 청구항 66

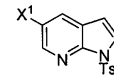
화합물(N)의 제조 방법으로서, 상기 방법은,



(q) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 아세트알데하이드와



반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, X<sup>1</sup>은 독립적으로 -F 또는 -Cl이고, X<sup>3</sup>은 -Br 또는 -I이다)을 형성하는 단계; 및



(p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 67

제66항에 있어서, 단계(q)의 상기 팔라듐 촉매가 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐 및 3급 포스핀 리간드, PR<sub>3</sub>(여기서, R은 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>5-6</sub> 사이클로알킬이다)의 혼합물을 포함하는, 방법.

#### 청구항 68

제67항에 있어서, 상기 3급 포스핀 리간드 PR<sub>3</sub>가 P(<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>, PCy<sub>3</sub>, P(i-Pr)<sub>3</sub>, P(Bu<sub>3</sub>), PEt<sub>3</sub>, PMe<sub>3</sub>, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 PCT 출원은 2013년 11월 13일자로 출원된 미국 가출원 번호 제61/903,893호의 이익을 주장한다. 상기 특허 문헌은 이의 전문이 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 인플루엔자 바이러스 복제 억제제로서 유용한 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0005]

인플루엔자는 계절성 유행병으로, 전세계적으로 확산되어 매년 수십만 명 - 대유행의 해에는 수백만 명 - 이 사망에 이른다. 예를 들면, 20세기에 세 번의 인플루엔자 대유행이 발생하여 수천만 명의 사람이 사망했는데, 이들 대유행은 모두 인체내 바이러스의 신종 균주의 출현에 의해 유발되었다. 종종, 이들 신종 균주들은 기존의 인플루엔자 바이러스가 다른 동물 종으로부터 사람에게 확산되어 발생한다.

[0006]

인플루엔자는 감염된 사람이 기침이나 재채기를 할 때 발생하는 다량의 바이러스를 포함한 비말을 통해 사람에게서 사람으로 주로 전염되며; 이후 이들 다량의 비말은 감염자 주위(예를 들면, 6피트 이내)에 있는 감염되기 쉬운 개체의 상기도의 점막 표면에 정착할 수 있다. 또한, 인플루엔자 바이러스로 오염된 표면을 만진 후에 눈, 코 또는 입을 만지는 것과 같이, 기도 분비물과 직접적으로 접촉하거나 간접적으로 접촉함으로써 전염될 수도 있다. 성인은 증상을 나타내기 하루 전부터 증상이 시작된 후 약 5일까지 인플루엔자를 다른 사람들에게 확산시킬 수 있다. 어린이와 면역계가 약한 사람은 증상이 발현된 후 10일 이상 동안 병을 옮길 수 있다.

[0007]

인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리다에 과(family Orthomyxoviridae)의 RNA 바이러스로서, 이는 5개의 속, 즉 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 이사바이러스(Isavirus) 및 토고토



바이러스(Thogoto virus)를 포함한다.

- [0008] 인플루엔자 바이러스 A 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 A 바이러스를 갖는다. 야생 물새류는 다양한 인플루엔자 A를 위한 자연 숙주이다. 때때로, 바이러스는 다른 종들에 전염되고, 이후 가금류에서 치명적인 발병을 유발할 수 있거나 사람 인플루엔자 대유행을 일으킬 수 있다. A형 바이러스는 세 가지 인플루엔자 유형 중 가장 악성인 사람 병원체이며, 가장 심각한 질환을 일으킨다. 인플루엔자 A 바이러스는 이들 바이러스에 반응하는 항체를 기준으로 하여 상이한 혈청형으로 분류될 수 있다. 사람에서 확인된 혈청형은, 공지되어 있는 대유행 사망자 수의 순서로, H1N1(1918년 스페인 인플루엔자를 일으킴), H2N2(1957년 아시아 인플루엔자를 일으킴), H3N2(1968년 홍콩 독감을 일으킴), H5N1(2007-2008년 인플루엔자 계절에 대유행 위협), H7N7(비정상적인 동물원 성 감염의 가능성을 가짐), H1N2(사람 및 돼지에서 고질적), H9N2, H7N2, H7N3 및 H10N7이다.
- [0009] 인플루엔자 바이러스 B 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 B 바이러스를 갖는다. 인플루엔자 B는 거의 독점적으로 사람을 감염시키며, 인플루엔자 A에 비해 덜 흔하다. 인플루엔자 B 감염에 취약한 것으로 공지되어 있는 유일한 기타 동물은 바다표범이다. 이러한 유형의 인플루엔자는 A형보다 2배 내지 3배 더 느린 속도로 돌연변이하며, 그 결과 유전적으로 덜 다양하여, 단 하나의 인플루엔자 B 혈청형만을 갖는다. 이러한 항원 다양성이 부족한 결과로서, 인플루엔자 B에 대한 어느 정도의 면역은 통상적으로 어린 나이에 획득된다. 그러나, 인플루엔자 B는 충분히 돌연변이하여 지속적인 면역은 불가능하다. 이러한 감소된 속도의 항원 변화는, 이의 제한된 숙주 범위(이종간 항원 대변이(cross species antigenic shift)를 억제함)와 함께, 인플루엔자 B의 대유행이 일어나지 않도록 보장한다.
- [0010] 인플루엔자 바이러스 C 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 C 바이러스를 가지며, 이는 사람과 돼지를 감염시키고 심각한 질병 및 국지적 유행병을 일으킬 수 있다. 그러나, 인플루엔자 C는 다른 유형들에 비해 덜 흔하며, 통상적으로 어린이에서 경증의 질환을 유발하는 것으로 나타난다.
- [0011] 인플루엔자 A, B 및 C 바이러스는 구조적으로 매우 유사하다. 바이러스 입자는 직경이 80 내지 120nm이며, 필라멘트 형태가 발생할 수 있지만 보통은 통상적으로 구형이다. 바이러스로서는 흔치않게, 이의 계놈은 단일 조각의 핵산이 아니며; 대신, 이는 7개 또는 8개 조각의 단편화된 네거티브-센스 RNA를 함유한다. 인플루엔자 A 계놈은 11개의 단백질, 즉 헤마글루티닌(HA: hemagglutinin), 뉴라미니다제(NA: neuraminidase), 핵단백질(NP: nucleoprotein), M1, M2, NS1, NS2(NEP), PA, PB1, PB1-F2 및 PB2를 암호화한다.
- [0012] HA 및 NA는 바이러스 입자들의 외부 상의 거대 당단백질이다. HA는 바이러스가 표적 세포에 결합하는 것과 바이러스 계놈이 표적 세포로 도입되는 것을 매개하는 렉틴인 반면, NA는 성숙한 바이러스 입자들에 결합된 당을 절단함으로써, 감염된 세포로부터의 자손바이러스(progeny virus)의 방출에 관여한다. 따라서, 이들 단백질들은 항바이러스 약물의 표적이 되었다. 또한, 이들은 항체를 발생시킬 수 있는 항원이다. 인플루엔자 A 바이러스는 HA 및 NA에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 아형들로 분류되며, 예를 들면, H5N1에서 H와 N 구별의 기준을 구성한다(상기 참조).
- [0013] 인플루엔자는 생산성 손실 및 이와 관련된 의학적 치료로 인한 직접 비용뿐 아니라 예방 조치의 간접 비용을 발생시킨다. 미국에서, 인플루엔자는 연간 100억 달러 이상의 총 비용을 유발시키지만, 앞으로의 대유행은 직접 및 간접 비용에서 수천억 달러를 발생시킬 수 있는 것으로 추산되고 있다. 예방적 비용도 높다. 정부는 전세계적으로 잠재적인 H5N1 조류 인플루엔자 대유행에 대한 준비와 계획에 수십억의 미국 달러를 소비해 왔고, 이 비용은 약물과 백신을 구입하는 것뿐 아니라 방재 훈련 및 개선된 국경 통제 전략을 개발하는 것과도 관련된다.
- [0014] 인플루엔자에 대한 최근의 치료 선택권은 백신 접종, 및 항바이러스 약제를 사용한 화학요법 또는 화학적 예방을 포함한다. 인플루엔자 백신을 사용한 인플루엔자 백신 접종은 어린이와 노인과 같은 고위험군에게 또는 천식, 당뇨병 또는 심장병이 있는 사람에게 종종 권유된다. 그러나, 백신 접종을 하고도 인플루엔자에 걸릴 수 있다. 백신은 소수의 특정 인플루엔자 균주들에 대해 계절마다 다시 제형화되지만, 해당 계절에 전세계적으로 사람을 활발하게 감염시키는 모든 균주들을 포함할 수는 없다. 제조업자가 계절성 유행병을 다루는 데 필요한 수백만의 용량을 제형화하고 생산하는 데에는 약 6개월이 소요되는데; 때때로, 그 동안 새로운 또는 간과되었던 균주가 돌출하게 되고, 사람들이 백신 접종을 했다 하더라도 감염된다(2003년부터 2004년까지 인플루엔자 계절에 H3N2 후지 독감(Fujian flu)에 의해 감염된 경우). 또한, 백신은 효과를 나타내기까지 약 2주가 걸리기 때문에, 백신 접종 직전에 해당 백신이 예방하고자 하는 해당 균주에 감염되어 앓게 될 가능성도 있다.
- [0015] 추가로, 이들 인플루엔자 백신들의 유효성은 가변적이다. 바이러스의 높은 돌연변이 속도로 인해, 특정 인플루엔자 백신은 대체로 고작 몇 년간만 보호를 제공한다. 인플루엔자 바이러스는 경시적으로 빠르게 변하며, 상이

한 균주들이 우세해지기 때문에, 한 해용으로 제형화된 백신은 다음 해에는 효과가 없을 수 있다.

[0016] 또한, RNA 교정(proofreading) 효소의 부재로 인해, 인플루엔자 vRNA의 RNA-의존성 RNA 폴리머라제는 인플루엔자 vRNA의 근사 길이인 대략 10000 뉴클레오티드당 하나의 뉴클레오티드 삽입 오차를 만든다. 따라서, 새로 제조되는 거의 모든 인플루엔자 바이러스는 돌연변이체-항원 소변이(mutant-antigenic drift)이다. 게놈이 vRNA의 8개의 개별 단편들로 분리됨으로써, 1개 초과 바이러스 균주(viral line)가 단일 세포를 감염시킨 경우, vRNA의 혼합 또는 유전자 재편성(reassortment)이 가능하게 된다. 이로 인한 바이러스 유전학적 특징에서의 빠른 변화는 항원 대변이를 일으키고, 바이러스가 새로운 숙주 종을 감염시키고 방어 면역을 빠르게 극복하게 한다.

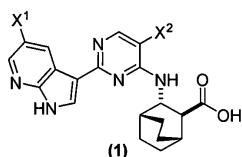
[0017] 항바이러스 약물은 또한 인플루엔자를 치료하는 데 사용될 수 있으며, 뉴라미니다제 억제제가 특히 효과적이지만, 바이러스는 표준 항바이러스 약물에 대한 내성을 발전시킬 수 있다.

[0018] 따라서, 확장된 치료 범위(treatment window) 및/또는 바이러스 역가에 대한 감소된 민감도를 갖는 약물과 같은 인플루엔자 감염 치료용 약물이 여전히 요구되고 있다. 추가로, 이러한 약물을 효율적으로 제조하기 위한 방법들이 요구되고 있다.

### 발명의 내용

[0019] 본 발명은 일반적으로, 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법 및 이에 대한 특정 중간체 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0020] 화학식 1

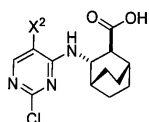


[0021]

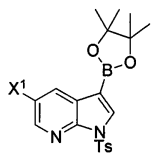
[0022] 상기 화학식 1에서,

[0023]  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 -F 또는 -Cl이다.

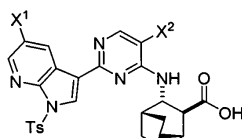
[0024] 하나의 양태에서, 본 발명은, 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은,



[0025] (a) 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 화합물



(Y) 와 반응시켜 화합물(Z)



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

[0026] (b) 상기 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts(토실) 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[0027] 일부 양태에서, 팔라듐 촉매는 동일 반응계에서 형성된다. 일부 양태에서, 이 팔라듐 촉매는 팔라듐-XPhos 착물이고, 여기서, XPhos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐이다. 다른 양태에서, 상기 팔라듐-XPhos 착물은 동일 반응계에서 Pd(0) 또는 Pd(II) 공급원을 XPhos와 혼합함에 의해 제조된다. 그리고, 일부 양태에서, Pd(0) 또는 Pd(II) 공급원은  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ , 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하고, 여기서, dba는 디벤질리덴아세톤이고, OAc는 아세테이트이다. 예를 들면, 상기 팔라듐-XPhos 착물은

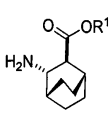
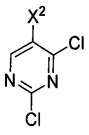
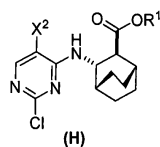
동일 반응계에서  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 를 XPhos와 혼합함에 의해 제조된다.

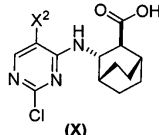
[0028] 다른 양태에서, 염기는 포스페이트 염기 또는 카보네이트 염기를 포함한다. 예를 들면, 포스페이트 염기 또는 카보네이트 염기는  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 또는  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ 로부터 선택된다.

[0029] 일부 양태에서, 상기 단계(a)에 제공된 바와 같이 화합물(Z)를 생성하기 위한 화합물(X)와 화합물(Y)의 반응은, 물 및 2-메틸 THF 또는 THF, 또는 이들의 임의의 배합물로부터 선택된 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행된다.

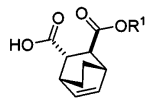
[0030] 다른 양태에서, 단계(b)에서 상기 제공된 바와 같이 화합물(Z)의 토실(Ts) 탈보호는 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ , 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 무기 수산화물로 처리함을 포함한다.

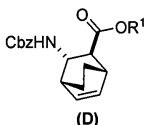
[0031] 일부 양태들은 추가로,

[0032] (c) 화합물(F)  (F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물(G)  (G) 와 반응시켜 화합물(H)  (H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서,  $\text{R}^1$ 은  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다)을 형성하는 단계; 및

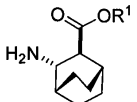
[0033] (d) 상기 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가수분해하여 화합물(X)  (X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[0034] 일부 양태들 추가로,

[0035] (e) 화합물(C)  (C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 디페닐포스포릴 아지드와 반응시키

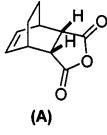
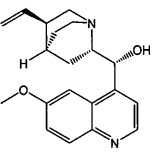
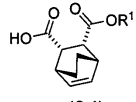
고 벤질 알콜과 반응시켜 화합물(D)  (D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, Cbz는 카복시 벤질이다)을 형성하는 단계; 및

[0036] (f) 상기 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매의 존재하에  $\text{H}_2$ 와 반응시켜 화합물

(F)  (F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[0037] 일부 양태들은 추가로,

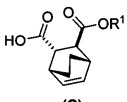
[0038]

(g) 화합물(A)  (A) 를 퀸인  및 R<sup>1</sup>-OH와 반응시켜 퀸인과 화합물(C-1)  (여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다)의 부가물을 형성하는 단계;

[0039]

(h) 상기 퀸인과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할(breaking)하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

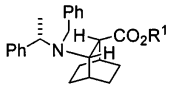
[0040]

(i) 상기 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 에피머화하여 화합물(C)  또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.


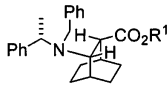
[0041]

일부 양태에서, 에피머화 단계(i)는 화합물(C-1)을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드로 처리함을 포함한다. 일부 양태에서, C<sub>1-6</sub> 알콕사이드는 3급-부톡사이드, 3급-아밀레이트, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함한다. 다른 양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸이다.

[0042]

일부 양태들은 추가로, 화합물(S)  (S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, Ph는 페닐이다)을 팔라듐 촉매의 존재하에 수소화하여 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 팔라듐 촉매는 탄소상 Pd(0)(Pd(0)/C), 탄소상 Pd(OH)<sub>2</sub> 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.


[0043]

일부 양태들은 추가로, 화합물(R)  (R) 을 S-(-)-N-벤질-알파-메틸벤질아미노 리튬과 반응시켜 화합물(S)  (S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.

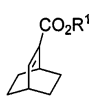
[0044]

일부 양태들은 추가로,

[0045]

(j) 1,3-사이클로헥사디엔을 알루미늄 촉매의 존재하에 CH≡CHC(O)OR<sup>1</sup>과 반응시켜 화합물(Q)  (Q) (여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다)를 형성하는 단계 및

[0046]

(k) 화합물(Q)를 수소화하여 화합물(R)  (R) 을 형성하는 단계를 포함한다.

[0047]

일부 양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸이다.

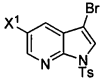
[0048]

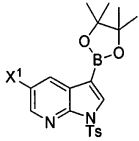
일부 양태에서, 알루미늄 촉매는 EtAlCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>AlCl, AlCl<sub>3</sub>과 트리옥틸알루미늄의 혼합물, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함한다.

[0049] 일부 양태에서, 화합물(Q)의 수소화는 화합물(Q)을 Rh(I) 촉매 또는 피독된(poisoned) Pd(0) 촉매의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시킴을 포함한다.

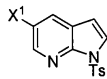
[0050] 일부 양태에서, Rh(I) 촉매는 (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl, (PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RhCl과 에틸 프로피올레이트의 혼합물, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하고, 여기서, Ph는 페닐이다.

[0051] 일부 양태에서, 피독된 Pd(0) 촉매는 CaCO<sub>3</sub>상 납-피독된 Pd(0) 촉매(Pd(Pb)/CaCO<sub>3</sub>)를 포함한다.

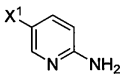
[0052] 일부 양태들은 추가로, 화합물(O)  (O) 를 포스핀 리간드를 포함하는 팔라듐 촉매의 존재하에 비스(피나콜

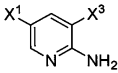
레이토)이붕소와 반응시켜 화합물(Y)  (Y) 를 형성함을 포함한다.

[0053] 일부 양태에서, 포스핀 리간드를 포함하는 팔라듐 촉매는 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>이다.

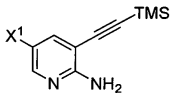
[0054] 일부 양태들은 추가로, 화합물(N)  (N) 을 Br<sub>2</sub>, N-브로모석신이미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 브롬화제로 처리하여 화합물(O)를 형성함을 포함한다.

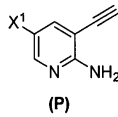
[0055] 일부 양태들은 추가로,

[0056] (1) 화합물(J)  (J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 요오드화제 또는 브롬화제와 반응시켜

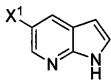
화합물(K)  (K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, X³은 Br 또는 I이다)을 형성하는 단계;

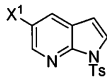
[0057] (m) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 트리메틸실릴 아세틸렌과 반응시켜 화합물(L)

 (L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계(여기서, TMS는 트리메틸실릴이다);

[0058] (n) 화합물(L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드 염기와 반응시켜 화합물(P)  (P) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

[0059] (o) 화합물(P)를 칼륨 3급-부톡사이드, 칼륨 3급-아밀레이트, 또는 이들의 임의의 배합물과 반응시켜 화합물(M)

 (M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

[0060] (p) 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)  (N) 을 형성하는

단계를 포함한다.

[0061] 일부 양태에서,  $C_{1-6}$  알콕사이드 염기는 칼륨 3급-아밀레이트, 칼륨 3급-부톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 나트륨 3급-아밀레이트, 나트륨 3급-부톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함한다.

[0062] 일부 양태에서, 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 트리메틸실릴 아세틸렌과의 반응은  $Pd(Ph_3P)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(dppf)_2Cl_2$ , 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 팔라듐 촉매, 할로겐화 구리(I) 촉매, 또는 이의 임의의 조합의 존재하에 수행된다.

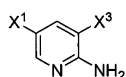
[0063] 일부 양태에서, 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 트리메틸실릴 아세틸렌과의 반응은  $CuI$ ,  $Pd(Ph_3P)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(dppf)_2Cl_2$ , 또는 이들의 임의의 배합물의 존재하에 수행된다.

[0064] 일부 양태에서, 토실화 단계(p)는 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을  $TsCl$ 과 반응시킴에 의해 수행된다.

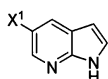
[0065] 일부 양태에서, 화합물(J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을  $I_2$ ,  $ICl$ , *N*-요오도석신이미드를 포함하는 요오드화제와 반응시키고, 여기서,  $X^3$ 은 I이다. 다른 양태에서, 요오드화제는  $I_2$ 이다.

[0066] 일부 양태에서, 화합물(J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을  $Br_2$ , *N*-브로모석신이미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인, 또는 이들의 임의의 배합물을 포함하는 브롬화제와 반응시키고, 여기서,  $X^3$ 은 Br이다. 다른 양태에서, 브롬화제는  $Br_2$ 이다.

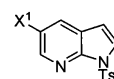
[0067] 일부 양태들은 추가로,



[0068] (q) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐과 3급 포스핀 리간드,  $PR_3$ (여기서, R은  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{5-6}$  사이클로알킬이다)의 혼합물을 포함하는 팔라듐 촉매의 존재하에



아세트알데하이드와 반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서,  $X^3$ 은 Br 또는 I이다)을 형성하는 단계; 및



[0069] (p) 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)을 형성하는 단계를 포함한다.

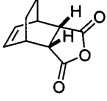
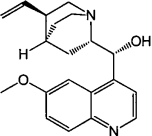
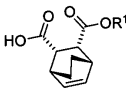
[0070] 일부 양태에서, 3급 포스핀 리간드,  $PR_3$ 은  $P^t(Bu)_3$ ,  $PCy_3$ ,  $P(i-Pr)_3$ ,  $P(Bu_3)$ ,  $PEt_3$ ,  $PMe_3$ , 또는 이들의 임의의 배합물을 포함한다. 예를 들면, 3급 포스핀 리간드는  $P^t(Bu)_3$ 을 포함한다.

[0071] 일부 양태들은 추가로, 탈보호 단계(b) 후에, 화합물(1)을 물 및 1개 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서  $HCl$ 로 처리하여 화합물(1)의  $HCl$  염을 형성함을 포함하고, 여기서, 상기 유기 용매는 아세트니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N,N*-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, *N*-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설펀란, 테트라하이드로푸란 (THF), 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에텐, 크실렌, 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, 3급-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 디메틸 설폭사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 또는 이들의 임의의 배합물로부터 선택된다. 일부 양태에서, 상기 용매 시스템의 유기 용매는 2-

에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 에탄올, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 메틸부틸 케톤, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 부틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 피리딘, 톨루엔, 및 크실렌으로부터 선택된다.

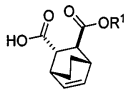
[0072] 일부 양태에서, 상기 용매 시스템은 물 및 아세톤, 또는 물 및 이소프로판올을 포함한다.

[0073] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이고, 상기 방법은

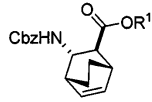
[0074] (g) 화합물(A)  (A) 를 퀸린  및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸린과 화합물(C-1)  (C-1)

(여기서, R<sup>1</sup>은 에틸이다)의 부가물을 형성하는 단계;

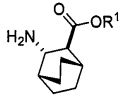
[0075] (h) 상기 퀸린과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

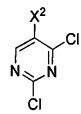
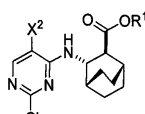
[0076] (i) 상기 화합물(C-1)을 화합물(C)  (C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 에피머화하는 단계;

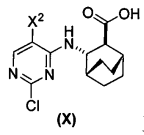
[0077] (e) 상기 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 디페닐포스포릴 아지드 및 벤질 알콜과 반응시켜 화

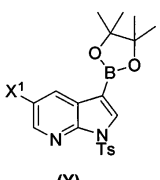
합물(D)  (D) (여기서, Cbz는 카복실벤질이다)를 형성하는 단계;

[0078] (f) 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매(Pd(0)/C)의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시켜 화합

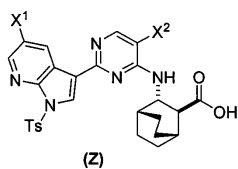
물(F)  (F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

[0079] (c) 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물(G)  (G) 와 반응시켜 화합물(H)  (H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

[0080] (d) 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가수분해하여 화합물(X)  (X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

[0081] (a) 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 화합물(Y)  (Y) 와





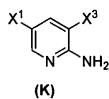
반응시켜 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

[0082]

(b) 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서,  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;  $R^1$ 은 각각 독립적으로 에틸이다)을 형성하는 단계를 포함한다.

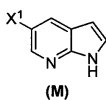
[0083]

또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이고, 상기 방법은



[0084]

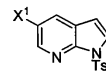
(q) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 아세트알데하이드와



반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

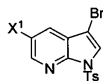
[0085]

(p) 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)을 형성하는 단계;



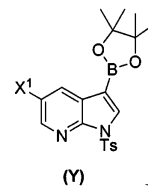
[0086]

(s) 화합물(N)을 브롬화하여 화합물(O)를 형성하는 단계;



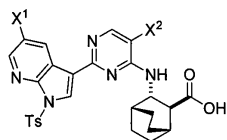
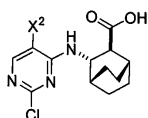
[0087]

(t) 화합물(O)를 팔라듐 촉매의 존재하에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물(Y)를 형성하는 단계;



[0088]

(a) 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 상기 화합물(Y)와



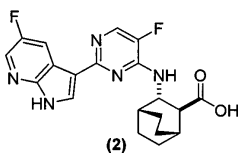
반응시켜 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

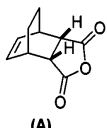
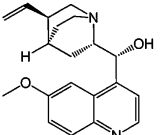
[0089]

(b) 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;  $X^3$ 은 -Br이고;  $R^1$ 은 각각 독립적으로 에틸이다.

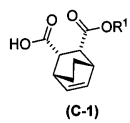


[0090] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이고, 상기 방법은

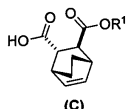


[0091] (g) 화합물(A)  (A) 를 퀸린  및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸린과 화합물(C-1)의 부가물을 형성하는 단계;

[0092] (h) 상기 퀸린과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1)

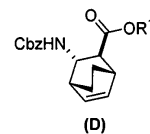


[0093] (i-1) 상기 화합물(C-1)을 3급-부톡사이드 또는 3급-아밀레이트로부터 선택된 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드와 반응시켜 화

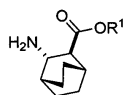


합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

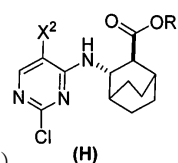
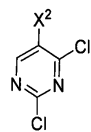
[0094] (e) 상기 화합물(C)를 디페닐포스포릴 아지드와 반응시킨 다음, 벤질 알콜과 반응시켜 화합물(D)를 형성하는 단계;



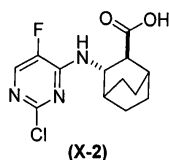
[0095] (f) 상기 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매 (Pd(0)/C)의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시



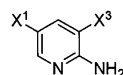
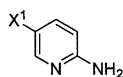
켜 화합물(F)의 HCl 염을 형성하는 단계;



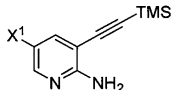
[0096] (r) 상기 화합물(F)의 HCl 염을 화합물(G)와 반응시켜 화합물(H)의 HCl 염을 형성하는 단계;

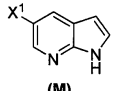


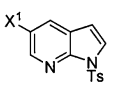
[0097] (h-1) 상기 화합물(H)를 가수분해하여 화합물(X-2)를 형성하는 단계;

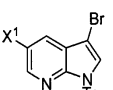


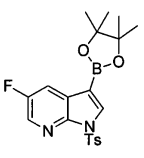
[0098] (l) 화합물(J)를 요오드화 또는 브롬화하여 화합물(K)을 형성하는 단계;

[0099] (m) 상기 화합물(K)를 트리메틸실릴 아세틸렌과 반응시켜 화합물(L)  (L) 을 형성하는 단계;

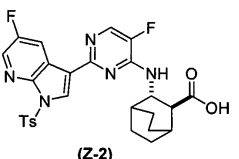
[0100] (n-1) 상기 화합물(L)을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드와 반응시켜 화합물(M)  (M) 을 형성하는 단계;

[0101] (p) 상기 화합물(M)을 토실화하여 화합물(N)  (N) 을 형성하는 단계;

[0102] (s) 상기 화합물(N)을 브롬화하여 화합물(O)  (O) 를 형성하는 단계;

[0103] (t) 상기 화합물(O)를 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>의 존재하에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물(Y-2)  (Y-2) 를 형성하는 단계;

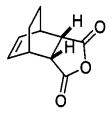
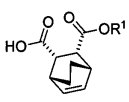
[0104] (a) 화합물(X-2)를 팔라듐-XPhos 착물 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>로부터 선택된 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존

재하에 화합물(Y-2)와 반응시켜 화합물(Z-2)  (Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및

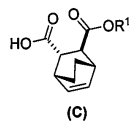
[0105] (b) 상기 화합물(Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함하고,

[0106] 여기서, Cbz는 카복실벤질이고; XPhos는 2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐이고; R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 에틸이고; X<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 F이고; X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 F이고; X<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 Br 또는 I이다.

[0107] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이고, 상기 방법은

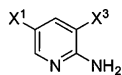
[0108] (g) 화합물(A)  (A) 를 퀸 및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸과 화합물(C-1)  (C-1) (여기서, R<sup>1</sup>은 에틸이다)의 부가물을 형성하는 단계;

[0109] (h) 상기 퀸과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1)을 형성하는 단계;

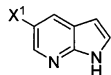


[0110] (i) 상기 화합물(C-1)을 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 에피머화하는 단계를 포함한다.

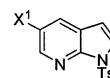
[0111] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(N)의 제조 방법에 관한 것이고, 상기 방법은



[0112] (q) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 아세트알데하이드와



반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서,  $X^1$ 는 F 또는 Cl이고,  $X^3$ 은 Br이다)을 형성하는 단계;



[0113] (p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)을 형성하는 단계를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0114] 도 1은 사람에서의 생존 약독화된 인플루엔자 챌린지 모델에서 1200mg/600mg의 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A 용량 그룹에 대한 AUC 바이러스 shedding(viral shedding)을 나타내는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0115] I. 통상적으로 사용된 약어들

[0116] ACN 아세토니트릴

[0117] tBuOAc 3급-부틸 아세테이트

[0118] DABCO 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄

[0119] DCM 디클로로메탄

[0120] EtOAc 에틸 아세테이트

[0121] IPAc 이소-프로필 아세테이트

[0122] MIBK 메틸 이소-부틸 케톤

[0123] TEA 트리에틸아민

[0124] THF 테트라하이드로푸란

[0125] PG 보호 그룹

[0126] LG 이탈 그룹

[0127] Ac 아세틸

[0128] TMS 트리메틸실릴

[0129] TBS 3급-부틸디메틸실릴

[0130] TIPS 트리-이소-프로필실릴

[0131] TBDPS 3급-부틸디페닐실릴

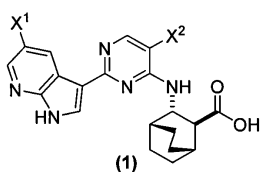
[0132]	TOM	트리-이소-프로필실릴옥시메틸
[0133]	DMP	데스-마르틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)
[0134]	IBX	2-요오독시벤조산
[0135]	DMF	디메틸포름아미드
[0136]	MTBE	메틸-3급-부틸에테르
[0137]	TBAF	테트라- <i>n</i> -부틸암모늄 플루오라이드
[0138]	d.e.	부분입체이성체 과량
[0139]	e.e.	에난티오머 과량
[0140]	d.r.	부분입체이성체 비
[0141]	DMSO	디메틸 설펡사이드
[0142]	TCA	트리클로로아세트산
[0143]	ATP	아데노신 트리포스페이트
[0144]	EtOH	에탄올
[0145]	Ph	페닐
[0146]	Me	메틸
[0147]	Et	에틸
[0148]	Bu	부틸
[0149]	DEAD	디에틸아조디카복실레이트
[0150]	HEPES	4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설펡산
[0151]	DTT	디티오프레이톨
[0152]	MOPS	4-모르폴린프로판설펡산
[0153]	NMR	핵자기 공명
[0154]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0155]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분석법
[0156]	TLC	박층 크로마토그래피
[0157]	Rt	체류 시간
[0158]	HOBt	하이드록시벤조트리아졸
[0159]	Ms	메실
[0160]	Ts	토실
[0161]	Tf	트리플릴릴
[0162]	Bs	베실
[0163]	Ns	노실
[0164]	Cbz	카복시벤질
[0165]	Moz	<i>p</i> -메톡시벤질 카보닐
[0166]	Boc	3급-부틸옥시카보닐
[0167]	Fmoc	9-플루오레닐메틸옥시카보닐

[0168]	Bz	벤조일
[0169]	Bn	벤질
[0170]	PMB	<i>p</i> -메톡시벤질
[0171]	AUC	곡선 이하 면적
[0172]	DMPM	3,4-디메톡시벤질
[0173]	PMP	<i>p</i> -메톡시페닐
[0174]	XRPD	X-선 분말 회절

## [0175] II. 화합물의 제조

[0176] 본원에 인용된 단계들이 단계의 문자에 상관없이 임의의 시간순으로 수행될 수 있음을 주목한다. 예를 들면, 단계(a)가 선행될 수 있거나 또는 단계(g), 단계(e), 단계(f), 또는 단계(s)에 이어 발생할 수 있다.

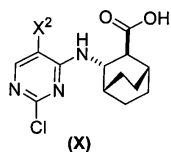
[0177] 화합물(1)



[0178]

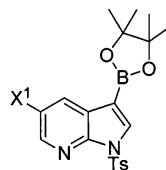
[0179] 화합물(2)(여기서, 화합물(1)의  $X^1$  및  $X^2$ 는 둘 다 -F이다), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 인플루엔자 바이러스 복제 억제제이며, WO 2010/148197에 기재된 바와 같이, 환자에서 인플루엔자 치료를 위해 사용될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서,  $X^1$ 은 -F이고,  $X^2$ 는 -F이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $X^1$ 은 -Cl이고,  $X^2$ 는 -F이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $X^1$ 은 -Cl이고,  $X^2$ 는 -Cl이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $X^1$ 은 -F이고,  $X^2$ 는 -Cl이다.

[0180] 하나의 양태에서, 화합물 (1) 및 (2), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 반응식 1에 나타난 바와 같이 제



조될 수 있다: (a) 화합물(X)

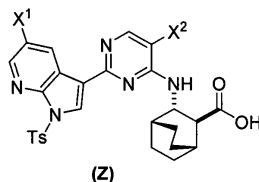
또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐-XPhos 착물 및



포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존재하에 화합물(Y)

와 반응시켜 화합물(Z)

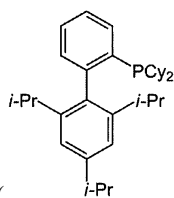
또는 이



의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

및 (b) 화합물(Z) 또는 이의 약제학적

으로 허용되는 염의 토실(Ts) 그룹을 탈보호하는 단계.  $X^1$ 은 -F 또는 -Cl이고; Ts는 토실이고; XPhos는 2-디사



이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐( , 여기서, Cy는 사이클로헥실이고, *i*-Pr은 이소프로필이다)이다.

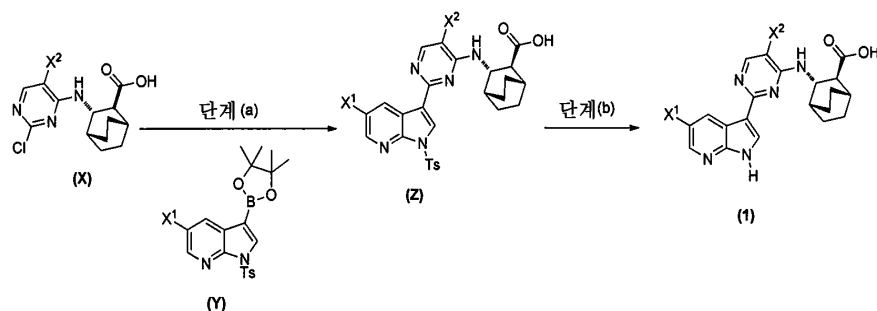
[0181] 팔라듐-XPhos 착물은 미리 제조된 시약으로서 사용될 수 있거나 대안적으로 동일 반응계에서 제조될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 팔라듐-Xphos 착물은 Pd(0) 또는 Pd(II) 공급원을 XPhos와 혼합함에 의해 제조된다. Pd(0) 또는 Pd(II) 공급원의 전형적인 예는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, 및 PdCl<sub>2</sub>를 포함하고, 여기서, dba는 디벤질리덴아세톤이고, OAc는 아세테이트이다. 하나의 구체적인 양태에서, 팔라듐-XPhos 착물은 Pd(OAc)<sub>2</sub>를 XPhos와 혼합함에 의해 동일 반응계에서 제조될 수 있다.

[0182] 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 화합물(Y)의 반응은 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존재 하에 수행된다. 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 전형적인 예는 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 및 Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 포함한다. 또 다른 양태에서, 염기는 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 포함한다.

[0183] 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 화합물(Y)의 반응은 임의의 적합한 용매 시스템 중에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 이는 물, 및 2-MeTHF 또는 THF, 또는 이들의 배합물로부터 선택된 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 이는 물 및 THF를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 이는 물 및 2-MeTHF를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행된다.

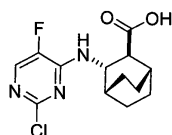
[0184] 탈보호 단계(b)는 토실 그룹의 탈보호를 위해 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 탈보호 단계는 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 무기 수산화물로 처리함을 이용한다. 적합한 무기 수산화물의 전형적인 예는 LiOH, NaOH, 및 KOH를 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, LiOH가 사용된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 탈보호 단계(b)는 THF를 포함하는 용매 시스템 중에서 LiOH를 사용한다.

[0185] 반응식 1:

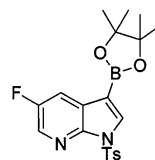


[0186]

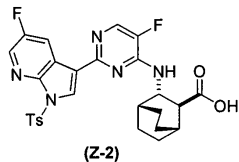
[0187] 또 다른 양태에서, 화합물(2) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 반응식 1-A에 나타난 바와 같이 제조될 수



있다: (a) 화합물(X-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐-XPhos 착물 및 포스페이

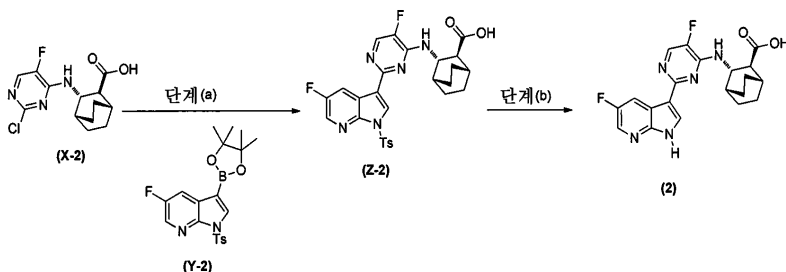


트 또는 카보네이트 염기의 존재하에 화합물(Y-2) (Y-2) 와 반응시켜 화합물(Z-2)



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및 (b) 상기 화합물(Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 토실(Ts) 그룹의 탈보호 단계. 각각의 단계(a) 및 단계(b)에 대한 적합한 반응 조건 및 포스페이트 또는 카보네이트 염기를 포함한 이의 구체적인 예는 반응식 1에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0188] 반응식 1-A:

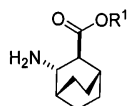


[0189]

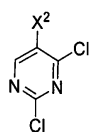
[0190] 또 다른 양태에서, 반응식 1 및 1-A의 단계(a)(예를 들면, 화합물 (X) 및 (Y) 간의 반응, 및 화합물 (X-2) 및 (Y-2) 간의 반응)는 반응 후에 그러나 Ts 그룹의 탈보호 단계 (b) 전에 Pd 스캐빈저(예를 들면, 수지 또는 탄소)를 추가로 사용하여 임의의 잔류 Pd 촉매의 양을 제거하거나 감소시킬 수 있다. 적합한 Pd 스캐빈저의 전형적인 예는 폴리스티렌-결합된 트리머캅토티아진 수지(예를 들면, MP-TMP 수지)를 포함한다.

[0191] 반응식 1 및 1-A에 나타난 바와 같이, 화합물 (1) 및 (2), 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 본 발명의 방법들은 화합물 (X) 및 (Z)를 사용하고, 상기 화합물 각각은 유리 카복실산 그룹을 갖는다. 특정 이론으로 결부시킴 없이, 이의 상응하는 에스테르 대신에 화합물 (X) 및 (Z)의 사용은 에난티오머적으로 순수한 화합물 (1) 및 (2), 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 보다 편리하고 효율적으로 제공할 수 있는데, 이는 화합물(X) 및 (Z)가 전형적으로 고체이지만 이의 상응하는 에스테르가 오일이기 때문이다. 오일성 재료는 일반적으로 고체 물질에 비해 정제하기 어려워, 특히 화합물 (1) 및 (2) 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 상업적 생산과 같은 대규모 제조시에 특히 최종 생성물의 전체 수율 및/또는 에난티오머 순도를 손상시킬 수 있다. 특히, 화합물 (X) 및 (Z)의 상응하는 에스테르를 일반적으로 에피머화 (예를 들면, 화합물(X)의 화합물 (Z)로의 스즈키 반응 동안 및 화합물(Z)의 Ts의 탈보호 동안) 처리하고, 이는 최종 생성물의 전체 수율 및/또는 에난티오머 순도를 손상시킬 수 있다.

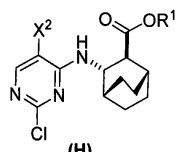
[0192] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화합물(X) 및 이의 약제학적으로 허용



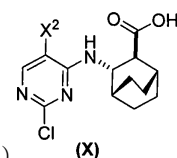
되는 염의 제조를 사용한다. 상기 제조는 (c) 화합물(F) (F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화



합물(G) (G) 와 반응시켜 화합물(H)

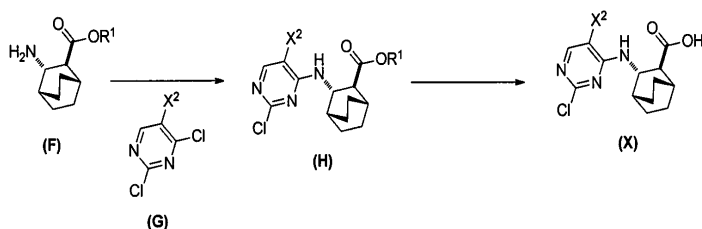


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;



및 (d) 상기 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가수분해하여 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.  $R^1$ 은  $C_{1-4}$  알킬, 예를 들면, 에틸 또는 메틸이다. 하나의 구체적인 양태에서,  $R^1$ 은 에틸이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $R^1$ 은 메틸이다.

[0193] 반응식 2:

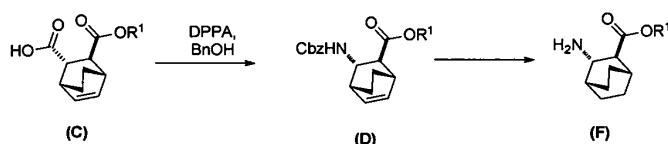


[0194]

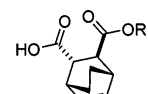
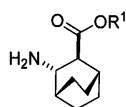
[0195] 화합물(G) 및 화합물(F) 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 간의 커플링(단계 c), 및 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 가수분해(단계 d)는 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 화합물(G) 간의 커플링은 염기, 예를 들면, 아민 염기의 존재하에 15°C 내지 40°C(예를 들면, 25°C 내지 35°C) 범위의 온도에서 수행된다. 이러한 아민 염기의 전형적인 예는 N,N-디이소프로필에틸 아민, 트리에틸아민, N,N-디에틸메틸 아민 등을 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 가수분해는 염기, 예를 들면, 무기 염기의 존재하에 수행된다. 이러한 무기 염기의 전형적인 예는 LiOH, NaOH, KOH 등을 포함한다. 하나의 추가의 구체적인 양태에서, 가수분해는 화합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 20°C 내지 50°C, 예를 들면, 35°C 내지 50°C(예를 들면, 45°C) 범위의 온도에서 LiOH로 처리함에 의해 수행된다.

[0196] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조를 사용한다.

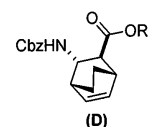
[0197] 반응식 3:



[0198]



[0199] 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조는, (e) 화합물(C) 또는 이의 약



제학적으로 허용되는 염을 디페닐포스포릴 아지드(DPPA)에 이어 벤질 알콜과 반응시켜 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (f) 상기 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매 (Pd(0)/C)의 존재하에  $H_2$ 와 반응시켜 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다. Cbz는 카복시벤질이다.

[0200] 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 DPPA 및 벤질 알콜의 반응으로 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 것은, 커티우스(Curtius) 재배열에 적합한 임의의 조건에서 수행될 수 있다. 특정 이론으로 결부시킴 없이, 커티우스 재배열 동안 아실니트렌 중간체는 DPPA와 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 반응에 의해 형성되고, 이어서 이소시아네이트 중간체로 재배열한다. 상기 이소시아네이트

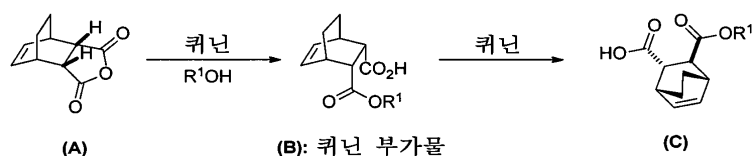


중간체를 벤질 알콜과 후속적으로 반응시켜 화합물(D)의 Cbz-보호된 아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 생성한다. 하나의 구체적인 양태에서, 커티우스 재배열은 60℃ 내지 100℃, 예를 들면, 90℃ 내지 100℃ 또는 95℃ 내지 100℃ 범위의 온도에서 수행된다. 하나의 구체적인 양태에서, 반응은 염기, 예를 들면, 아민 염기의 존재하에 수행된다. 이러한 아민 염기의 전형적인 예는 트리에틸아민, N,N, 디이소프로필에틸 아민, N,N-디에틸메틸 아민 등을 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 커티우스 재배열은 승온, 예를 들면, 90℃ 내지 110℃에서 유동 장치를 사용하여 수행된다.

[0201] 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Cbz 그룹의 탈보호에 의한 이중 결합의 수소화는, 이중 결합의 일반적인 수소화 및 Cbz 그룹 탈보호에 대해 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd(0) 촉매(Pd/C), 예를 들면, 10%(건조 기반 중량 기준) Pd/C의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시킨다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 H<sub>2</sub>의 반응 생성물을 에탄올 중에서 HCl으로 추가로 처리하여 화합물(F)의 HCl 염을 형성한다.

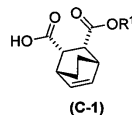
[0202] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조를 사용한다.

[0203] 반응식 4:



[0204]

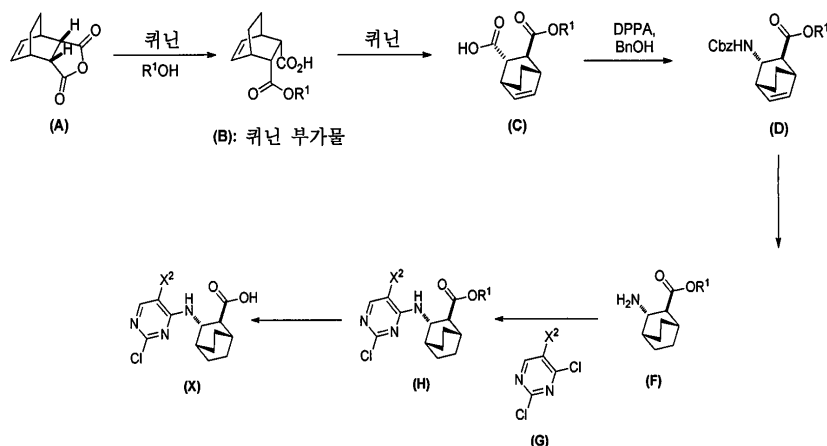
[0205] 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조는, (g) 화합물(A) 를 퀴닌 및 R'OH와 반응시켜 퀴닌과 화합물(C-1)의 부가물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (h) 상기



부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계(여기서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-4</sub> 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 부틸)이다); 및 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 에피머화하는 단계를 포함한다. 구체적인 양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸이다. 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 에피머화는 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건을 사용하여 수행될 수 있다. 전형적으로, 이는 염기, 예를 들면, 알콕사이드로 처리함에 의해 수행된다. 하나의 구체적인 양태에서, C<sub>1-6</sub> 알콕사이드(예를 들면, 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨 또는 칼륨) 또는 알칼리 토금속(예를 들면, 칼슘 또는 마그네슘) C<sub>1-6</sub> 알콕사이드)가 사용된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 3급-부톡사이드(예를 들면, 칼륨 3급-아밀레이트) 또는 3급-아밀레이트(예를 들면, 칼륨 3급-아밀레이트)가 사용된다.

[0206] 하나의 구체적인 양태에서, 본 발명의 방법들은 하기 반응식 5에 나타난 바와 같이, 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조를 사용한다.

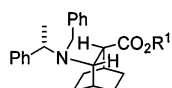
[0207] 반응식 5:



[0208]

[0209] 반응식 5의 각각의 단계에 적합한 반응 조건 및 이의 구체적인 예는 상기 기재된 바와 같다.

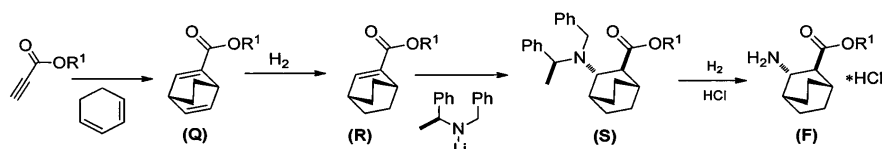
[0210] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조를 사용한다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(F)의 HCl 염을 제조한다(예를 들면, 반응식 6 참조). 상기 제조는, 화합물



(S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, Ph는 페닐이다)을 팔라듐 촉매의 존재하에 수소화하여 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성함을 포함하고, 여기서, Ph는 페닐이다. 전형적으로, 수소화는 탄소-탄소 또는 탄소-헤테로원자(예를 들면, N, O, 또는 S) 단일 결합이 수소에 의한 절단 또는 "분해(lysis)"를 진행하는 화학 반응을 나타낸다. 특정 이론으로 결부시킴 없이, 화합물(S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 수소화 동안, 화합물(S)의 -N(CH<sub>2</sub>Ph)(CH(CH<sub>3</sub>)Ph)의 탄소-질소 결합이 절단된다. 전형적으로 수소화는 수소 가스를 사용하여 촉매적으로 수행된다. 수소화 단계를 위한 팔라듐 촉매의 적합한 예는 탄소상 Pd(0)(Pd/C), 탄소상 Pd(OH)<sub>2</sub>(Pd(OH)<sub>2</sub>/C), 및 이들의 조합을 포함한다.

[0211] 하나의 구체적인 양태에서, 수소화 단계는 HCl(예를 들면, 물 중의 37.7wt%)의 존재하에 수행되고, 화합물(F)의 HCl 염을 발생시킨다.

[0212] 반응식 6:

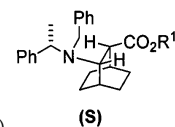


[0213]

[0214] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(S) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조를 사용한다. 상



기 제조는 화합물(R) (R) 을 S-(-)-N-벤질-알파-메틸벤질아미노 리튬과 반응시켜 화합물(S) (S)



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성함을 포함한다. 상기 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 반응 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, S-(-)-N-벤질-알파-메틸벤질아미노 리튬은 S-(-)-N-벤질-알파-메틸벤질아민을 알킬리튬, 예를 들면, *m*-부틸리튬과 혼합함에 의해 동일 반응계에서 제조된다.

[0215] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(R)의 제조를 사용한다. 상기 제조는, (j) 1,3-사이클로헥사디엔



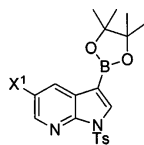
을 알루미늄 촉매의 존재하에  $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}^1$ 과 반응시켜 화합물(Q) (Q) 를 형성하는 단계; 및 (k) 화합물



(Q)를 수소화하여 화합물(R) (R) 을 형성하는 단계를 포함한다.  $\text{R}^1$ 은  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 구체적인 양태에서,  $\text{R}^1$ 은 에틸이다. 또 다른 구체적인 양태에서,  $\text{R}^1$ 은 메틸이다.

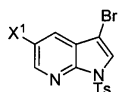
[0216]

이전 단락의 단계(j)는 1,3-사이클로헥사디엔과  $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}^1$  간의 디엘스-앨더 반응(Diels-Alder reaction)이다. 디엘스-앨더 반응에 대해 당업계에 공지된 임의의 적합한 알루미늄 촉매가 단계(j)에 사용될 수 있다. 알루미늄 촉매의 적합한 예는  $\text{EtAlCl}_2$  ( $\text{Et}$  = 에틸),  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , 및  $\text{AlCl}_3$ 과 트리옥틸알루미늄의 혼합물을 포함한다. 이전 단락의 수소화 단계(k)는 일반적 수소화에 대해 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 단계(k)는 화합물(Q)을  $\text{Rh}(\text{I})$  또는 피독된  $\text{Pd}(0)$  촉매의 존재하에  $\text{H}_2$ 와 반응시킴을 포함한다.  $\text{Rh}(\text{I})$  촉매의 적합한 예는  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$  및  $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ 과 에틸 프로피올레이트와의 혼합물을 포함하고, 여기서,  $\text{Ph}$ 는 페닐이다. 피독된  $\text{Pd}(0)$  촉매는  $\text{Pd}(0)$  촉매를 나타내고, 여기서, 또 다른 화합물은  $\text{Pd}$  반응을 조절하기 위해 이의 활성 표면 부위에 화학적으로 결합된다. 독성 부위는, 촉매가 촉매시켜야 하는 반응을 더 이상 촉진시킬 수 없다. 일반적으로, 독성 촉매를 사용하여 반응의 선택성을 개선시킬 수 있다. 피독된  $\text{Pd}(0)$  촉매의 적합한 예는 납-피독된  $\text{CaCO}_3$ 상  $\text{Pd}(0)$  촉매 ( $\text{Pd}(\text{Pb})/\text{CaCO}_3$ )를 포함한다.



[0217]

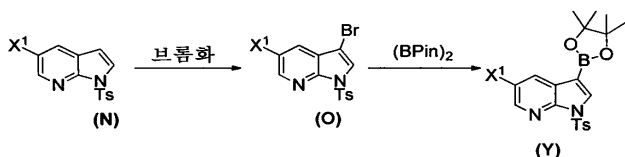
또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(Y) (Y) 의 제조를 사용한다. 화합물(Y)의 제조는 화합



물(O) (O) 를 팔라듐 촉매의 존재하에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물(Y)를 형성함을 포함한다. 예를 들면, 반응식 7 참조:

[0218]

반응식 7:



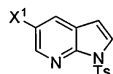
[0219]

[0220]

적합한 팔라듐 촉매의 전형적인 예  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 를 포함한다.

[0221]

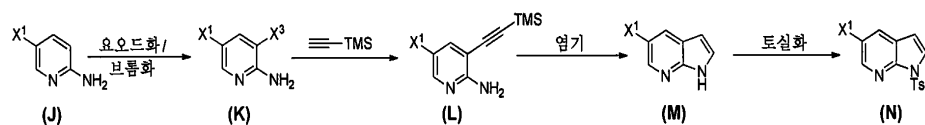
또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 상기 반응식 8에 나타난 바와 같이, 화합물(Y)의 제조를 위해 화합물(O)를 팔라듐 촉매의 존재하에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시킴을 포함하고, 화합물(O)의 제조를 추가로



사용한다. 화합물(O)의 제조는 화합물(N) (N) 을 브롬화제로 브롬화함을 포함한다. 브롬화제의 전형적인 예는  $\text{Br}_2$ ,  $\text{NBS}$ , 및  $\text{DBDMH}$ 를 포함하고, 여기서,  $\text{NBS}$ 는 *N*-브로모석신이미드이고,  $\text{DBDMH}$ 는 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인이다. 하나의 구체적인 양태에서, 브롬화제는  $\text{Br}_2$  또는  $\text{NBS}$ 를 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 브롬화제는  $\text{NBS}$ 를 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 브롬화제는  $\text{Br}_2$ 를 포함한다.

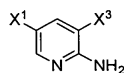
[0222] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 반응식 8에 나타난 바와 같이, 화합물(N)의 제조를 사용한다.

[0223] 반응식 8:

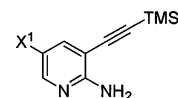


[0224]

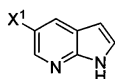
[0225] 화합물(N)의 제조는, (1) 화합물(J) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 요오드화제 또는 브롬화



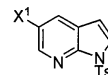
제와 반응시켜 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (m) 상기 화합물



(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 트리메틸실릴 아세틸렌과 반응시켜 화합물(L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (n-1) 상기 화합물(L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을



C<sub>1-6</sub> 알콕사이드 염기와 반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계;

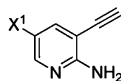


및 (p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N) 을 형성하는 단계  
를 포함하고, 여기서, X<sup>1</sup>은 -F 또는 -Cl이고; X<sup>3</sup>은 -Br 또는 -I이고; TMS는 트리메틸실릴이고; Ts는 토실이다.

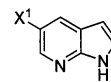
[0226] 반응식 8에서 요오드화 또는 브롬화는 당업계에 공지된 적합한 조건 및 시약을 사용하여 수행될 수 있다. 브롬화제의 전형적인 예는 Br<sub>2</sub>, NBS, 및 DBDMH를 포함하고, 여기서, NBS는 *N*-브로모석신이미드이고 DBDMH는 1,3-디브로모-5,5-디메틸하이단토인이다. 요오드화제의 전형적인 예는 I<sub>2</sub>, ICl, 및 NIS를 포함하고, 여기서, NIS는 *N*-요오도석신이미드이다. 하나의 구체적인 양태에서, 브롬화가 사용된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 브롬화는 Br<sub>2</sub>의 사용에 의해 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 브롬화는 NBS의 사용에 의해 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 요오드화가 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 요오드화는 I<sub>2</sub>의 사용에 의해 사용된다.

[0227] 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 트리메틸실릴 아세틸렌의 반응은 아릴할라이드와 트리메틸실릴 아세틸렌 간의 소노가시라 커플링(Sonogashira coupling)에 대해 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 이는 팔라듐 촉매 및/또는 할로젠화 구리(I) 촉매의 존재하에 수행된다. 할로젠화 구리(I)의 전형적인 예는 CuI를 포함한다. 팔라듐 촉매의 전형적인 예는 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(Ph = 페닐), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센), Pd(acac)<sub>2</sub>(acac = 아세틸아세토네이트), PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(Cy = 사이클로헥실), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(dba = 디벤질리덴아세톤), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, 팔라듐 촉매 및/또는 할로젠화 구리(I) 촉매의 존재하에 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 아민 염기(예를 들면, C<sub>1-4</sub> 알킬아민, 예를 들면, 트리에틸아민, N,N, 디이소프로필에틸 아민, N,N-디에틸메틸 아민), 및 팔라듐 촉매 및/또는 할로젠화 구리(I) 촉매의 존재하에 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, CuI, 및 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 또는 이들의 임의의 배합물로부터 선택된 Pd 촉매의 존재하에 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, C<sub>1-4</sub> 알킬아민(예를 들면, 트리에틸아민), 및 CuI 및 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 또는 이들의 임의의 배합물로부터 선택된 Pd 촉매의 존재하에 수행된다.

[0228] 화합물(L) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드 염기의 반응의 단계(n)는 또한 당업계에 공지된 적합한 조건 및 시약을 사용하여 수행될 수 있다. C<sub>1-6</sub> 알콕사이드의 전형적인 예는 상기 기재된 바와 같다. 구체적인 예는 3급-아밀레이트, 3급-부톡사이드, 및 메톡사이드, (예를 들면, 칼륨 3급-아밀레이트, 칼륨 3급-부톡사이드, 및 나트륨 메톡사이드), 및 이들의 임의의 배합물을 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, 칼륨 3급-부톡사이드가 사용된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 단계(n)는 화합물(L) 또는 이의 약제학적으로



허용되는 염을 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 화합물(P) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성

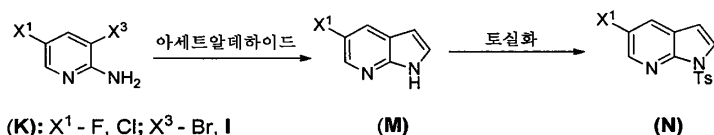


하고, 후속적으로 칼륨 3급-부톡사이드 및/또는 칼륨 3급-아밀레이트와 반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성함을 포함한다.

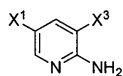
[0229] 토실화 단계(p)는 토실화에 대해 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 토실화 단계는 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 TsCl과 반응시킴에 의해 수행된다.

[0230] 또 다른 양태에서, 본 발명은 반응식 9에 나타난 바와 같이, 화합물(N)의 제조를 사용한다

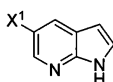
[0231] 반응식 9:



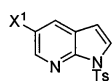
[0232]



[0233] 상기 제조는, (q) 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 아세트



알데하이드와 반응시켜 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, X<sup>3</sup>은 -Br 또는 -I이다)을 형성하는 단계; 및 (p) 상기 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물



(N) 을 형성하는 단계를 포함한다.

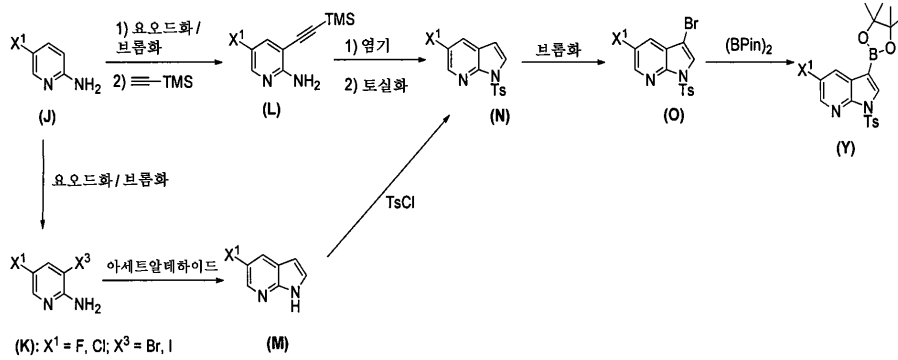
[0234] 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 아세트알데하이드의 반응을 위한 팔라듐 촉매의 전형적인 예는 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐과 3급 포스핀 리간드, PR<sub>3</sub>(여기서, R은 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>5-6</sub> 사이클로알킬이다)의 혼합물을 포함한다. 3급 포스핀 리간드, PR<sub>3</sub>의 전형적인 예는 P(<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>, PCy<sub>3</sub>, P(*i*-Pr)<sub>3</sub>, P(Bu)<sub>3</sub>, PEt<sub>3</sub>, PMe<sub>3</sub>, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, P(<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>이 사용된다.

[0235] 하나의 구체적인 양태에서, 반응식 10에 나타난 바와 같이, 화합물(N)의 제조는 토실화 단계 전에 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 아세트알데하이드와의 반응 혼합물을 카보네이트 염기, 예를 들면, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 처리하여 화합물(N)을 형성함을 추가로 포함한다.

[0236] 토실화 단계(p)는 토실화에 대해 당업계에 공지된 임의의 적합한 조건에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 토실화 단계는 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 TsCl과 반응시킴에 의해 수행된다.

[0237] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 반응식 10에 나타난 바와 같이, 화합물(Y)의 제조를 사용한다. 반응식 11의 각각의 단계에 대한 예 및 조건은 상기 기재된 바와 무관한다.

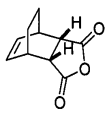
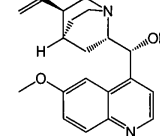
[0238] 반응식 10:

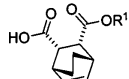


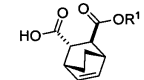
[0239]

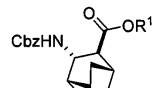
[0240]

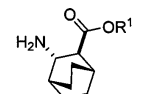
또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조에 대한 것이고,

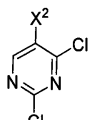
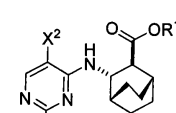
상기 방법들은, (g) 화합물(A)  를 퀸린  및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸린과 화합물(C-

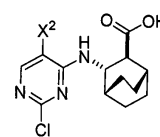
1)  (C-1)의 부가물을 형성하는 단계; (h) 퀸린과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (i) 상기 화합물(C-1) 또는

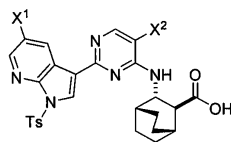
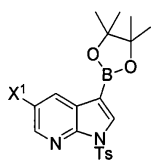
이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물(C)  또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 에피머화하는 단계; (e) 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 디페닐포스포릴 아지드(DPPA) 및 벤질 알콜과 반응

시켜 화합물(D)  (D) (여기서, Cbz는 카복실벤질이다)를 형성하는 단계; (f) 화합물(D) 또는 이의 약제

학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매(Pd(0)/C)의 존재하에 H<sub>2</sub>와 반응시켜 화합물(F)  (F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (c) 화합물(F) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 화합물

(G)  (G) 반응시켜 화합물(H)  (H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (d) 화

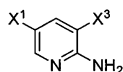
합물(H) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가수분해하여 화합물(X)  (X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (a) 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에



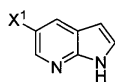
화합물(Y) (Y) 와 반응시켜 화합물(Z) (Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및 (b) 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;  $R^1$ 은 에틸이다. 구체적인 것들을 포함한, 각각의 단계에 적합한 조건 및 시약은 반응식 1 내지 10에 대해 상기 기재된 바와 같다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 화합물(Y)의 반응의 단계 a)는 팔라듐-XPhos 착물 및 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존재하에 수행된다. 포스페이트 및 카보네이트 염기의 구체적인 예는 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 화합물(Y)의 반응의 단계(a)는 물, 및 2-메틸 THF 또는 THF, 또는 이들의 배합물로부터 선택된 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 탈보호 단계(b)는 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 LiOH, NaOH, 및 KOH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 무기 수산화물로 처리함을 포함한다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 탈보호 단계(b)는 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 THF를 포함하는 용매 시스템 중에서 LiOH로 처리함을 포함한다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(D)의 수소화의 단계(d)는 화합물(D)를 탄소상 Pd 촉매(Pd/C)의 존재하에  $H_2$ 와 반응시킴을 포함한다. 추가의 또 다른 양태에서, 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 에피머화는 상기 화합물을  $C_{1-6}$  알콕사이드로 처리하여 수행한다.  $C_{1-6}$  알콕사이드의 구체적인 예는 상기 기재된 바와 같다.

[0241] 또 다른 구체적인 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 것이고, 여기서, 상기 방법은 이전 단락의 단계 (a) 내지 (i)를 포함하고, 여기서,  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 -F이고,  $R^1$ 은 에틸이다. 각각의 단계에 대한 적합한 반응 조건 및 이의 구체적인 예는 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위해 상기 기재된 바와 같다.

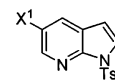
[0242] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한



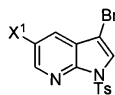
것이다. 상기 방법은, (q) 화합물(K) (K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재



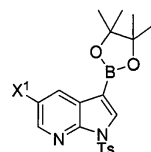
하에 아세트알데하이드와 반응시켜 화합물(M) (M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는



단계; (p) 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N) (N) 을 형성하는

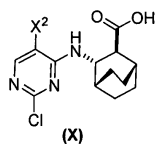


단계; (s) 화합물(N)을 브롬화하여 화합물(O) (O) 를 형성하는 단계; (t) 화합물(O)를 팔라듐 촉매의 존재하에

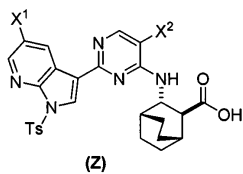


비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물(Y) (Y) 를 형성하는 단계; (a) 화합물(X)





또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 상기 화합물(Y)와 반응시켜 화



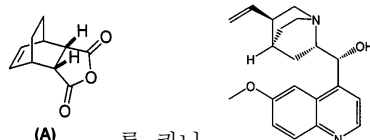
합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및 (b) 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다.  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 -F 또는 -Cl이고;  $X^3$ 은 -Br이다. 구체적인 것들을 포함한, 각각의 단계에 대한 적합한 조건 및 시약은 반응식 1 내지 11에 대해 상기 기재된 바와 같다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(X)과 화합물(Y)의 반응의 단계(a)는 팔라듐-XPhos 착물 및 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존재하에 수행된다. 포스페이트 및 카보네이트 염기의 구체적인 예는 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(X) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 화합물(Y)의 반응의 단계(a)는 물, 및 2-메틸 THF 또는 THF, 또는 이들의 배합물로부터 선택된 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 탈보호 단계(b)는 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 LiOH, NaOH, 및 KOH로 이루어진 그룹으로부터 선택된 무기 수산화물로 처리함을 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 탈보호 단계(b)는 화합물(Z) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 THF를 포함하는 용매 시스템 중에서 LiOH로 처리함을 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(K) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 아세트알데하이드의 반응의 단계(q)의 팔라듐 촉매는, 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐과 3급 포스핀 리간드,  $PR_3$ (여기서, R은  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{5-6}$  사이클로알킬이다)의 혼합물을 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 3급 포스핀 리간드는  $P^t(Bu)_3$ 을 포함한다.

[0243]

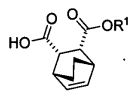
또 다른 구체적인 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 것이고, 여기서, 상기 방법들은 이전 단락의 단계 (a) 내지 (f)를 포함하고, 여기서,  $X^1$  및  $X^2$ 는 각각 독립적으로 -F이다. 각각의 단계에 대한 적합한 반응 조건 및 이의 구체적인 예는 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위해 상기 기재된 바와 같다.

[0244]

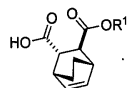
또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한



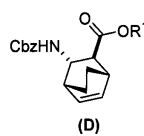
것이다. 상기 방법들은, (g) 화합물(A) 를 퀸인 및 에틸 알콜과 반응시켜 퀸인과 화



합물(C-1)의 부가물을 형성하는 단계; (h) 상기 퀸인과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분리하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; (i) 화합물(C-

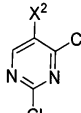
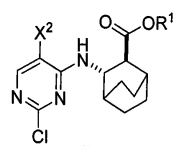


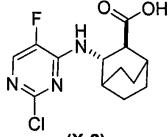
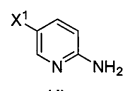
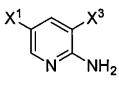
1)을 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 에피머화하는 단계; (e) 화합물(C)를 디

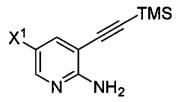


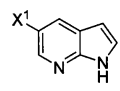
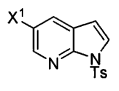
페닐포스포릴 아지드에 이어 벤질 알콜과 반응시켜 화합물(D) 를 형성하는 단계; (f) 화합물(D) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 탄소상 Pd 촉매(Pd(0)/C)의 존재하에  $H_2$ 와 반응시켜 화합물(F)의 HCl 염

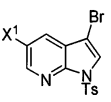


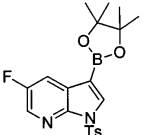
을 형성하는 단계; (r) 화합물(F)의 HCl 염을 화합물(G)  (G) 와 반응시켜 화합물(H)  (H) 를 형

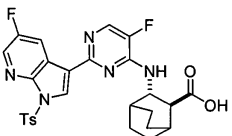
성하는 단계; (h-1) 화합물(H)를 가수분해하여 화합물(X-2)  (X-2) 형성하는 단계; (1) 화합물(J)  (J) 를 요오드화 또는 브롬화하여 화합물(K)  (K) 을 형성하는 단계; (q-1) 화합물(K)를 트리메틸

실릴 아세틸렌과 반응시켜 화합물(L)  (L) 을 형성하는 단계; (n-1) 화합물(L)을 C<sub>1-6</sub> 알콕사이드와 반

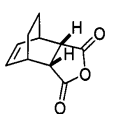
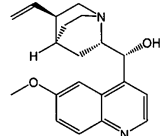
응시켜 화합물(M)  (M) 을 형성하는 단계; (p) 화합물(M)을 토실화하여 화합물(N)  (N) 을 형성하는

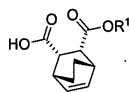
단계; (s) 화합물(N)을 토실화하여 화합물(O)  (O) 를 형성하는 단계; (t) 화합물(O)를 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>의 존재하

에 비스(피나콜레이트)이붕소와 반응시켜 화합물(Y-2)  (Y-2) 를 형성하는 단계; (a) 화합물(X-2)를 팔라듐-XPhos 착물, 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>로부터 선택된 포스페이트 또는 카보네이트 염기의 존재하에 화합물(Y-2)와

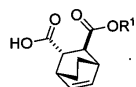
반응시켜 화합물(Z-2)  (Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및 (b) 화합물(Z-2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 Ts 그룹을 탈보호하여 화합물(2) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계를 포함한다. R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 에틸이고; X<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 -F이고; X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 -F이고; X<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 -Br 또는 -I이다. 구체적인 것들을 포함한, 각각의 단계에 적합한 조건 및 시약은 반응식 1 내지 11에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0245] 추가의 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이

다. 상기 방법은, (g) 화합물(A)  (A) 를 퀴닌  및 에틸 알콜과 반응시켜 퀴닌과 화합물



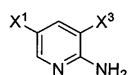
(C-1) (C-1) 의 부가물을 형성하는 단계; (h) 상기 퀸린과 화합물(C-1)의 부가물을 HCl로 처리함에 의해 상기 부가물을 분할하여 화합물(C-1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 단계; 및 (i) 화합물(C-



1)을 화합물(C) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 에피머화하는 단계를 포함한다. 특정 이론으로 결부시킴 없이, 퀸린 및 R<sup>1</sup>에 대해 에틸을 갖는 화합물(C)의 부가물은 퀸린과 화합물(A)의 반응 혼합물을 침전시키고, 이는 화합물(C)를 99% 초과와 에난티오머적으로 순수한 형태로 제공할 수 있다.

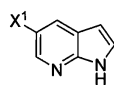
[0246]

추가로 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(N)의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은, (q) 화합물(K)



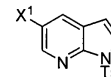
(K)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 팔라듐 촉매의 존재하에 아세트알데하이드와 반응시켜 화합



(M)

물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, X<sup>1</sup>은 -F 또는 -Cl이고, X<sup>3</sup>은 -Br 또는 -I이다)을



(N)

형성하는 단계; (p) 화합물(M) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 토실화하여 화합물(N)을 형성

하는 단계를 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, X<sup>1</sup>은 -F이다. 또 다른 구체적인 양태에서, X<sup>3</sup>은 -Br이다.

추가로 또 다른 구체적인 양태에서, X<sup>1</sup>은 -F이고, X<sup>3</sup>은 -Br이다. 특정 이론으로 결부시킴 없이, 반응식 9에 따른 화합물(N)의 제조는, 반응식 9에 따른 화합물(N)의 제조가 일반적으로 전체에 걸쳐 우수한 수율 및 더 적은 여과를 제공한다는 점에서 반응식 8(화합물(K) → 화합물(N))에 따른 제조보다 몇 가지 이점을 갖는다. 또한, 트리메틸실릴 아세틸렌보다 비교적 적은 비용의 아세트알데하이드 때문에, 대규모 반응, 예를 들면, 상업적 규모 반응에 비용 효율적이다.

[0247]

또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 추가로, 상기 반응식 1의 탈보호 단계 (b) 후에, 화합물(1)을 HCl로 처리하여 화합물(1)의 HCl 염을 형성함을 사용한다. 하나의 구체적인 양태에서, HCl 처리는 물 및 한가지 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 수행하여 화합물(1)의 HCl 염을 형성하고, 여기서, 상기 유기 용매는 클로로벤젠, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 포름아미드, 헥산, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설펴란, 테트라하이드로푸란(THF), 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에탄 및 크실렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부류 II 유기 용매, 또는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, 3급-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 프로필 아세테이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부류 III 유기 용매로부터 독립적으로 선택된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 용매 시스템의 유기 용매는 클로로벤젠, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 포름아미드, 헥산, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, 니트로메탄, 테트라린, 크실렌, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에탄, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, t-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-프로판올, 1-펜탄올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 및 메틸 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 용매 시스템의 유기 용매는 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 에탄올, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 메틸부틸 케톤, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 부틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 피리딘, 톨루엔, 및

크실렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 용매 시스템은 물 및 아세톤, 또는 물 및 이소프로판올을 포함한다.

[0248] 추가의 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법들은 추가로, 상기 반응식 1-A의 탈보호 단계(b) 후에, 화합물(2)을 HCl로 처리하여 화합물(2)의 HCl 염을 형성함을 사용한다. 구체적인 예를 포함한, 적합한 용매 시스템은 화합물(1)에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0249] 각각 독립적으로 본 발명의 방법들에 사용될 수 있는, 반응식 1 내지 11의 각각의 단계에 적합한 구체적인 예시 조건은 하기 예시 항목에 기재되어 있다.

[0250] 상기 기재된 본 발명의 방법들은 화합물(1)의 특정 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조에 사용될 수 있다. 예를 들면, 화합물(1)은 상이한 다형성 형태(polymorphic form)로 존재할 수 있거나 상이한 다형성 형태를 형성할 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 다형성(polymorphism)은 하나 이상의 별개의 결정성 또는 "다형성" 종으로 결정화되는 화합물의 능력이다. 다형체(polymorph)는 고체 상태로 그 화합물 분자의 적어도 두 가지의 상이한 배열 또는 다형성 형태를 갖는 화합물의 고체 결정성 상이다. 임의의 주어진 화합물의 다형성 형태는 동일한 화학식 또는 조성으로 정의되며, 두 개의 상이한 화합물의 결정성 구조로서 화학적 구조에 있어 구별된다. 일반적으로, 상이한 다형체는 분석 방법들, 예를 들면, X-선 분말 회절(XRPD) 패턴, 열중량 분석(TGA), 및 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해, 또는 이의 융점에 의해, 또는 당업계에 공지된 기타 기술에 의해 특성화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "다형성 형태"는 용매화물 및 어떠한 용매화물도 갖지 않는 순수 다형성 형태를 포함한다. 화합물(1) 및 화합물(1)의 염은 달리 구체화되지 않는 한 용매화되거나 비용매화될 수 있음을 주목한다. 또한, 화합물(1) 및 화합물(1)의 염은 달리 구체화되지 않는 한 결정성이거나 무정형일 수 있음을 주목한다.

[0251] 화합물(1)의 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 예는 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 다형성 형태 A이다. 상기 형태는 화합물(1)당 1/2당량으로 물을 용매화물로서 포함하는 화합물(1)의 HCl 염의 다형성 형태이다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 10.5±0.2, 5.2±0.2, 7.4±0.2, 및 12.8±0.2에서 2-θ (°)로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 실시예의 표 3A에 기재된 하기 위치들에서 2-θ (°)로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. XRPD 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 취득된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 다형성 형태 A는 C<sup>13</sup> SSNMR 스펙트럼에서 29.2, 107.0, 114.0, 및 150.7(±0.3ppm)에서 피크를 갖는 것으로 특성확인된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 실시예의 표 3B에 기재된 C<sup>13</sup> SSNMR 피크를 갖는 것으로 특성확인된다.

[0252] 화합물(1)의 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 또 다른 예는 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 다형성 형태 F이다. 상기 형태는 화합물(1)당 3당량으로 물을 용매화물로서 포함하는 화합물(1)의 HCl 염의 다형성 형태이다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F는 7.1±0.2, 11.9±0.2, 및 12.4±0.2에서 2-θ (°)로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F는 실시예의 표 5에 기재된 하기 위치들에서 2-θ (°)로 표현된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. XRPD 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 취득된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 다형성 형태 F는 C<sup>13</sup> SSNMR 스펙트럼에서 20.7, 27.4, 104.8, 142.5, 178.6(±0.3ppm)에서 피크를 갖는 것으로 특성확인된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F는 실시예의 표 6에 기재된 C<sup>13</sup> SSNMR 피크를 갖는 것으로 특성확인된다.

[0253] 화합물(1)의 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 또 다른 예는 화합물(1)의 HCl 염의 다형성 형태 D이다. 상기 형태는 화합물(1)의 HCl 염의 비용매화된 형태이다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D는 5.8±0.2, 17.1±0.2, 및 19.5±0.2에서 2-θ (°)로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D는 실시예의 표 7에 기재된 위치들에서 2-θ (°)로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. XRPD 패턴은 Cu K

알파 방사선을 사용하여 실온에서 취득된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D는  $C^{13}$  SSNMR 스펙트럼에서 29.4, 53.4, 113.3, 135.4, 177.8( $\pm 0.3$ ppm)에서 피크를 갖는 것으로 특성확인된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D는 실시예의 표 8에 기재된  $C^{13}$  SSNMR 피크를 갖는 것으로 특성확인된다.

[0254] 화합물(1)의 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 또 다른 예는 화합물(1)의 다형성 형태 A이다. 상기 형태는 화합물(1)의 비용매화된 유리 염기 형태이다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 형태 A는  $15.5 \pm 0.2$ ,  $18.9 \pm 0.2$ , 및  $22.0 \pm 0.2$ 에서  $2-\theta$  ( $^\circ$ )로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 형태 A는 실시예의 표 10에 기재된 위치들에서  $2-\theta$  ( $^\circ$ )로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. XRPD 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 취득된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 형태 A는  $C^{13}$  SSNMR 스펙트럼에서 21.0, 28.5, 50.4, 120.8, 138.5, 및 176.2( $\pm 0.3$ ppm)에서 피크를 갖는 것으로 특성확인된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 형태 A는 실시예의 표 11에 기재된  $C^{13}$  SSNMR 피크를 갖는 것으로 특성확인된다.

[0255] 화합물(1)의 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 또 다른 예는 화합물(1)의 토실레이트 염의 다형성 형태 A이다. 상기 형태는 화합물(1)의 토실레이트 염의 비용매화된 형태이다. 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A는 실시예의 표 14에 기재된 하기 위치들에서  $2-\theta$  ( $^\circ$ )로 측정된 특징적인 피크들을 갖는 XRPD를 갖는 것으로 특성확인된다. XRPD 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 취득된다.

[0256] 화합물(1)의 고체 형태 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 기타 예는 화합물(1)의 2-MeTHF 용매화물이다. 하나의 구체적인 양태에서, 용매화물은 화합물(1)당 0.5 내지 1.5당량의 2-MeTHF, 예를 들면, 화합물(1)당 1당량의 2-MeTHF를 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 용매화물은 1당량의 2-MeTHF를 포함하고, 실시예의 표 12에 기재된 특정 XRPD 피크를 가짐에 의해 특성확인된다.

[0257] 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 염화수소(HCl)와 화합물(1)의 혼합(예를 들면, 교반)을 사용함에 의해 제조될 수 있다. 화합물(1)은 용매화된, 비용매화된, 무정형 또는 결정성일 수 있다. 화합물(1)의 용액, 슬러리, 또는 현탁액을 물 및 한 가지 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 HCl와 혼합할 수 있으며, 여기서, 상기 용매 시스템은 0.05와 동일하거나 이보다 큰 그리고 0.85와 동일하거나 이보다 작은, 즉 0.05 내지 0.85의 수분 활성도(water activity)를 갖는다. 용어 "수분 활성도" ( $a_w$ )는 당업계에서 공지된 바와 같이 본원에 사용되고, 용매 시스템 중에서 물의 에너지 상태의 척도를 의미한다. 이는 동일한 온도에서 순수한 물의

증기압으로 나눈 액체의 증기압으로서 정의된다. 구체적으로, 이는  $a_w = \frac{p}{p_o}$  (여기서,  $p$ 는 물질 내의 물의 증기압이고,  $p_o$ 는 동일한 온도에서 순수한 물의 증기압이다)로서 정의되거나,  $a_w = l_w \times x_w$  (여기서,  $l_w$ 는 물의 활성 계수이고,  $x_o$ 는 수성 분획에서 물의 몰 분율이다)로서 정의된다. 예를 들면, 순수한 물은 1.0의 수분 활성도를 갖는다. 수분 활성도 값은 전형적으로 용량 습도계 또는 이슬점 습도계에 의해 취득될 수 있다. 다양한 유형의 수분 활성도 측정 장치는 또한 시판중이다. 대안적으로, 두 가지 이상의 용매의 혼합물의 수분 활성도 값은 용매의 양 및 용매의 공지된 수분 활성도 값을 기준으로 계산될 수 있다.

[0258] 결정성 화합물(1)의 예는 화합물(1)의 형태 A를 포함한다. 화합물(1)의 용매화물의 예는 2-MeTHF, N,N-메탄올, 크실렌, 아세톤, 2-부탄올, 메틸 아세테이트, 1-펜탄올, 2-프로판올, 테트라하이드로푸란, 메틸 테트라하이드로푸란, 디메틸아세트아미드 N,N-디메틸포름아미드 1,4-디옥산, 1-펜탄올, 2-메틸-1-프로판올, 메틸에틸 케톤, 3-메틸-1-부탄올, 헵탄, 에틸 포르메이트, 1-부탄올, 아세트산, 및 에틸렌 글리콜의 용매화물을 포함한다. 구체적인 양태에서, 2-MeTHF의 용매화물(예를 들면, 화합물(1) · 1(2-MeTHF))이 사용된다.

[0259] 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 제조에 적합한 용매 시스템은 물과 유기 용매의 많은 배합물로 구성될 수 있으며, 여기서, 용매 시스템의 수분 활성도는 0.05 이상 및 .85 이하이다(0.05 내지 0.85)이다. 구체적인 양태에서, 수분 활성도의 값은 0.4 내지 0.6이다. 적합한 유기 용매는 조화 지침 국제 회의(International Conference on Harmonization Guidelines)에 기재되어 있는 부류 II 또는 부류 III 유기 용매를 포함한다. 적합한 부류 II 유기 용매의 구체적인 예는 클로로벤젠, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디

메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 포름아미드, 헥산, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설펀산, 테트라하이드로푸란(THF), 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에탄 및 크실렌을 포함한다. 적합한 부류 III 유기 용매의 구체적인 예는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, 3급-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 프로필 아세테이트를 포함한다. 하나의 구체적인 양태에서, 용매 시스템의 유기 용매는 클로로벤젠, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 헥산, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, 니트로메탄, 테트라린, 크실렌, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에탄, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, t-부틸메틸에테르, 쿠멘, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-프로판올, 1-펜탄올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 및 메틸 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 용매 시스템의 유기 용매는 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 에탄올, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 메틸부틸 케톤, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 부틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 피리딘, 톨루엔, 및 크실렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 또 다른 양태에서, 유기 용매는 아세톤, n-프로판올, 이소프로판올, 이소-부틸아세테이트, 및 아세트산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 또 다른 양태에서, 유기 용매는 아세톤 및 이소프로판올로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 용매 시스템은 물 및 아세톤을 포함한다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 용매 시스템은 물 및 이소프로판올을 포함한다.

[0260] 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 제조는 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 이는 5℃ 내지 75℃의 온도에서 수행된다. 구체적인 양태에서, 이는 15℃ 내지 75℃의 온도에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 이는 15℃ 내지 60℃의 온도에서 수행된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 이는 15℃ 내지 35℃의 온도에서 수행된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 제조는, 0.4 내지 0.6의 수분 함량도 값을 갖는 용매 시스템 중에서 5℃ 내지 75℃에서 수행된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 제조는 0.4 내지 0.6의 수분 함량도 값을 갖는 용매 시스템 중에서 15℃ 내지 75℃의 온도에서 수행된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 제조는 0.4 내지 0.6의 수분 함량도 값을 갖는 용매 시스템 중에서 15℃ 내지 60℃의 온도에서 수행된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 제조는 0.4 내지 0.6의 수분 함량도 값을 갖는 용매 시스템 중에서 15℃ 내지 35℃에서 수행된다.

[0261] 염화수소는 용액 또는 가스로서 도입될 수 있다. 적합한 염화수소 공급원의 일례는 물 중의 30 내지 40wt%(예를 들면, 34wt% 내지 38wt%)의 염화수소 용액이다.

[0262] 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F는, 물을 포함하거나, 또는 물과 한 가지 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 HCl과 화합물(1)을 혼합함에 의해 제조될 수 있으며, 여기서, 상기 용매 시스템은 0.9 이상(≥ 0.9)의 수분 함량도를 갖는다. 혼합물은 용액, 슬러리, 또는 현탁액일 수 있다. 화합물(1)은 용매화된, 비용매화된, 무정형 또는 결정성일 수 있다. 대안적으로, 물을 포함하거나, 또는 물과 한 가지 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템 중에서 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A를 교반함에 의해 제조될 수 있으며, 여기서, 상기 용매 시스템은 0.9 이상의 수분 함량도를 갖는다. 전형적으로, 순수한 물은 1.0의 수분 함량도 값을 갖는다. 따라서, 0.9 내지 1.0의 수분 함량을 갖는 용매 시스템은 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F의 제조에 적합할 수 있다. 구체적인 양태에서, 혼합 또는 교반은 주위 온도(18℃ 내지 25℃)에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 혼합 또는 교반은 15℃ 내지 30℃의 온도에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 혼합 또는 교반은 20℃ 내지 28℃(예를 들면, 25℃)의 온도에서 수행된다. 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 형성을 위한, 구체적인 예를 포함한, 적합한 유기 용매는 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A에 대해 상기 기재된 바와 같다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 용매 시스템은 물 및 아세톤을 포함한다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 용매 시스템은 물 및 이소프로판올을 포함한다.

[0263] 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D는 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A를 탈수시킴에 의해 제조될 수 있다. 탈수는 임의의 적합한 수단, 예를 들면, 가열 또는 질소 퍼징, 또는 이 둘 다에 의해 수행될 수 있다.



- [0264] 화합물(1)의 형태 A는, (a) 물 및 에탄올을 포함하는 용매 시스템 중에서 무정형 화합물(1) 또는 화합물(1)의 용매화물(예를 들면, 화합물(1)의 2-MeTHF 용매화물)의 혼합물을 교반함에 의해 제조될 수 있다. 혼합물은 용액 또는 슬러리일 수 있다. 구체적인 양태에서, 교반 단계는 18℃ 내지 90℃의 범위의 온도에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 교반 단계(a)는 용매 시스템의 환류 온도에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 용매 시스템은 5 내지 15wt%의 물을 포함한다. 화합물(1)의 용매화물의 예는 상기 기재된 바와 같다. 구체적인 양태에서, 2-MeTHF의 용매화물(예를 들면, 화합물(1) · 1(2-MeTHF))이 사용된다.
- [0265] 또 다른 양태에서, 화합물(1)의 형태 A의 제조 방법은 추가로, (b) 화합물(1)의 무정형 형태를 니트로메탄 중에서 교반시켜 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드를 형성하는 단계; 및 (c) 상기 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드를 혼합 단계(a)의 생성된 혼합물에 첨가하는 단계를 포함한다. 구체적인 양태에서, 상기 방법은 추가로, (b) 화합물(1)의 무정형 형태를 니트로메탄 중에서 교반시켜 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드를 형성하는 단계; (c) 혼합 단계(a)의 생성된 혼합물을 18℃ 내지 60℃(예를 들면, 50 내지 55℃ 또는 55℃) 범위의 온도로 냉각시키는 단계; 및 (d) 상기 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드를 생성된 혼합물 단계(c)에 첨가하는 단계를 포함한다. 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 방법은 추가로, 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드의 첨가 전에, 물 첨가 후에 생성된 용매 시스템이 15 내지 25wt%의 물을 갖도록 하는 양으로 환류 단계를 통과한 생성된 혼합물에 물을 첨가한다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 방법은 추가로, 물 첨가 후에 생성된 용매 시스템이 35 내지 45wt%의 물을 갖도록 하는 양으로 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드를 포함하는 혼합물에 물을 첨가함을 포함한다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 상기 방법은 추가로, 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드를 포함하는 혼합물을, 물 첨가 후에, 0℃ 내지 10℃의 온도로 냉각시킴을 포함한다.
- [0266] 하나의 구체적인 양태에서, 화합물(1)의 형태 A의 결정성 씨드는 니트로메탄 중에서 화합물(1)의 2-MeTHF 용매화물에 의해 제조될 수 있다. 하나의 양태에서, 환류 단계를 위한 용매 시스템은 5 내지 15wt%, 예를 들면, 10wt%의 물을 포함한다.
- [0267] 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A는 무정형 화합물(1) 또는 화합물(1)의 용매화물(예를 들면, 화합물(1)의 2-MeTHF 용매화물)의 혼합물, *p*-톨루엔설폰산, 및 아세트니트릴을 포함하는 용매 시스템을 교반함에 의해 제조될 수 있다. 구체적인 양태에서, 혼합 또는 교반 단계는 주위 온도에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 혼합 또는 교반 단계는 15℃ 내지 30℃의 온도에서 수행된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 혼합 또는 교반 단계는 20℃ 내지 30℃(예를 들면, 25℃)의 온도에서 수행된다. 구체적인 예를 포함한, 화합물(1)의 용매화물의 적합한 예는 화합물(1)의 형태 A의 제조에 대해 상기 기재된 바와 같다.
- [0268] 추가의 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물(1)의 무정형 형태 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 화합물(1) 및 무정형 화합물(1)의 무정형 HCl 염을 포함한다. 추가의 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한, 화합물(1) 수화물의 형태 B를 포함한다. 화합물(1) 수화물의 형태 B는, 화합물(1)의 형태 A와 동형(isomorphic)이고, 화합물(1)의 형태 A의 XRPD 피크와 동일한 XRPD 피크를 나타내지만 주위 온도에서 물의 존재하에, 예를 들면, 0.6 초과, 예를 들면, 0.6 내지 1.0의 수분 활성을 갖는 시스템 중에서 형성된다.
- [0269] 본 발명은, 상기 기재된 화합물(1)의 다형성 형태를, 단리된 형태, 순수한 형태로, 또는 기타 물질, 예를 들면, 화합물(I)의 기타 형태(즉, 화합물(1)의 무정형 형태, 형태 A 등) 또는 임의의 기타 물질과 혼합하는 경우 고체 조성물로서 혼합물로 포함한다.
- [0270] 하나의 측면에서, 본 발명은 다형성 형태, 예를 들면, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D, 화합물(1)의 형태 A, 화합물(1) 수화물의 형태 B, 및 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A를 단리된 고체 형태로 제공한다. 추가의 또 다른 측면에서, 본 발명은 무정형 형태의 화합물(1) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 화합물(1) 및 무정형 화합물(1)의 무정형 HCl 염을 단리된 고체 형태로 제공한다.
- [0271] 추가의 측면에서, 본 발명은 다형성 형태, 예를 들면, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D, 화합물(1)의 형태 A, 화합물(1) 수화물의 형태 B 및 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A를 순수한 형태로 제공한다. 상기 순수한 형태란, 특정 다형성 형태가 95% (w/w) 초과, 예를 들면, 98% (w/w) 초과, 99% (w/w) 초과, 99.5% (w/w) 초과, 또는 99.9% (w/w) 초과하여 포함함을 의미한다. 또 다른 추가의 측면에서, 무정형 형태의 화합물(1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 순수한 형태로 제공된다. 순수한 형태란, 무정형 형태가 95% (w/w) 초과, 예를 들면, 98% (w/w) 초과, 99% (w/w) 초과, 99.5% (w/w) 초과, 또는 99.9% (w/w) 초과임을 의미한다.

- [0272] 보다 구체적으로, 본 발명은, 조성물 형태의 다형성 형태, 또는 다형성 형태와 하나 이상의 기타 결정성, 용매 화물, 무정형과의 혼합물, 또는 기타 다형성 형태 또는 이들의 조합을 각각 제공한다. 예를 들면, 하나의 양태에서, 조성물은, 무정형 형태, 용매화물과 같은 화합물(1)의 하나 이상의 다른 다형성 형태와 함께 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F, 화합물(1)의 형태 A 및/또는 기타 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 유사하게는, 또 다른 양태에서, 조성물은, 무정형 형태, 용매화물과 같은 화합물(1)의 하나 이상의 다른 다형성 형태와 함께 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D, 화합물(1)의 형태 A 및/또는 기타 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 유사하게는, 또 다른 양태에서, 조성물은, 무정형 형태, 용매화물과 같은 화합물(1)의 하나 이상의 다른 다형성 형태와 함께 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 D, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A, 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F, 화합물(1)의 형태 A 및/또는 기타 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가의 또 다른 양태에서, 조성물은, 무정형 형태, 수화물, 용매화물과 같은 화합물(1)의 하나 이상의 다른 다형성 형태와 함께 화합물(1)의 형태 A 및/또는 기타 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가의 또 다른 양태에서, 조성물은, 무정형 형태, 수화물, 용매화물과 같은 화합물(1)의 하나 이상의 다른 다형성 형태와 함께 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A 및/또는 기타 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 보다 특히, 조성물은, 특정 다형성 형태를 미량으로부터 100%까지, 또는 예를 들면, 조성물 내의 화합물(1)의 총량을 기준으로 하여, 0.1wt% 내지 0.5wt%, 0.1wt% 내지 1wt%, 0.1wt% 내지 2wt%, 0.1wt% 내지 5wt%, 0.1wt% 내지 10wt%, 0.1wt% 내지 20wt%, 0.1wt% 내지 30wt%, 0.1wt% 내지 40wt%, 또는 0.1wt% 내지 50wt% 사이의 임의의 양으로 포함할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 특정 다형성 형태를 조성물 내의 화합물(1)의 총량을 기준으로 하여, 적어도 50wt%, 60wt%, 70wt%, 80wt%, 90wt%, 95wt%, 97wt%, 98wt%, 99wt%, 99.5wt% 또는 99.9wt% 포함한다.
- [0273] 본원에 기재된 화합물은 본원에서 이들의 화학적 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 정의된다. 화합물이 화학적 구조와 화학 명칭 둘 다에 의해 언급되고, 상기 화학적 구조와 화학 명칭이 상충하는 경우에는, 화학적 구조가 화합물 식별에 결정적이다.
- [0274] 본 발명의 공정에서 출발 시약 또는 중간체 화합물에서의 특정 관능성 그룹, 예를 들면, 하이드록실 또는 아미노 그룹은 보호 그룹에 의해 보호될 필요가 있음을 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 인식될 것이다. 따라서, 상기 기재된 화합물의 제조는, 다양한 스테이지에서, 1개 이상의 보호 그룹의 부가 및 제거를 포함할 수 있다. 관능성 그룹의 보호 및 탈보호는 문헌[참조: "Protective Groups in Organic Chemistry," edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) 및 "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley Interscience, and "Protective Groups," 3rd edition, P. J. Kocienski, Thieme (2005)]에 기재되어 있다.
- [0275] 본 발명의 목적상, 화학적 원소들은 원소 주기율표(CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)에 따라 식별된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 상기 문헌들의 전문은 본원에 인용에 의해 포함된다.
- [0276] 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 비방향족인, 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형의 탄화수소 쇄를 의미한다. 달리 구체화되지 않는 한, 지방족 그룹은 1개 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 지방족 그룹은 선형 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹일 수 있다. 구체적인 예에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 2급-부틸, 비닐, n-부테닐, 에틸닐, 및 3급-부틸 및 아세틸렌이 포함된다.
- [0277] 용어 "사이클로지방족(cycloaliphatic)"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클릭")은 3개 내지 14개의 환 탄소 원자를 갖는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비방향족의 탄소만을 함유한 환 시스템을 나타낸다. 일부 양태에서, 탄소 원자의 수는 3개 내지 10개이다. 다른 양태에서, 탄소 원자의 수는 4개 내지 7개이다. 또 다른 양태에서, 탄소 원자의 수는 5개 또는 6개이다. 상기 용어는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭의, 융합된, 스피로 또는 브릿징된 카보사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한, 상기 카보사이클릭 환이 하나 이상의 비방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환

또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이의 조합에 "융합"될 수 있고 상기 카보사이클릭 환에 라디칼 또는 부착 점이 존재하는 폴리사이클릭 환 시스템도 포함한다. "융합된" 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함한다. 브릿징된 바이사이클릭 그룹은 3개 또는 4개의 인접한 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함한다. 스피로 바이사이클릭 환 시스템은 하나의 환 원자를 공유한다. 사이클로지방족 그룹의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹이 포함된다. 구체적인 예에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로헥실, 사이클로프로페닐 및 사이클로부틸이 포함된다.

[0278] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 일부 양태에서, "알킬"은  $C_1$ - $C_6$  알킬 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이다. 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 포화된 사이클릭쇄 탄화수소를 의미한다. 일부 양태에서, "사이클로알킬"은  $C_3$ - $C_8$  알킬 또는  $C_5$ - $C_6$  알킬이다. 본원에 사용된 "알킬" 또는 "사이클로알킬" 각각은 아래에 설명된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0279] 알킬, 지방족, 사이클로알킬, 또는 사이클로지방족 그룹의 포화 탄소 원자 상의 적합한 치환체는 할로젠;  $-R^{\circ}$ ;  $-OR^{\circ}$ ;  $-SR^{\circ}$ ; 1,2-메틸렌디옥시; 1,2-에틸렌디옥시;  $R^{\circ}$ 로 임의로 치환된 페닐(Ph);  $R^{\circ}$ 로 임의로 치환된  $-O(Ph)$ ;  $R^{\circ}$ 로 임의로 치환된  $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ;  $-R^{\circ}$ 로 임의로 치환된  $-CH=CH(Ph)$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N(R^{\circ})_2$ ;  $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ;  $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$ ;  $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ;  $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$ ;  $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ;  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ;  $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ;  $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ;  $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ;  $-CO_2R^{\circ}$ ;  $-C(O)R^{\circ}$ ;  $-C(S)R^{\circ}$ ;  $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ;  $-C(S)N(R^{\circ})_2$ ;  $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ ;  $-OC(O)R^{\circ}$ ;  $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$ ;  $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ ;  $-S(O)_2R^{\circ}$ ;  $-S(O)_3R^{\circ}$ ;  $-SO_2N(R^{\circ})_2$ ;  $-S(O)R^{\circ}$ ;  $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ ;  $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ ;  $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$ ;  $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ ; 또는  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{\circ}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 여기서  $R^{\circ}$ 의 각각 독립적인 발생은, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족, 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐,  $-O(Ph)$  또는  $-CH_2(Ph)$ 로부터 선택되거나, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상에서  $R^{\circ}$ 의 2개의 독립적인 발생은, 각각의  $R^{\circ}$  그룹이 결합되어 있는 원자(들)와 함께, 5원 내지 8원 헤테로사이클릴, 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 환 또는 3원 내지 8원 사이클로알킬 환을 형성하고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 환은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다.  $R^{\circ}$ 의 지방족 그룹 상의 임의의 치환체는  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$  지방족),  $N(C_{1-4}$  지방족) $_2$ , 할로젠,  $C_{1-4}$  지방족,  $OH$ ,  $O(C_{1-4}$  지방족),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  지방족),  $O(할로C_{1-4}$  지방족), 또는 할로 $C_{1-4}$  지방족,  $CHO$ ,  $N(CO)(C_{1-4}$  지방족),  $C(O)N(C_{1-4}$  지방족)으로부터 선택되고, 여기서  $R^{\circ}$ 의 상기  $C_{1-4}$  지방족 그룹 각각은 치환되지 않는다. 추가의 치환체로  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2(C_{1-4}$  알킬),  $=NNHSO_2(C_{1-4}$  알킬), 또는  $=NR^*$ 을 포함하고, 여기서  $R^*$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  지방족으로부터 선택된다.  $R^*$ 의 지방족 그룹 상의 임의의 치환체는  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$  지방족),  $N(C_{1-4}$  지방족) $_2$ , 할로젠,  $C_{1-4}$  지방족,  $OH$ ,  $O(C_{1-4}$  지방족),  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  지방족),  $O(할로 C_{1-4}$  지방족), 또는 할로 $(C_{1-4}$  지방족)으로부터 선택되며, 여기서  $R^*$ 의 상기  $C_{1-4}$  지방족 그룹 각각은 치환되지 않는다.

[0280] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 분자에 부착된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬 그룹("알콕시", 예를 들면,  $-O$ -알킬)을 나타낸다.

[0281] 본원에 사용된 용어 "할로젠", "할로" 및 "할(hal)"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0282] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라 하나 이상의 할로젠 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 이 용어는 퍼플루오르화 알킬 그룹, 예를 들면,  $-CF_3$  및  $-CF_2CF_3$ 을 포함한다.

[0283] 본원에 사용된 "사이클로", "사이클릭", "사이클릭 그룹" 또는 "사이클릭 모이어티"는 사이클로지방족, 헤테로사이클로지방족, 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 모노-, 바이- 및 트리-사이클릭 환 시스템을





포함하며, 이들 각각은 앞서 정의되었다.

- [0284] 본원에 사용된 "바이사이클릭 환 시스템"은 2개의 환을 형성하는 8원 내지 12원(예를 들면, 9원, 10원 또는 11원)의 구조를 포함하며, 여기서 상기 2개의 환은 적어도 하나의 원자를 공동으로(예를 들면, 2개의 원자를 공동으로) 갖는다. 바이사이클릭 환 시스템은 바이사이클로지방족(예를 들면, 바이사이클로알킬 또는 바이사이클로알케닐), 바이사이클로헥테로지방족, 바이사이클릭 카보사이클릭 아릴 및 바이사이클릭 헥테로아릴을 포함한다.
- [0285] 본원에 사용된 "브릿징된 바이사이클릭 환 시스템"은 환들이 브릿징되어 있는 바이사이클릭 헥테로사이클로지방족 환 시스템 또는 바이사이클릭 사이클로지방족 환 시스템을 나타낸다. 브릿징된 바이사이클릭 환 시스템의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아다만타닐, 노르보르나닐, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.2.3]노닐, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]노닐이 포함된다. 브릿징된 바이사이클릭 환 시스템은 알킬(카복시알킬, 하이드록시알킬 및 할로알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸 포함), 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, (사이클로알킬)알킬, 헥테로사이클로알킬, (헥테로사이클로알킬)알킬, 카보사이클릭 아릴, 헥테로아릴, 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헥테로사이클로알킬옥시, (카보사이클릭 아릴)옥시, 헥테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헥테로아르알킬옥시, 아로일, 헥테로아로일, 니트로, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아미노카보닐, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, (사이클로알킬알킬)카보닐아미노, (카보사이클릭 아릴)카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노, (헥테로사이클로알킬)카보닐아미노, (헥테로사이클로알킬알킬)카보닐아미노, 헥테로아릴카보닐아미노, 헥테로아르알킬카보닐아미노, 시아노, 할로, 하이드록시, 아실, 머캅토, 알킬설파닐, 설펝시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소 또는 카바모일과 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.
- [0286] 본원에 사용된 "브릿지(bridge)"는 분자의 2개의 상이한 부분을 연결시키는 결합 또는 원자 또는 원자들의 비분지쇄를 나타낸다. 브릿지를 통해 연결된 2개의 원자(반드시 그러한 것은 아니지만 보통은 2개의 3급 탄소 원자)를 "브릿지헤드(bridgehead)"로 나타낸다.
- [0287] 본원에 사용된 용어 "스피로"는 2개의 환 사이에 하나의 원자(보통은 4급 탄소)를 유일한 공동 원자로서 갖는 환 시스템을 나타낸다.
- [0288] 용어 "환 원자"는 방향족 그룹, 사이클로알킬 그룹 또는 비방향족 헥테로사이클릭 환의 환 내에 존재하는 C, N, O 또는 S와 같은 원자이다.
- [0289] 방향족 그룹 내의 "치환가능한 환 원자"는 수소 원자에 결합된 탄소 또는 질소 환 원자이다. 수소는 적합한 치환체 그룹으로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 용어 "치환가능한 환 원자"는 2개의 환이 융합될 때에 공유된 질소 또는 탄소 환 원자들은 포함하지 않는다. 또한, "치환가능한 환 원자"는 탄소 또는 질소 환 원자들이 수소 이외의 모이어티에 이미 부착되어 있는 구조의 경우 상기 탄소 또는 질소 환 원자들도 포함하지 않는다.
- [0290] 용어 "헥테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(임의의 산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 규소; 4급화된 형태의 임의의 염기성 질소; 또는 헥테로사이클릭 환의 치환가능한 질소, 예를 들면 N(3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리딘에서와 같이) 또는 NR<sup>+</sup>(N-치환된 피롤리딘에서와 같이) 포함)를 의미한다.
- [0291] 본 발명에 의해 예상되는 치환체들 및 치환체들의 조합의 선택은 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유도하는 것들이다. 본원에 사용된 용어 "안정한"이란, 화합물들이 이들의 제조, 검출 및 구체적으로 이들의 회수, 정제, 및 본원 명세서에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 사용 조건에서 실질적으로 변하지 않는다는 것을 의미한다. 일부 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 40℃ 이하의 온도에서 수분 또는 기타 화학적 반응 조건의 부재하에 일주일 이상 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다. 안정한 구조를 유도하는 치환체들의 선택 및 조합만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당업자들에게 명백할 것이며 필요 이상의 실험없이 결정될 수 있다.
- [0292] 본원에 사용된 용어 "보호 그룹" 및 "보호성 그룹"은 상호교환하여 사용할 수 있으며, 다수의 반응 부위를 가진 화합물에서 하나 이상의 목적하는 관능성 그룹을 일시적으로 차단하는 데 사용되는 성분을 나타낸다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 다음의 특성들 중 하나 이상을 또는 특정하게는 이들 모두를 갖는다: a) 양호한 수율로 관능성 그룹에 선택적으로 첨가되어 보호된 기질을 제공하고, b) 상기 보호된 기질은 하나 이상의 다른 반응 부위에서 일어나는 반응에 대해 안정하며, c) 재생된 탈보호 관능성 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거될 수 있다. 당업자가 이해하게 되듯이, 일부 경우, 상기 시약은 화합물 내의 다른 반응 그

룹들을 공격하지 않는다. 다른 경우, 상기 시약은 또한 화합물 내의 다른 반응 그룹들과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌[참조: Greene, T.W., Wuts, P.G, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (및 본 문헌의 기타 판)]에 기재되어 있으며, 상기 문헌의 전문은 본원에 인용에 의해 포함된다. 본원에 사용된 용어 "질소 보호 그룹"은, 다관능성 화합물에서 하나 이상의 목적하는 질소 반응 부위를 일시적으로 차단하는 데 사용되는 성분을 의미한다. 바람직한 질소 보호 그룹도 상기 보호 그룹에 대해 예시된 특성들을 가지며, 특정한 대표적 질소 보호 그룹은 또한 문헌[Chapter 7, Greene, T.W., Wuts, P.G, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 기재되어 있으며, 상기 문헌의 전문은 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0293] 본원에 사용된 용어 "치환가능한 모이어티(displaceable moiety)" 또는 "이탈 그룹"은 본원 명세서에 정의된 바와 같은 지방족 또는 방향족 그룹과 관계가 있고 친핵체에 의한 친핵성 공격에 의해 치환될 수 있는 그룹을 나타낸다.

[0294] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 당해 구조의 모든 이성체 형태(예를 들면, 거울상이성체, 부분입체이성체, 시스-트랜스, 형태이성체 및 회전이성체)를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 이성체들 중 하나만이 특정하게 도시되어 있더라도, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 형태이성체가 본 발명에 포함된다. 당해 기술분야의 숙련가가 이해하게 되듯이, 치환체는 임의의

회전가능한 결합 주위로 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들면,  로 나타낸 치환체는 또한  를 나타낸다.

[0295] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 거울상이성체, 부분입체이성체, 시스/트랜스, 형태이성체 및 회전이성체 혼합물이 본 발명의 범위에 속한다.

[0296] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토토머 형태가 본 발명의 범위에 속한다.

[0297] 추가로, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 나타낸 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 유일한 차이점인 화합물도 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 <sup>13</sup>C- 또는 <sup>14</sup>C-풍부 탄소로 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물도 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 검정에서의 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다. 이러한 화합물, 특히 중수소 유사체는 치료에도 유용할 수 있다.

[0298] 본원에 기재된 화합물들은 이들의 화학적 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 정의된다. 화합물이 화학적 구조와 화학 명칭 둘 다에 의해 나타내어지고, 상기 화학적 구조와 화학 명칭이 상충하는 경우에는, 화학적 구조가 화합물 식별에 결정적이다.

[0299] 본 발명에 따른 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있음을 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 인식될 것이다. 따라서, 화학식의 화합물은 2개의 상이한 광학 이성체들(즉, (+) 또는 (-) 에난티오머들)의 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 에난티오머 및 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 단일 광학 이성체 또는 에난티오머는 당업계에서 익히 공지된 방법, 예를 들면, 키랄 HPLC, 효소 분할 및 키랄 보조제에 의해 수득될 수 있다.

[0300] 하나의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 에난티오머가 적어도 95%, 적어도 97% 및 적어도 99% 없는 단일 에난티오머 형태로 제공된다.

[0301] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 (-) 에난티오머의 적어도 95%가 없는 (+) 에난티오머 형태로 존재한다.

[0302] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 (-) 에난티오머의 적어도 97%가 없는 (+) 에난티오머 형태로 존재한다.

[0303] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 (-) 에난티오머의 적어도 99%가 없는 (+) 에난티오머 형태로 존재한다.

[0304] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 (+) 에난티오머의 적어도 95%가 없는 (-) 에난티오머 형태로 존재한다.

- [0305] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 (+) 에난티오머의 적어도 97%가 없는 (-) 에난티오머 형태로 존재한다.
- [0306] 추가의 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 상응하는 (+) 에난티오머의 적어도 99%가 없는 (-) 에난티오머 형태로 존재한다.
- [0307] III. 화합물의 용도
- [0308] 본원에 개시된 화합물은, 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하기 위해, 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 인플루엔자 바이러스의 양을 감소(바이러스 역가를 감소)시키기 위해, 그리고 환자에서의 인플루엔자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명은 일반적으로, 상기 구체화된 임의의 용도를 위해 (예를 들면, 약제학적으로 허용되는 조성물에서) 본원에 개시된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0309] 추가의 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 화합물은 생물학적 샘플(예를 들면, 감염된 세포 배양물)에서 또는 사람에서의 바이러스 역가(예를 들면, 환자에서의 폐 바이러스 역가)를 감소시키는 데 사용될 수 있다.
- [0310] 본원에 사용된 용어 "인플루엔자 바이러스 매개된 병태", "인플루엔자 감염" 또는 "인플루엔자"는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인해 유발되는 질환을 의미하는데 상호교환적으로 사용된다.
- [0311] 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스에 의해 유발되는, 조류 및 포유동물에 영향을 주는 감염성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리다에 과(family *Orthomyxoviridae*)의 RNA 바이러스로서, 이는 5개의 속, 즉 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 이사바이러스 및 토고토 바이러스를 포함한다. 인플루엔자 바이러스 A 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 A 바이러스를 가지며, 이는 이들 바이러스에 대한 항체 반응을 기준으로 하여 상이한 혈청형, 즉 H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 및 H10N7로 분류될 수 있다. 인플루엔자 A 바이러스의 추가의 예로는 H3N8 및 H7N9가 포함된다. 인플루엔자 바이러스 B 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 B 바이러스를 갖는다. 인플루엔자 B는 거의 독점적으로 사람을 감염시키며, 인플루엔자 A에 비해 덜 흔하다. 인플루엔자 바이러스 C 속은 하나의 종, 즉 인플루엔자 바이러스 C 바이러스를 가지며, 이는 사람과 돼지를 감염시키고 심각한 질환 및 국지적 유행을 일으킬 수 있다. 그러나, 인플루엔자 바이러스 C는 다른 유형들에 비해 덜 흔하며, 통상적으로 어린이에서 경증의 질병을 유발하는 것으로 나타난다.
- [0312] 본 발명의 일부 양태에서, 인플루엔자 또는 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A 또는 B와 관련이 있다. 본 발명의 일부 양태에서, 인플루엔자 또는 인플루엔자 바이러스는 인플루엔자 바이러스 A와 관련이 있다. 본 발명의 일부 구체적인 양태에서, 인플루엔자 바이러스 A는 H1N1, H2N2, H3N2 또는 H5N1이다. 본 발명의 일부 구체적인 양태에서, 인플루엔자 바이러스 A는 H1N1, H3N2, H3N8, H5N1 및 H7N9이다. 본 발명의 일부 구체적인 양태에서, 인플루엔자 바이러스 A는 H1N1, H3N2, H3N8 및 H5N1이다.
- [0313] 사람에서, 인플루엔자의 흔한 증상은 오한, 열, 인두염, 근육통, 심각한 두통, 기침, 쇠약 및 전반적 불편감이다. 더욱 심각한 경우, 인플루엔자는 폐렴을 일으키며, 이는 특히 어린이와 노인의 경우 치명적일 수 있다. 이는 종종 감기와 혼동되기도 하지만, 인플루엔자는 훨씬 더 심각한 질환이며 상이한 유형의 바이러스에 의해 유발된다. 인플루엔자는 특히 어린이의 경우 메스꺼움과 구토를 유발할 수 있지만, 이들 증상들은 종종 "위장 독감(stomach flu)" 또는 "24시간 독감(24-hour flu)"이라 불리우는 관련없는 위장염에서 더욱 특징적이다.
- [0314] 인플루엔자의 증상은 감염된 지 1일 내지 2일 후에 매우 갑작스럽게 시작될 수 있다. 통상적으로, 첫 번째 증상은 오한 또는 한기이지만, 열도 또한 감염 초기에 흔해 체온이 38 내지 39°C(대략 100 내지 103°F) 범위가 된다. 많은 사람들은 너무 아파서 수일간 앓아 눕게 되며, 전신에 고통과 통증이 있고, 이는 허리와 다리에서 더 심하다. 인플루엔자의 증상에는 몸살, 특히 관절 및 목의 통증, 극심한 냉기 및 열, 피로, 두통, 자극된 누안, 충혈된 눈, 피부(특히 얼굴), 입, 목 및 코의 통증, 복통(인플루엔자 B를 가진 어린이의 경우)이 포함될 수 있다. 인플루엔자의 증상은 비특이적이며 다수의 병원체와 중첩되어 있다(인플루엔자-유사 질병). 통상적으로, 진단을 확정하기 위해서는 실험실 데이터가 필요하다.
- [0315] 용어 "질환", "장애" 및 "병태"는 본원에 상호교환하여 사용할 수 있으며, 인플루엔자 바이러스 매개된 의학적 또는 병리학적 상태를 나타낸다.
- [0316] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환하여 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물(예를 들면, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 구체적으로는 비-영장류(예를 들면, 소, 돼지,

말, 양, 토끼, 기니피그, 래트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류(예를 들면, 원숭이, 침팬지 및 사람)를 포함하는 "포유동물", 더욱 구체적으로는 사람간을 의미한다. 하나의 양태에서, 대상체는 농장동물(예를 들면, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물(예를 들면, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)과 같은 사람이 아닌 동물이다. 바람직한 양태에서, 대상체는 "사람"이다.

[0317] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 제한 없이, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 재료 또는 이의 추출물; 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.

[0318] 본원에 사용된 "감염 다중도(multiplicity of infection)" 또는 "MOI"는 감염원(예를 들면, 파지 또는 바이러스) 대 감염 표적(예를 들면, 세포)의 비이다. 예를 들면, 감염성 바이러스 입자로 접종된 세포군을 나타낼 때, 감염 다중도 또는 MOI는 웰에 존재하는 표적 세포의 수로 나눈 하나의 웰 내에 침착된 감염성 바이러스 입자의 수에 의해 정의되는 비이다.

[0319] 본원에 사용된 용어 "인플루엔자 바이러스 복제의 억제"는 바이러스 복제의 양의 감소(예를 들면, 적어도 10% 감소)와 바이러스 복제의 완전한 저지(즉, 바이러스 복제의 양의 100% 감소)를 둘 다 포함한다. 일부 양태에서, 인플루엔자 바이러스의 복제는 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 억제된다.

[0320] 인플루엔자 바이러스 복제는 당업계에서 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, 생물학적 샘플(예를 들면, 감염된 세포 배양물) 또는 사람(예를 들면, 환자에서의 폐 바이러스 역가)에서의 인플루엔자 바이러스 역가를 측정할 수 있다. 더욱 구체적으로는, 세포 기반 검정에 대해, 각 경우 세포를 시험관내에서 배양하고, 시험 약제의 존재 또는 부재하에 바이러스를 배양물에 첨가하고, 적합한 시간 경과 후 바이러스-의존적 종말점을 평가한다. 전형적인 검정에 대해, 마딘-다비 개 신장 세포(MDCK: Madin-Darby canine kidney cell) 및 표준 조직 배양물에 적응된 인플루엔자 균주, A/Puerto Rico/8/34를 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 첫 번째 유형의 세포 검정은 세포병변 효과(CPE: cytopathic effect)라고 불리는 과정인, 감염된 표적 세포의 사멸에 의존하며, 여기서 바이러스 감염은 세포 자원의 고갈 및 궁극적으로 세포 용해를 유발한다. 첫 번째 유형의 세포 검정에서는, 마이크로티터 플레이트의 웰 내에서 세포의 낮은 분획물을 감염시키고(전형적으로 1/10 내지 1/1000), 48 내지 72시간에 걸쳐 바이러스를 여러 번 복제를 거치게 한 후, 감염되지 않은 대조물에 비해 세포성 ATP 함량의 감소를 사용하여 세포 사멸의 양을 측정한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 두 번째 유형의 세포 검정은 감염된 세포 내의 바이러스-특이적 RNA 분자의 증식에 의존하며, 분지쇄 DNA 혼성법(bDNA)을 사용하여 RNA 수준을 직접 측정한다. 두 번째 유형의 세포 검정에서는, 적은 수의 세포를 먼저 마이크로티터 플레이트의 웰에서 감염시키고, 감염된 세포 내에서 바이러스가 복제되고 주변의 추가의 세포에 확산되도록 한 후, 세포를 용해시키고, 바이러스 RNA 함량을 측정한다. 이 검정은, 통상 18 내지 36시간 후에 일찍 중단되지만, 모든 표적 세포들은 여전히 생존가능하다. 바이러스 RNA는 검정용 플레이트의 웰들에 고정된 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브들에 혼성화한 후, 리포터 효소(reporter enzyme)에 링크된 추가의 프로브들과의 혼성화에 의해 신호를 증폭시킴으로써 정량화된다.

[0321] 본원에 사용된 "바이러스 역가(또는 역가)"는 바이러스 농도의 척도이다. 역가 시험은 본질적으로 양성 또는 음성만을 평가하는 분석 절차로부터 대략적인 정량적 정보를 수득하기 위해 연속 희석을 사용할 수 있다. 역가는 여전히 양성 판정을 제공하는 최고 희석 인자에 상응하며; 예를 들면, 첫 번째 8 연속 2배 희석에서의 양성 판정은 1:256의 역가로 해석된다. 구체적인 예가 바이러스 역가이다. 역가를 측정하기 위해,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ 과 같은 수개의 희석물이 제조될 것이다. 여전히 세포를 감염시키는 바이러스의 최저 농도가 바이러스 역가이다.

[0322] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 치료적 처치와 예방적 처치를 둘 다 나타낸다. 예를 들면, 치료적 처치는 하나 이상의 치료제(예를 들면, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 같은 하나 이상의 치료제)의 투여로 인한, 인플루엔자 바이러스 매개된 병태의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 완화, 또는 인플루엔자 바이러스 매개된 병태의 하나 이상의 증상(구체적으로는, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 완화를 포함한다. 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 병태의 적어도 하나의 측정가능한 신체적 파라미터의 완화를 포함한다. 다른 양태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 병태의 진행을, 예를 들면, 식별가능한 증상을 안정화함으로써 신체적으로 억제시키는 것, 예를 들면, 신체적 파라미터를 안정화함으로써 생리학적으로 억제시키는 것, 또는 이들 둘 다를 포함한다. 다른 양태에서, 치료적 처치는 인플루엔자 바이러스 매개된 감염의 감소 또는 안정화를 포함한다. 지역사회 환경에서 이미 인플루엔자를 가진



사람을 치료하여 증상의 중증도를 감소시키고 앓는 일수를 줄이기 위해 항바이러스 약물을 사용할 수 있다.

- [0323] 용어 "화학요법"은 장애 또는 질환을 치료하기 위해 ("백신"보다는) 약제, 예를 들면, 소분자 약물을 사용하는 것을 나타낸다.
- [0324] 본원에 사용된 용어 "예방(prophylaxis)" 또는 "예방적 용도" 및 "예방적 처치"는 질환의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 임의의 의료 또는 공중 보건 절차를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방(prevention)" 및 "예방하는"은 주어진 병태에 걸리거나 발병할 위험을 감소시키는 것, 또는 앓고 있지는 않지만, 질병에 걸린 사람 근처에 있었거나 있을 수 있는 대상에서 상기 병태의 재발을 감소시키거나 억제시키는 것을 의미한다. 용어 "화학적예방"은 장애 또는 질환을 예방하기 위해 ("백신"보다는) 약제, 예를 들면, 소분자 약물을 사용하는 것을 나타낸다.
- [0325] 본원에 사용된 예방적 용도는 집단발병(outbreak)이 검출된 상황에서, 심각한 인플루엔자 합병증의 위험이 높은 다수의 사람이 서로 근접해서 거주하는 장소(예를 들면, 병원 시설, 주간 보호 센터, 교도소, 요양 시설 등)에서 감염의 전염 또는 확산을 예방하기 위한 용도를 포함한다. 이는 또한, 인플루엔자로부터의 보호가 필요하지만 백신 접종 후 보호되지 않거나(예를 들면, 약한 면역계로 인해), 백신이 효용이 없거나, 부작용으로 인해 백신을 투여받지 못하는 사람들에게 사용하는 것도 포함한다. 이는 또한, 백신 접종 후 2주 동안은 백신이 여전히 효력이 없기 때문에 그 동안에 사용하는 것도 포함한다. 예방적 용도는 또한, 인플루엔자로 앓고 있지 않거나 합병증에 대해 고위험으로 간주되지 않는 사람이 인플루엔자로 감염되어 근처의 고위험군의 사람에게 전염시킬 가능성을 줄이기 위해 처치하는 것도 포함할 수 있다(예를 들면, 보건의료 종사자, 요양 시설 종사자 등).
- [0326] US CDC에 따르면, 인플루엔자 "집단발병"은 서로 근접해 있는 한 무리의 사람들 내에서(예를 들면, 보조형 주거 시설의 동일한 영역 내, 동일한 가정 내 등) 정상적인 기저 발생 수준(background rate)을 넘어 또는 집단 내에서 임의의 대상체가 인플루엔자에 대해 양성으로 시험에서 분석되었을 때 48 내지 72시간의 기간 내에 일어나는 급성 열성 호흡기 질병(AFRI: acute febrile respiratory illness)의 갑작스런 증가로서 정의된다. 임의의 시험 방법에 의해 확인된 인플루엔자의 하나의 증례를 집단발병으로 간주한다.
- [0327] "환자군집(cluster)"은 서로 근접해 있는 한 무리의 사람들 내에서(예를 들면, 보조형 주거 시설의 동일한 영역 내, 동일한 가정 내 등) 48 내지 72시간의 기간 내에 발생하는 AFRI의 셋 이상의 증례의 그룹으로서 정의된다.
- [0328] 본원에 사용된 "지침 증례(index case)", "일차 증례(primary case)" 또는 "제1호 환자(patient zero)"는 역학 조사에서 집단 샘플 내의 최초의 환자이다. 일반적으로 역학 조사에서 이러한 환자를 일컬을 때, 상기 용어는 대문자로 표기되지 않는다. 상기 용어가 특정 조사 상의 보고서에서 특정인을 그 사람의 이름을 대신하여 나타내기 위해 사용되는 경우, 상기 용어는 "제1호 환자(Patient Zero)"와 같이 대문자로 표기된다. 종종 과학자들은 질환이 어떻게 확산되고 집단발병 사이에서 어떠한 저장소에 질환이 보유되는가를 측정하기 위해 지침 증례에 대해 연구한다. 지침 증례는 집단발병의 존재를 나타내는 첫 번째 환자라는 것에 주목한다. 더 이른 사례들이 발견될 수 있으며, 이들은 일차, 이차, 삼차 등으로 표식화된다.
- [0329] 하나의 양태에서, 본 발명의 방법은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염에 기인하는 합병증의 소인을 가진 환자, 구체적으로는 사람에 대한 예방적 또는 "선제적" 조치이다. 예를 들면, 선제적 용도, "선제적으로" 등과 같이 본원에 사용된 용어 "선제적"은 "지침 증례" 또는 "집단발병"이 확인된 상황에서 나머지 지역사회 또는 인구 집단에서 감염의 확산을 방지하기 위한 예방적 용도이다.
- [0330] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 감염의 확산을 방지하기 위해 지역사회 또는 인구 집단의 구성원들, 구체적으로는 사람들에 대한 "선제적" 조치로서 적용된다.
- [0331] 본원에 사용된 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출해 내기에 충분한 양을 나타낸다. 본 발명에서, 목적하는 생물학적 반응은 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제하거나, 인플루엔자 바이러스의 양을 감소시키거나, 인플루엔자 바이러스 감염의 중증도, 기간, 진행 또는 발병을 감소 또는 완화시키거나, 인플루엔자 바이러스 감염의 진행을 방지하거나, 인플루엔자 바이러스 감염과 관련된 증상의 재발, 발전, 발병 또는 진행을 방지하거나, 인플루엔자 감염에 대해 사용되는 또 다른 치료제의 예방적 또는 치료적 효과(들)를 증진 또는 개선시키는 것이다. 대상체에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 방식, 감염의 종류와 중증도 및 대상체의 전반적 건강상태, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성과 같은 특성에 따라 달라질 것이다. 당업자는 이들 및 기타 인자들에 따라 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 항바이러스제와 함께 공동 투여되는 경우, 예를 들면, 항인플루엔자 약제와 함께 공동 투여되는 경우, 두 번째 약제의 "유효량"은 사용되는 약물의 종류에 따라 달라질 것이다. 적합한 용량은 승인된 약제에 대해 공지되어 있으며, 대상체의 상태, 치료하고자 하는

상태(들)의 종류 및 본원에 기재된 화합물의 사용량에 따라 당업자에 의해 조절될 수 있다. 양이 명확히 언급되지 않은 경우에는 유효량을 추정해야 한다. 예를 들면, 본원에 개시된 화합물은 치료적 또는 예방적 처치를 위해 대략 0.01 내지 100mg/kg(체중)/일의 용량 범위로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0332] 일반적으로, 용량 용법은 치료하고자 하는 장애 및 상기 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물의 방출율; 대상의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염, 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시 사용되는 약물, 및 의료 기술에 주지되어 있는 유사 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 따라 선택될 수 있다. 당업자는 질환을 치료하거나 예방하거나 억제(완전히 또는 부분적으로)하거나 이의 진행을 저지시키는 데 필요한 본원에 기재된 화합물들의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0333] 본원에 기재된 화합물들의 용량은 0.01 내지 100mg/kg(체중)/일, 0.01 내지 50mg/kg(체중)/일, 0.1 내지 50mg/kg(체중)/일 또는 1 내지 25mg/kg(체중)/일 범위일 수 있다. 1일 총량은 단일 용량으로 투여될 수 있거나 1일 2회(예를 들면, 12시간마다), 1일 3회(예를 들면, 8시간마다) 또는 1일 4회(예를 들면, 6시간마다)와 같은 다중 투약으로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.

[0334] 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들면, 다양한 고체 형태를 포함하는 화합물(1) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량은 100mg 내지 1,600mg, 예를 들면, 400mg 내지 1,600mg 또는 400mg 내지 1,200mg의 범위이다. 각각의 용량은 1일 1회(QD), 1일 2회(예를 들면, 12시간마다(BID)), 또는 1일 3회(예를 들면, q8h(TID)) 취할 수 있다. 1일째에 BID에 이어, 이후 QD와 같이, 경우에 따라, QD, BID, 및 TID의 임의의 조합이 사용될 수 있음을 주목한다.

[0335] 하나의 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 400mg 내지 1,600mg, 400mg 내지 1,200mg, 또는 600mg 내지 1,200mg 1일 1회이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 400mg 내지 1,600mg, 400mg 내지 1,200mg, 또는 300mg 내지 900mg 1일 2회이다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 400mg 내지 1,000mg 1일 1회이다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 600mg 내지 1,000mg 1일 1회이다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 600mg 내지 800mg 1일 1회이다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 400mg 내지 800mg 1일 2회(예를 들면, 400mg 내지 800mg 12시간마다)이다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 400mg 내지 600mg 1일 2회이다.

[0336] 일부 양태에서, 부하 용량 용법이 사용된다. 하나의 구체적인 양태에서, 400mg 내지 1,600mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 600mg 내지 1,600mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 800mg 내지 1,600mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 900mg 내지 1,600mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 900mg 내지 1,200mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 900mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 1,000mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 1,200mg의 부하 용량이 치료 1일째에 사용된다.

[0337] 하나의 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량 용법은 1일 째에 600mg 내지 1,600mg의 부하 용량을 사용하고 나머지 치료 기간 동안 300mg 내지 1,200mg의 일정 용량을 사용된다. 각각의 규칙적 용량은 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회, 또는 이들의 임의의 배합물을 취할 수 있다. 추가의 구체적인 양태에서, 900mg 내지 1,600mg, 예를 들면, 900mg, 1,200mg, 또는 1,600mg의 부하 용량이 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 900mg 내지 1,200mg, 예를 들면, 900mg 또는 1,200mg의 부하 용량이 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 400mg 내지 1,200mg, 예를 들면, 400mg, 600mg, 또는 800mg의 일정 용량이 나머지 치료 기간 동안 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 400mg 내지 1,000mg의 일정 용량이 나머지 치료 기간 동안 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 400mg 내지 800mg의 일정 용량이 나머지 치료 기간 동안 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 300mg 내지 900mg 1일 2회의 일정 용량이 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 600mg 내지 1,200mg 1일 1회의 일정 용량이 사용된다. 또 다른 추가의 구체적인 양태에서, 2일째에 600mg 1일 2회에 이어 나머지 치료 기간 동안 600mg 1일 1회의 일정 용량이 사용된다.

[0338] 치료적 처치를 위해, 본원에 기재된 화합물은 예를 들면, 증상(예를 들면, 비충혈, 인후통, 기침, 통증, 피로, 두통, 오한/땀) 발병 48시간 내(또는 40시간 내, 또는 2일 미만, 또는 1.5일 미만, 또는 24시간 내)에 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 치료적 처치를 위해, 본원에 기재된 화합물은 예를 들면, 증상 발병 96시간 내에 환자에게 투여될 수 있다. 치료적 처치는 임의의 적합한 기간, 예를 들면, 3일, 4일, 5일, 7일, 10일, 14일 등

동안 지속될 수 있다. 지역사회 집단발병 동안 예방적 처치를 위해, 본원에 기재된 화합물은 지침 증례에서, 예를 들면, 증방 발병 2일 내에 환자에게 투여될 수 있으며, 전체 독감 시즌까지 임의의 적합한 기간 동안, 예를 들면, 7일, 10일, 14일, 20일, 28일, 35일, 42일 등 동안 지속될 수 있다. 독감 시즌은 인플루엔자의 집단 발병의 유행을 특징으로 하는 매년 반복되는 기간이다. 인플루엔자 활성은 종종 예측할 수 있으며 심지어 지리적으로 추적할 수 있다. 각 시즌의 주요 독감 활성의 시작이 위치에 따라 변하지만, 임의의 특정 위치에서 이들 작은 유행이 절정까지 통상 3 내지 4주가 걸리며 상당히 감소하는데 추가의 3 내지 4주가 걸린다. 전형적으로, 질병 통제 센터(CDC)는 수집 컴파일하고 미국에서 인플루엔자 활동 일년 내내 정보를 수집하고 편집하고 분석하며, 10월부터 5월 중순까지 주간 보고서를 제작한다.

[0339] 하나의 양태에서, 치료적 처치는 전체 독감 시즌에 대해 1일 동안 지속된다. 하나의 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 3일 내지 14일 동안 지속된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 5일 내지 14일 동안 지속된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 3일 내지 10일 동안 지속된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 5일 내지 10일 동안 지속된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 4일 내지 10일 동안 지속된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 5일 내지 10일 동안 지속된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 4일 내지 7일(예를 들면, 4일, 5일, 6일, 또는 7일) 동안 지속된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 치료적 처치는 5일 내지 7일(예를 들면, 5일, 6일, 또는 7일) 동안 지속된다. 하나의 구체적인 양태에서, 예방적 처치는 전체 독감 시즌까지 지속된다.

[0340] 하나의 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일 째에 900mg 내지 1,600mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 300mg 내지 1,200mg의 일정 용량으로 3일 내지 14일(예를 들면, 5일 내지 14일) 동안 환자에게 투여된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일 째에 900mg 내지 1,200mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 400mg 내지 1,000mg의 일정 용량으로 3일 내지 14일(예를 들면, 5일 내지 14일) 동안 환자에게 투여된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,200mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 400mg 내지 800mg의 일정 용량으로 3일 내지 14일(예를 들면, 5일 내지 14일) 동안 환자에게 투여된다. 추가의 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,200mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 400mg 내지 800mg의 일정 용량으로 3일 내지 14일(예를 들면, 5일 내지 14일) 동안 환자에게 투여된다. 각각의 용량은 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회, 또는 이들의 임의의 배합물을 취할 수 있다.

[0341] 하나의 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,600mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 1일 1회 600mg 내지 1,000mg의 일정 용량으로 3일 내지 14 동안 환자에게 투여된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,200mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 1일 1회 600mg 내지 800mg(예를 들면, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 또는 800mg)의 일정 용량으로 3일 내지 14일 동안 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 치료 기간은 4일 내지 10일, 5일 내지 10일, 또는 5일 내지 7일 동안이다.

[0342] 하나의 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,600mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 1일 2회 400mg 내지 800mg의 일정 용량으로 3일 내지 14 동안 환자에게 투여된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,200mg의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 1일 2회 400mg 내지 600mg(예를 들면, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 또는 600mg)의 일정 용량으로 3일 내지 14 동안 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 상기 기간은 4일 내지 10일, 5일 내지 10일, 또는 5일 내지 7일 동안이다.

[0343] 하나의 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,200mg(예를 들면, 900mg 또는 1,200mg)의 부하 용량과 나머지 치료 기간(예를 들면, 2일 내지 4일, 또는 2일 내지 5일) 동안 1일 2회 400mg 내지 600mg(예를 들면, 400mg 또는 600mg)의 일정 용량으로 4일 또는 5일 동안 환자에게 투여된다. 또 다른 구체적인 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1일째에 900mg 내지 1,200mg(예를 들면, 900mg 또는 1,200mg)의 부하 용량으로 그리고 나머지 치료 기간 동안 1일 1회 600mg 내지 800mg(예를 들면, 600mg 또는 800mg)의 일정 용량으로 4일 또는 5일 동안 환자에게 투여된다.

[0344] 각종 유형의 투여 방법들이 본 발명에서 사용될 수 있으며, 이는 하기 "투여 방법들"이란 제목의 항목에서 다음에 상세히 기재된다.

[0345] IV. 병용 치료요법

- [0346] 유효량은 본 발명의 화합물(약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물(예를 들면, 수화물) 포함)을 단독으로 또는 추가의 적합한 치료제, 예를 들면, 항바이러스제 또는 백신과 함께 병용하여 사용하는 본 발명의 방법 또는 약제학적 조성물에서 달성될 수 있다. "병용 치료요법"이 사용되는 경우, 유효량은 본 발명의 화합물의 제1의 양과, 추가의 적합한 치료제(예를 들면, 항바이러스제 또는 백신)의 제2의 양을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0347] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 유효량으로 투여된다(즉, 단독으로 투여되는 경우 각각의 양은 치료적으로 유효할 것이다). 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제는 각각 단독으로는 치료 효과를 제공하지 않는 양(치료 용량 이하의 양)으로 투여된다. 추가의 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 유효량으로 투여될 수 있고 추가의 치료제는 치료 용량 이하의 양으로 투여된다. 더 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 치료 용량 이하의 양으로 투여될 수 있고 추가의 치료제, 예를 들면, 적합한 암-치료제는 유효량으로 투여된다.
- [0348] 본원에 사용된 용어 "병용" 또는 "공동 투여"는 상호교환하여 사용할 수 있으며, 하나를 초과하는 요법제(예를 들면, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)를 사용하는 것을 나타낸다. 상기 용어들의 사용은 치료제들(예를 들면, 예방제 및/또는 치료제)이 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.
- [0349] 공동 투여는 공동 투여되는 화합물들의 제1 및 제2의 양을, 예를 들면, 단일 약제학적 조성물, 예를 들면, 일정 비율의 제1 및 제2 양을 갖는 캡슐제 또는 정제로서 본질적으로 동시적 방식으로 투여하거나, 각각에 대해 다수의 개별 캡슐제 또는 정제로서 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 공동 투여는 또한 각 화합물을 어떠한 순서라도 순차적 방식으로 사용하는 것도 포함한다.
- [0350] 하나의 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물을 사용하여 생물학적 샘플 또는 환자에서 독감 바이러스 복제를 억제하거나, 환자에서의 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기 위한 병용 치료요법의 방법들에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 독감 바이러스 복제 억제제를 항-인플루엔자 바이러스 활성을 나타내는 항바이러스 화합물과 함께 포함하는 것들을 포함한다.
- [0351] 본원에 기재된 화합물 및 본 발명의 조성물의 사용 방법은 또한, 화학요법제와 본 발명의 화합물 또는 조성물과 함께 병용하거나, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 또 다른 항바이러스제 및 독감 백신으로의 백신 접종을 병용하는 것을 포함한다.
- [0352] 공동 투여가 본 발명의 화합물의 제1의 양과 추가의 치료제의 제2의 양의 개별적 투여를 포함하는 경우, 당해 화합물들은 목적하는 치료 효과를 갖기에 충분히 근접한 시간 내에 투여된다. 예를 들면, 목적하는 치료 효과를 초래할 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 간격은 수분 내지 수시간 범위일 수 있고, 이는 각 화합물의 효능, 용해도, 생체이용율, 혈장 반감기 및 동역학적 프로파일과 같은 성질들을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 및 제2의 치료제는 서로 24시간 이내, 서로 16시간 이내, 서로 8시간 이내, 서로 4시간 이내, 서로 1시간 이내 또는 서로 30분 이내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.
- [0353] 더욱 구체적으로, 제1 요법제(예를 들면, 본 발명의 화합물과 같은 예방제 또는 치료제)는 제2 요법제(예를 들면, 항암제와 같은 예방제 또는 치료제)를 대상체에게 투여하기 전(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전)에, 동시에, 또는 투여한 후(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.
- [0354] 본 발명의 화합물의 제1의 양과 추가의 치료제의 제2의 양의 공동 투여 방법은 증진된 또는 상승 작용적 치료 효과를 초래할 수 있으며, 여기서 합해진 효과는 본 발명의 화합물 제1의 양과 추가의 치료제의 제2의 양의 개별 투여로부터 초래되는 상가 작용 효과보다 더 크다는 것을 이해한다.
- [0355] 본원에 사용된 용어 "상승 작용적"은 본 발명의 화합물과 또 다른 요법제(예를 들면, 예방제 또는 치료제)의 병용을 나타내며, 이는 요법제들의 상가 작용 효과보다 더 효과적이다. 치료제들의 병용(예를 들면, 예방제 또는 치료제들의 병용)의 상승 작용 효과로 인해 하나 이상의 요법제를 더 낮은 용량으로 사용할 수 있고/있거나 상기 요법제들을 대상에게 덜 빈번하게 투여할 수 있다. 요법제(예를 들면, 예방제 또는 치료제)를 더 낮은 용량으로 사용하고/하거나 상기 요법제를 덜 빈번하게 투여하는 능력은 장애의 예방, 관리 또는 치료에서의 상기 치료제의 효능을 감소시키지 않고 상기 요법제를 대상체에게 투여하는 것과 관련된 독성을 감소시킬 수 있다. 또한, 상승 작용 효과는 장애의 예방, 관리 또는 치료에 있어서 약제의 개선된 효능을 초래할 수 있다. 마지막으로, 요법제의 병용(예를 들면, 예방제 또는 치료제들의 병용)의 상승 작용 효과는 요법제 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것과 관련된 부정적인 또는 원치않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.



- [0356] 본 발명의 화합물을 독감 백신과 함께 사용하는 병용 치료요법의 경우, 이들 치료제들은 둘 다 각각의 투여 사이의 시간 간격이 더 길 수 있도록(예를 들면, 수일, 수주 또는 수개월) 투여될 수 있다.
- [0357] 상승 작용 효과의 존재는 약물 상호작용을 평가하는 적합한 방법들을 사용하여 측정될 수 있다. 적합한 방법들에는, 예를 들면, 시그모이드-이맥스 방정식(Sigmoid-Emax equation)[참조: Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)], 로베 상가 작용 방정식(equation of Loewe additivity)[참조: Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)] 및 중앙-효과 방정식(median-effect equation)[참조: Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)]이 포함된다. 상기 언급된 각 방정식은 약물 병용의 효과를 평가하는 것을 돕기 위해 상응하는 그래프를 생성하도록 실험적 데이터로 적용될 수 있다. 상기 언급된 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 아이소볼로그래프 곡선(isobologram curve) 및 조합 인덱스 곡선이다.
- [0358] 본원에 기재된 화합물과 함께 공동 투여될 수 있는 구체적인 예는 뉴라미니다제 억제제, 예를 들면, 오셀타미비르(Tamiflu®) 및 자나미비르(Rlenza®), 바이러스 이온 채널(M2 단백질) 차단제, 예를 들면, 아만타딘(Symmetrel®) 및 리만타딘(Flumadine®) 및 제W0 2003/015798호에 기재된 항바이러스 약물, 예를 들면, 일본의 도야마 케미칼(Toyama Chemical)에 의해 개발 중인 T-705[참조예: Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "t-705(플라비피라비르) 및 관련 화합물들: RNA 바이러스 감염의 광범위한 신규 억제제들"]를 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물들은 전통적인 인플루엔자 백신과 함께 공동 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 자나미비르와 함께 공동 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 오셀타미비르와 함께 공동 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 T-705와 함께 공동 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 아만타딘 또는 리만타딘과 함께 공동 투여될 수 있다. 오셀타미비르는 이의 표지에 규정된 용량 용법으로 투여될 수 있다. 일부 구체적인 양태에서, 75mg 1일 2회, 또는 150mg 1일 1회 투여된다.
- [0359] V. 약제학적 조성물
- [0360] 본원에 기재된 화합물들은 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 하나의 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용되는 담체는, 예를 들면, 목적하는 투여 형태에 적합하게 선택되고 통상의 약제학적 실무에 부합되는 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다.
- [0361] "유효량"은 "치료학적 유효량" 및 "예방학적 유효량"을 포함한다. 용어 "치료학적 유효량"은 인플루엔자에 감염된 환자에서 인플루엔자 바이러스 감염을 치료하고/하거나 완화시키는 데 효과적인 양을 의미한다. 용어 "예방학적 유효량"은 인플루엔자 바이러스 감염 집단발병을 예방하고/하거나 인플루엔자 바이러스 감염 집단발병의 가능성이나 규모를 실질적으로 감소시키는 데 효과적인 양을 나타낸다. 유효량의 구체적인 예는 '기재된 화합물들의 용도'라는 제목의 항목에 상기 기재되어 있다.
- [0362] 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 화합물들의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분들을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 대상체에게 투여되었을 때 생체적합성, 예를 들면, 비독성, 비염증성 또는 비면역성이어야 하거나 기타 원치않는 반응 또는 부작용이 없어야 한다. 표준 약제학적 제형화 기술들을 사용할 수 있다.
- [0363] 본원에 사용된 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 목적하는 특정 용량형에 적합한 임의의 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 조성물의 제형화에 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술들이 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에 개시되어 있다. 통상의 담체 매질이 어떤 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 당해 약제학적으로 허용되는 조성물의 다른 임의의 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 등에 의해 본원에 기재된 화합물들과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는, 통상의 담체 매질의 사용은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 사료된다. 본원에 사용된 용어 "부작용"은 요법제(예를 들면, 예방제 또는 치료제)의 원치않는 효과 및 부정적인 효과를 포함한다. 부작용은 항상 원치않는 효과이지만, 원치않는 효과가 반드시 부정적인 것은 아니다. 요법제(예를 들면, 예방제 또는 치료제)로부터의 부정적 효과는 유해

하거나 불쾌하거나 위험할 수 있다. 부작용에는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 열, 오한, 무기력, 위장 독성(위와 장의 궤양 및 침식 포함), 메스꺼움, 구토, 신경독성, 신독성, 신장 독성(유두상 괴사 및 만성 간질성 신염과 같은 병태 포함), 간 독성(혈청 간 효소 수준 상승 포함), 골수독성(백혈구 감소, 골수억제, 혈소판 감소 및 빈혈 포함), 구강 건조, 금속성 맛, 임신기 연장, 쇠약, 졸립, 통증(근육통, 골통증 및 두통 포함), 탈모, 무력증, 현기증, 추체외 증상, 정좌불능, 심혈관 장애 및 성기능 장애가 포함된다.

[0364] 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들면, 사람 혈청 알부민), 완충 물질들(예를 들면, 트윈 80, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트 포함), 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질(예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 또는 아연염), 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 양모지; 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 이의 유도체; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약용 왁스와 같은 부형제; 낙화생유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열성 물질 제거수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 완충 용액이 포함되며, 뿐만 아니라 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 비독성의 상용성 윤활제, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 향신제, 보존제 및 산화방지제도 조제자의 판단에 따라 당해 조성물에 존재할 수 있다.

[0365] VI. 투여 방법들

[0366] 상기 기재된 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 조성물들은 치료하고자 하는 감염의 중증도에 따라, 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말제, 연고 또는 점적제로서), 협측(경구 또는 비강 스프레이로서) 등으로 사람 또는 다른 동물에 투여될 수 있다.

[0367] 경구용 액체 용량형에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 유액제, 미세유액제, 용액제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제가 포함된다. 활성 화합물 이외에, 액체 용량형은 당업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향신제와 같은 보조제도 포함할 수 있다.

[0368] 주사 제제, 예를 들면, 무균성의 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하는 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액, 현탁액 또는 유액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유를 사용할 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 사용된다.

[0369] 주사 제형은, 예를 들면, 세균 거름 필터(bacterial-retaining filter)를 통해 여과시키거나, 사용 전에 무균수 또는 다른 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 무균성 고체 조성물의 형태에 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0370] 본원에 기재된 화합물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용해도가 불량한 결정성 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 당해 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다. 주사용 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물과 중합체의 비율 및 사용

되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 데포 주사 제형은 또한 체조직과 상용될 수 있는 리포솜 또는 미세유액 중에 화합물을 포집함으로써 제조된다.

[0371] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 특히, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적합한 비 자극성 부형제 또는 담체를 본원에 기재된 화합물과 혼합함에 의해 제조할 수 있는 좌약이다.

[0372] 경구 투여용 고체 용량형에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 용량형에는 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 적어도 하나의 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 함께 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 용량형은 완충제도 포함할 수 있다.

[0373] 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐제 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 용량형은 피복물 및 셸, 예를 들면, 장용 피복물 및 약제 제형화 기술에 익히 공지되어 있는 다른 피복물을 갖도록 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들은 또한 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 부형제를 사용한 연질 및 경질 충전형 젤라틴 캡슐제 내의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0374] 활성 화합물들은 또한 상기 나타난 하나 이상의 부형제를 갖는 미세캡슐화 형태로 존재할 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 용량형은 피복물 및 셸, 예를 들면, 장용 피복물, 방출 조절용 피복물 및 약제 제형화 기술에 익히 공지되어 있는 다른 피복물을 갖도록 제조될 수 있다. 이러한 고체 용량형에서는 활성 화합물을 적어도 하나의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 용량형은 또한, 통상의 실무에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 기타의 타정 조제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 및 미세결정성 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 당해 용량형은 완충제도 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들은 또한 임의로 지연된 방식으로 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서 유일하게 또는 우세하게 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예에는 중합체성 물질 및 왁스가 포함된다.

[0375] 본원에 기재된 화합물의 국소 또는 경피 투여용 용량형에는 연고제, 페이스트, 크림제, 로션제, 젤, 파우더, 용액제, 스프레이제, 흡입제 또는 패치가 포함된다. 활성 성분을, 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합한다. 안과용 제형, 점안액 및 점안액도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 사료된다. 추가로, 본 발명은 체내에 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는 경피 패치의 용도를 고려한다. 이러한 용량형은 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시켜서 제조될 수 있다. 또한 피부를 통한 화합물의 플럭스(flux)를 증가시키기 위해 흡수 증진제를 사용할 수 있다. 속도는 속도 조절용 멤브레인을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절할 수 있다.

[0376] 본원에 기재된 조성물들은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비강, 협측, 질내에 또는 이식 저장기를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 포함된다. 구체적으로는, 당해 조성물들은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.

[0377] 본원에 기재된 조성물들의 무균성 주사 형태는 수성 또는 유성 현탁액제일 수 있다. 이들 현탁액제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 또한 비경구적으로 허용되는 비독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액제 또는 현탁액제, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 무균성의 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한

목적에 위해서는 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유를 사용할 수 있다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세라이드 유도체는, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태와 같은 약제학적으로 허용되는 천연 오일과 마찬가지로 주사 제제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액제 또는 현탁액제는, 카복시메틸 셀룰로스나 같은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 에멀전제 및 현탁액제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 용량형의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제도 함유할 수 있다. 트윈(Tween) 및 스팬(Span)과 같은 통상적으로 사용되는 다른 계면활성제와, 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 용량형의 제조에 통상적으로 사용되는 다른 에멀전화제 또는 생체이용률 증진제도 제형화의 목적으로 사용될 수 있다.

[0378] 본원에 기재된 약제학적 조성물들은 캡슐제, 정제, 수성 현탁액제 또는 용액제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 경구로 허용되는 임의의 용량형으로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체에는 락토스 및 옥수수 전분이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태의 경구 투여에 유용한 희석제에는 락토스 및 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 경구용 수성 현탁액제가 필요한 경우, 활성 성분을 에멀전화제 및 현탁제와 함께 배합한다. 필요에 따라, 특정한 감미제, 풍미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다.

[0379] 대안적으로, 본원에 기재된 약제학적 조성물들은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은, 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제와 함께 성분을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 재료에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 코코아 버터, 비즈왁스 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0380] 본원에 기재된 약제학적 조성물들은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환과 같이, 치료의 표적이 국소 도포에 의해 쉽게 접근될 수 있는 부위 또는 장기를 포함하는 경우에는 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형이 이들 각각의 부위 또는 장기를 위해 용이하게 제조된다.

[0381] 하부 장관을 위한 국소 도포는 직장용 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형에 유효할 수 있다. 국소 경피 패치도 사용될 수 있다.

[0382] 국소 도포를 위해, 약제학적 조성물들은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 국소 투여를 위한 담체에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광유, 액체 페트롤리움(petroleum), 백색 페트롤리움, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화성 왁스 및 물이 포함된다. 대안적으로, 약제학적 조성물들은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 담체에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아틸 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 포함된다.

[0383] 안과용 용도를 위해, 약제학적 조성물들은 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제가 함유되거나 함유되지 않은, pH 조절된 등장성 무균 염수 중의 미분화된 현탁액제로서, 또는 특히, pH 조절된 등장성 무균 염수 중의 용액제로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 용도를 위해, 약제학적 조성물들은 페트롤리움과 같은 연고제로 제형화될 수 있다.

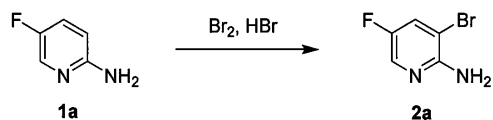
[0384] 약제학적 조성물들은 또한, 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물들은 약제 제형화 업계에 익히 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 높이기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액제로서 제조될 수 있다.

[0385] 본 발명의 화합물들은 단위 용량형으로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 용량형"은 치료 중인 대상체를 위한 단일 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하는 것으로, 각각의 단위는, 임의로 적합한 약제학적 담체와 함께, 목적하는 치료 효과를 제공하도록 산출된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 용량형은 1일 1회 용량이거나 1일 다회(예를 들면, 1일 1회 내지 4회 또는 그 이상) 용량들 중의 하나일 수 있다. 1일 다회 용량이 사용되는 경우, 단위 용량형은 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0386] VII. 실시예



[0387] 실시예 1: 2-아미노-3-브로모-5-플루오로피리딘(화합물 2a)의 제조



[0388]

[0389]

과정 A: 14℃에서 물(24L) 중의 2-아미노-5-플루오로피리딘(6kg, 53.6mol)의 슬러리에 10분에 걸쳐 48% 브롬화 수소산(18.5kg, 110mol)을 첨가하였다. 반응은 발열성이었으며, 온도는 24℃까지 상승하였다. 혼합물을 12℃로 재냉각시킨 다음, 브롬(9kg, 56.3mol)을 50분에 걸쳐 9회 나누어 첨가하였다(발열성, 20℃에서 유지). 상기 혼합물을 22℃에서 밤새 교반시키고, 켄칭된 분취액(1ml 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.3ml 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 및 0.7ml DCM의 혼합물로 5방울 켄칭시켰다. 유기 층을 증발시키고 검정하였다)을 <sup>1</sup>HNMR로 모니터링하였다. 상기 혼합물을 10℃로 냉각시킨 다음, 물(2L) 중의 황산수소나트륨(560g, 5.4mol)을 첨가함에 의해 켄칭시키고, 0℃로 추가로 냉각시켰다. 이 혼합물을 DCM(18L)과 5.4M 수산화나트륨(35L, 189mol)의 차가운(-4℃) 혼합물에 첨가하였다. 아랫 부분(bottom) ~35L를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이어서 상 분리가 이루어졌다. 수성 층을 DCM(10L)으로 재추출하였다. 유기물을 DCM(8L)으로 세척하면서 3kg의 마그네슘 패드를 통해 여과하였다. 여액을 증발시키고, 헥산으로 연화시키고, 여과하였다.

[0390]

97% 완료를 나타내는 제조 과정(in-process)의 검정에도 불구하고, 모두 네 가지 실행로부터의 이러한 초기 생성물에는 전형적으로 ~10% SM이 함유되어 있다. 이들을 합하고 50℃에서 헥산(물질 1kg당 2L) 중에서 연화시킨 다음, 15℃로 냉각시키고, 여과하여 화합물 2a(30.0kg, ~95% 순도, 149mol, 67%)를 수득하였다. 초기 연화 및 재-정제로부터의 모액(mother liquor)을 크로마토그래피(20kg 실리카, 헥산 중의 용리액 25 내지 50% EtOAc)하여 추가의 화합물 2a(4.7kg, ~99% 순도, 24.4mol, 11%)를 수득하였다.

[0391]

과정 B: 대안적으로, 브롬화는 HBr 대신 HOAc를 사용하여 수행하였다. 하나의 구체적인 예에서, 아미노피리딘(952g, 8.49mmol)을 HOAc(7L) 중에 용해시키고, NaOAc(1.04 kgs, 12.7mmol)로 처리하고 이어서 Br<sub>2</sub>를 적가하였다(적하 갈때기-열음을 사용하여 반응을 냉각시켰다). Br<sub>2</sub>의 첨가 후에, 반응을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 부어넣고, 6N NaOH를 첨가하여 염기성이 되도록 하였다. 반응을 EtOAc로 추출하였다. 상당량의 고체가 유기 또는 수성 상에 용해되지 않았다. 전체 혼합물을 여과하고, 상들을 분리하였다. 유기 층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) EtOAc로 용리시키면서 SiO<sub>2</sub> 플러그로 여과하였다. 여액을 증발시켜 갈색 고체 889g을 제공하였다.

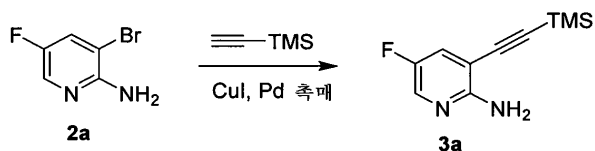
[0392]

과정 C: 대안적으로, 브롬화는 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 사용하여 수행하였다. 하나의 구체적인 예에서, 50-L 반응기에서 물(26L) 중의 93% 황산(12.5kg, 119mol)에 2-아미노-5-플루오로피리딘(6.5kg, 58mol)을 첨가하였다. 온도를 30℃로 조정된 다음, 브롬(10kg, 63mol)을 3시간에 걸쳐 10회 나누어 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 18시간에 이어서 50℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 400-L 반응기에서 후처리를 위해 15℃로 냉각시켰다.

[0393]

4개의 상기 반응(4×6.5kg)을 합하고 1시간에 걸쳐 -3℃에서 물(100L) 중의 50% 수산화나트륨(110kg, 1375mol)과 티오황산나트륨(1.8kg, 11.4mol)의 혼합물로 켄칭시켰다. 온도를 32℃로 조정하고, 슬러리를 여과하고, 물(80L)로 세척하여 물에 젖은 조악한 생성물(62kg)을 수득하였다. 3개의 반응(3×6.5kg SM)의 제2 수행을 유사하게 수행하여 물에 젖은 조악한 생성물(41kg)을 수득하였다. 조악한 생성물(103kg)은 25 내지 30℃에서 톨루엔(280kg) 중에 용해시켰다(일부 불용성). 염수(20kg)를 첨가하지만 고체로 인해 상 분리가 불가능했다. 혼합물을 톨루엔으로 세척하면서 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, 층을 분리하였다. 유기물을 화합물 3a의 제조에 사용하기 위해 347L 용적의 공비혼합물 잔류 물로 농축시켰다. 분취액을 사용하여 용액 1ℓ 당 181g으로서 생성물 농도를 측정하였다. 수율 = 62.8kg. 추가의 600g을 물/염수 층을 에틸 아세테이트(10L)로 추출함에 의해 분리시키고, 마그네슘 패드를 통해 후속적으로 여과하고, 증발시키고, 헥산으로 연화시켰다. 총 수율은 82%이다.

[0394] 화합물 3a의 제조



[0395]

[0396] 과정 A: 불활성 400-L 반응기에 2a(27.5kg, 96% 순도, 138mol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1044g, 0.90mol) 및 CuI(165g, 0.87mol)에 이어서 톨루엔(90kg)을 충전시켰다. 혼합물을 3개의 진공-질소 사이클로 탈산소화시킨 다음, 트리에틸아민(19.0kg, 188mol)을 첨가하였다. 혼합물을 1회 이상의 진공-질소 사이클로 탈산소화시킨 다음, TMS-아세틸렌(16.5kg, 168mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 48℃로 23시간 동안 가열한 다음(초기 발열은 온도를 최대 53℃까지 이르게 한다), 18℃로 냉각시켰다. 슬러리를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 톨루엔(80kg)으로 세척하였다. 여액을 12% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(75L)로 세척한 다음, 1:1 헥산:MTBE(120L)로 세척하면서 실리카 패드(25kg)를 통해 여과하였다. 이 여액을 갈색 오일로 증발시킨 다음, 다음 단계에 NMP 중에 용해시켰다. 화합물 3a의 용액을 칭량하였다 - 58kg, ~50wt%, 138mol, 100%

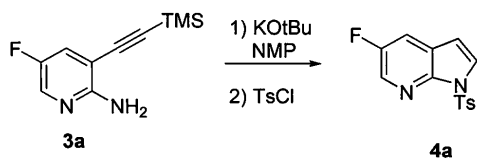
[0397]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.90 (s, 1H); 7.33-7.27 (m, 1H); 4.92 (s, NH<sub>2</sub>), 0.28 (s, 9H) ppm.

[0398]

과정 B: 2-아미노-3-브로모-5-플루오로피리딘(2a: 10.7g, 56mmol)을 CuI(1.72g, 9.03mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(2.87g, 3.92mmol), TMS 아세틸렌(8.25g, 11.8mL, 84mmol), THF(200mL) 및 Et<sub>3</sub>N(190mL)으로 처리하고, 밤새 환류하에 승온시켰다. 반응은 TLC에 의해 완료를 판단하고, 물(200mL)에 부어넣었다. 상을 분리하였고, 상을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 오일을 제공하고 이는 진공 중에서 고형화되었다. 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 용해시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시키면서 SiO<sub>2</sub> 플러그를 통해 수행하여 황색 고체 11.7g(93% 수율)을 제공하였다.

[0399] 화합물 4a의 제조



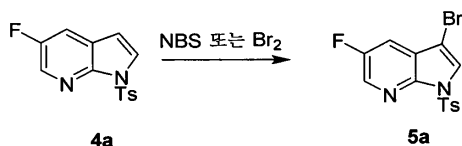
[0400]

[0401] 불활성 400-L 반응기에 칼륨 t-부톡사이드(17.5kg, 156mol) 및 NMP(45kg)를 충전시켰다. 혼합물을 54℃로 가열한 다음, NMP(38kg) 중의 화합물 3a(29kg, 138mol)의 용액을 2.75시간에 걸쳐 첨가하고, NMP(6kg)(발열성, 70 내지 77℃에서 유지)로 세정하였다. 반응을 74℃에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 30℃로 냉각시키고, NMP(30kg) 중의 토실 클로라이드(28.5kg, 150mol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 첨가하고, NMP(4kg)로 세정한다. 반응은 발열성이었고, 30 내지 43℃에서 유지하였다. 반응을 20℃로 냉각하면서 1시간 동안 교반시킨 다음, 물(220L)을 35분에 걸쳐 첨가하였다(발열성, 18 내지 23℃에서 유지). 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반시킨 다음, 여과하고, 물(100L)로 세척하였다. 필터 상의 고체를 DCM(250kg)으로 용해시키고, 잔류 물로부터 분리시키고, 여분의 DCM(280kg)으로 세척하면서 마그네슘(15kg, 상부) 및 실리카(15kg, 하부) 패드를 통해 유기물을 여과하였다. 여액을 농후한 슬러리(~50L 용적)로 농축시킨 다음, 일정한 용적(최종 증류액 온도 51℃)으로 증류를 계속하면서 MTBE(30kg)를 첨가하였다. 추가의 MTBE(10kg)를 첨가하고, 슬러리를 15℃로 냉각시키고, 여과하고, MTBE(40L)로 세척하여 화합물 4a(19.13kg, 95% 순도, 62.6mol, 45%)를 수득하였다. 여액의 부분 농축으로 제2의 생성물(crop)(2.55kg, 91% 순도, 8.0mol, 6%)을 수득하였다.

[0402]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.28-8.27 (m, 1H); 8.06-8.02 (m, 2H); 7.77 (d, J=4.0 Hz, 1H); 7.54-7.50 (m, 1H); 7.28-7.26 (m, 2H); 6.56 (d, J=4.0 Hz, 1H); 2.37 (s, 3H) ppm.

[0403] 화합물 5a의 제조



[0404]

[0405] **과정 A:** 15℃에서 DCM(30kg) 중의 N-브로모석신이미드(14.16kg, 79.6mol)의 슬러리에 DCM(20kg)으로 세정하면서 DCM(115kg) 중의 화합물 **4a**(19.13kg, 95% 순도, 및 2.86kg, 91% 순도, 71.6mol)의 용액을 충전하였다. 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반시킨 다음, 9℃로 냉각시키고, 물(130L) 중의 티오황산나트륨(400g) 및 50% 수산화나트륨(9.1kg)의 용액을 첨가함에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 20℃로 승온시키고, 층을 분리하고, 유기물을 12% 염수(40L)로 세척하였다. 수성 층을 연속하여 DCM(4×50kg)으로 재추출하였다. 유기물을 합하고, 40L를 공비혼합물 물로 증류시킨 다음, DCM(180kg)으로 세척하면서 실리카(15kg, 하부) 및 마그네슘(15kg, 상부) 패드를 통해 용액을 여과하였다. 여액을 농후한 슬러리(~32L 용적)로 농축시킨 다음, 헥산(15kg)을 첨가하였다. 일정한 용적(최종 증류액 온도 52℃)으로 계속 증류하면서 추가의 헥산(15kg)을 첨가하였다. 슬러리를 16℃로 냉각시키고, 여과하고, 헥산(25kg)으로 세척하여 화합물 **5a**(25.6kg, 69.3mol, 97%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.34-8.33 (m, 1H); 8.07 (d, *J*= 8.2Hz, 2H); 7.85 (s, 1H); 7.52-7.49 (m, 1H); 7.32-7.28 (m, 2H); 2.40 (s, 3H) ppm.

[0406]

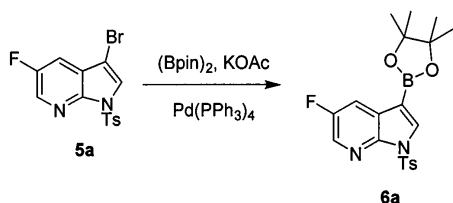
[0407] **과정 B:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1L) 중의 Br<sub>2</sub>(115mL, 1.15당량)의 용액을 90분에 걸쳐 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4L) 중의 화합물 **4a**(566g, 1.95mol)의 용액에 적가하였다. 첨가 동안에 온도를 16에서 23℃로 증가시켰고, 반응 혼합물을 얼음-염 옥으로 10℃로 냉각시켰다. 첨가를 완료한 후에, 온도가 12℃에 도달하였다. 현탁액(유기 고체가 첨가 동안 형성됨)을 30분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(4L)을 조심스럽게 5 내지 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반시키고, 층을 분리시켰다. 생성된 용액을 필터로 여과하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2L) 및 염수(2×1L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(총 ~10L)로 용리시키면서 실리카(2kg)로 플러싱하였다. 용매(~20L)를 감압하에 제거하여 화합물 **5a**(580g)를 백색 고체로서 제공하였다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5L) 중에 재용해시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리시키면서 실리카(2kg)를 사용하여 또 다른 필터로 여과하였다. 용매를 감압하에 제거한 후에, 화합물 **5a**(568g, 79% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 다음 단계에 대한 시험 반응 후에, 잔류 물질을 헵탄(2×)으로 세척하고, 건조시켜 다음 단계에 더 우수한 결과를 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.34-8.33 (m, 1H); 8.07 (d, *J*= 8.2Hz, 2H); 7.85 (s, 1H);

7.52-7.49 (m, 1H); 7.32-7.28 (m, 2H); 2.40 (s, 3H) ppm.

[0408]

[0409] 화합물 6a의 제조: BEFTAI 반응



[0410]

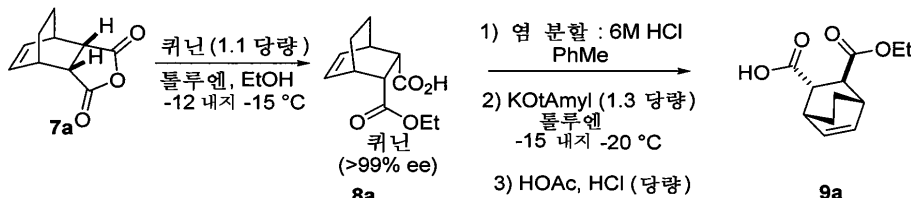
[0411] 불활성 400-L 반응기에 화합물 **5a**(25.6kg, 69.3mol), 비스(피나콜레이토)이붕소(19kg, 74.8mol), 칼륨 아세테이트(19kg, 194mol), 팔라듐 아세테이트(156g, 0.69mol) 및 트리페닐포스핀(564g, 2.15mol)에 이어 디옥산(172kg)을 충전시켰고, 진공-질소 사이클(×3)을 사용하여 개별적으로 탈산소화시켰다. 혼합물을 교반시키고, 진공-질소 사이클(×2)을 사용하여 탈산소화시킨 다음, 100℃로 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 35℃로 냉각시킨 다음, 30℃ THF(75kg)로 세척하면서 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 DCM(~90L) 중에 용해시켰다. 용액을 1kg 탄소 및 2kg 마그네슘로 45분 동안 교반시킨 다음, DCM(160kg)으로 세척하면서 실리카(22kg, 하부) 및 마그네슘(10kg, 상부) 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농후한 슬러리(~40L 용적)로 농축시킨 다음, 35℃에서 연화시키고, 헥산(26kg)을 첨가하였다. 슬러리를 20℃로 냉각시키고, 여과하고, DCM(5.3kg)과 헥산

(15kg)의 혼합물에 이어 헥산(15kg)으로 세척하고, 필터 상에서 질소 하에 건조시켜 화합물 **6a**(23.31kg, 56.0mol, 81%)를 백색 고체로서 수득하였다. 목적하는 생성물과 일치하는 <sup>1</sup>H-NMR, HPLC 99.5%, 팔라듐 검정 2 ppm.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H);

8.18 (s, 1H); 8.09-8.02 (m, 2H); 7.91-7.83 (m, 1H); 7.30-7.23 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 1.38 (s, 12H) ppm.

#### 화합물 8a 및 9a의 제조



**화합물 8a:** 무수물 **7a**(24.6kg, Apex) 및 퀴닌(49.2kg, Buchler)을 반응기에 첨가하고, 이어서 무수 PhME(795.1kg)를 첨가하였다. 이어서, 반응기를 -16℃로 냉각시키고, EtOH(무수, 41.4kg)를 내부 반응기 온도를 < -12℃로 유지하는 속도로 첨가하였다. 이 실험에 대해 기록된 최대 반응 온도는 -16℃이었다. 이어서, 반응 혼합물을 -16℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 샘플을 제거하고, 여과하였다. 고체를 건조시키고, 무수물이 잔류하지 않음을 보여주는 <sup>1</sup>H-NMR로 평가하였다. 반응기의 내용물을 여과하였다. 반응기 및 이후의 습윤 케이크를 PhME(무수, 20kg)로 세척하였다. 생성된 고체를 < 45℃의 트레이 건조기에 위치시키고 적어도 48시간 동안 N<sub>2</sub> 스위핑시켰다. 이 실험에서, 실제 온도는 44℃였고, 진공은 -30inHG였다. 물질을 2.5일 건조 후에 샘플링하였고 NMR로 3% PhMe를 나타냈다. 추가의 8시간 후에, 분석된 PhMe의 양은 동일한 3% PhMe가 존재하고 건조가 중단되었음을 나타냈다. 백색 고체의 중량은 57.7kg(76% 수율)였다. <sup>1</sup>H-NMR은 구조가 일치함을 나타냈고 키랄 SFC 분석은 물질 >99% de를 나타냈다.

**화합물 9a:** 반응기를 퀴닌 염 **8a**(57.7kg) 및 PhME(250.5kg, Aldrich ACS 등급, > 99.5%)으로 충전시키고, 진탕기를 개시하였다. 내용물을 < 15℃로 냉각시키고, 온도를 < 25℃로 유지하면서 6N HCl(18kg H<sub>2</sub>O를 21.4kg의 진한 HCl로 처리하였다)로 처리하였다. 혼합물을 40분 동안 교반시키고, 고체가 더 존재하지 않음을 육안으로 조사하여 확인하였다. 교반을 중단하였고, 상이 침강되도록 하여 상을 분리하였다. 수성 상을 PhME(160kg; 전형적으로 사용된 양은 훨씬 적었으며, 계산치 43kg)로 다시 추출하였다. 그러나, 최소 용적으로 인한 효율적인 교반을 위해, 추가의 PhMe를 첨가하였다. 유기 상을 합하였다. 단지 시험 정보를 위해, 유기 상을 샘플링하고 HPLC 분석을 수행하여 생성물이 존재함을 보장한다.

유기 상을 < 5℃(0 내지 5℃)로 냉각시키고, 8시간(이러한 경우 12시간) 동안 교반시키면서 황산나트륨(무수, 53.1kg)을 첨가하였다. 유기 상을 함유하는 반응기의 내용물을 황산나트륨(31kg, 무수)을 함유하는 필터를 통해, 세정시키고 건조시킨 반응기로 통과시켰다. 상기 반응기를 PhME(57.4kg)로 세정하고, 필터를 통해 반응기(201)를 통과시켰다. 진탕기를 개시하고, 추가량의 PhME(44kg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, -15 내지 -22℃의 온도를 유지하면서 칼륨 3급-부톡사이드의 PhMe 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을, 샘플링 전에 추가의 30분 동안 대략 -20℃로 유지하였다. 6N HCl로 즉시 퀀칭하면서 분취액을 제거함에 의해 샘플링하였다.

표적 비(96:4(트랜스:시스))를 달성하고 반응기를 아세트산(2.8kg)으로 6분에 걸쳐 충전시켰다. 온도를 -20℃에서 유지하였다. 이어서, 온도를 -5℃로 조정하고, 수성 2N HCl(15.4kg의 진한 HCl로 처리한 65.7kg 물)을 첨가하였다. 내용물을 5℃ +/- 5℃로 승온시키고, 45분 동안 진탕시킨 다음, 15분 동안 교반시키면서 20℃ +/- 5℃로 승온시켰다. 진탕기를 중단하고, 상을 침강시켰다. 수성 층을 제거하였다. 유기 상을 물(48kg, 음료)로 세척하고, 15분 동안 진탕시키고, 상을 침강시키고(적어도 15분), 수성 층을 제거하고, 수성 층에 첨가하였다. 제조된(7.9kg NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.3kg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 및 143.6kg 물) 완충 용액(50L)의 1/3을 상기 유기 상에 첨가하고, 적어도 15분 동안 교반시켰다. 진탕을 중단하고, 적어도 15분 동안 상을 분리시켰다. 하부 층을 폐기하였다. 완충 용액(50L)의 추가의 부분을 사용하여 이전에 기술된 바와 같이 유기 층을 세척하였다. 상기 기재된 바와 같이

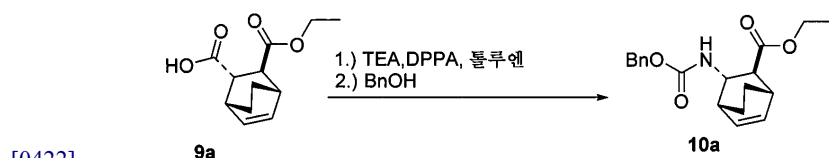


3회 세척하였다.

[0419] PhMe 상(150L)의 진공 증류를 42℃/-13.9psig에서 개시하였고 대략 20L 용적의 오일로 증류시켰다. 용적의 실질적인 감소 후에, 혼합물을 작은 용기로 옮겨 증류를 완료하였다. 헵탄(13.7kg)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 40 +/- 5℃로 승온시킨 다음, 내용물을 0 내지 5℃로 1.5시간에 걸쳐 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 반응기를 대략 14kg의 냉각된(0 내지 5℃) 헵탄으로 세척하였다. 상기 고체를 진공하에 건조시킨 다음, LOD가 < 1% 일 때까지 하우스 진공(-28psig) 하에 < 40℃의 오븐에 위치시켰다. 15.3kg, 64%, 96% HPLC 순도.

[0420]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.45 (br. s, 1H), 6.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.12 (m, 1H).

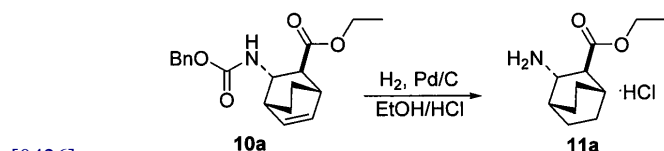
[0421] 화합물 10a의 제조



[0423] 기계적 교반기, 온도 프로브, 환류 응축기, 부가 깔때기 및 질소 유입구를 갖춘 3구 플라스크에 질소 대기하에 화합물 9a(145.0g, 1당량) 및 무수 톨루엔(Aldrich, cat# 244511)(1408g, 1655mL)을 충전시켰다. 이어서, 트리에틸아민(Aldrich, cat# 471283)(140g, 193mL, 2.14당량)을 교반된 용액에 5분에 걸쳐 나누어 첨가하고, 이 동안 27℃의 최대 온도로의 발열이 관찰되었다. ReactIR에 의한 데이터 수집을 개시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 70분에 걸쳐 95℃까지 가열하였다. 이어서, 디페닐 포스포릴 아지드(Aldrich, cat# 178756)(176.2g; 138.0mL, 0.99당량)를 부가 깔때기에 2.25시간의 총 시간에 걸쳐 나누어 첨가하였다.

[0424] 디페닐 포스포릴 아지드의 첨가를 완료한 후에(부가 깔때기를 소량의 톨루엔으로 세정함), 생성된 혼합물을 96℃에서 추가의 50분 동안 가열하였다. 톨루엔 중에 희석된 반응 혼합물의 샘플을 디페닐 포스포릴 아지드의 소모를 나타내는 GC/MS로 분석하였다. 이어서, 벤질 알콜(Aldrich, cat# 108006)(69.9g, 67.0mL, 1.0당량)을 5 내지 10분에 걸쳐 부가 깔때기로 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 97℃에서 밤새(대략 19시간 동안) 가열하였다. 톨루엔 중에 희석된 반응 혼합물의 샘플은 GC/MS로 생성물의 형성을 나타냈다( $m/e = 330$ ). 이어서, 반응 혼합물을 21℃로 냉각시키고 이후 물(870g, 870mL)을 나누어 첨가하였다(22℃의 최대 온도로의 약간의 발열이 관찰되었음). 반응 혼합물을 먼저 500g의 물을 첨가하여 쉼치시키고, 10분 동안 기계적으로 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 잔류하는 370g의 물을 함유하는 분별 깔때기로 옮긴 다음, 수동으로 진탕시켰다. 진탕 및 상 분리 후에, 유기 층 및 수성 층을 분리하였다(~10의 pH에서의 수성 컷). 이어서, 유기 층을 추가 부분의 물(870g;  $1 \times 870\text{mL}$ )로 세척하였다. 유기 층 및 수성 층을 분리하였다(~10의 pH에서의 수성 컷). 이어서, 수거한 유기 상을 감압하에 농축 건조시켜(45 내지 50℃의 수 욕) 215g의 조악한 화합물 10a(190mL의 대략적인 용적)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 및 GC/MS는 화합물 10a(잔류 톨루엔 및 벤질 알콜을 가짐)에 일치하였다.

[0425] 화합물 11a의 제조



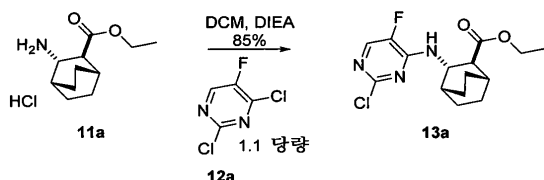
[0427] a.) 에탄올 제조에서의 HCl: 온도 프로브, 질소 유입구 및 자기적 교반기를 갖춘 3구 플라스크에 질소 대기하에 에탄올(1000mL, 773g)을 충전시켰다. 용액을 교반시키고, -12℃의 내부 온도에 도달할 때까지 드라이 아이스/아세톤 욕에서 냉각시켰다. 이어서, 무수 HCl(~80g, 2.19mol)을 냉각시킨 용액(첨가 동안 -24 내지 -6℃의 관찰된 온도) 중에서 2시간에 걸쳐 서서히 버블링하였다. 첨가 후에, 용액을 유리병에 옮기고 주위 온도로 승온시켰다. 용액의 샘플을 적정하여 2.6M의 농도를 제공하였다. 이어서, 상기 용액을 차가운 방(대략 5℃)에서 밤새 저장하였다.

[0428] b.) 수소화/HCl 염 형성: 2갤런 파르 오토클레이브에 대한 유리 삽입구(glass insert)에 탄소상 팔라듐(Pd/C

(Aldrich, cat# 330108), 10% 건조 기준; (50% 습윤), 13.11g, 화합물 **10a** 기준으로 0.01당량)으로 질소 대기하에 충전시킨 다음, 에탄올(93g; 120mL)로 습윤화시켰다. 이어서, 에탄올(1246g; 1600mL) 중의 조악한 화합물 **10a** (212g, 1당량)의 용액을 유리 삽입구(이전을 돕기 위해 에탄올로 소규모 세정)에 첨가하였다. 상기 유리 삽입구를 오토클레이브에 위치시키고, 이후 에탄올 중의 HCl(상기 기술된 바와 같이 준비함; 2.6M; 화합물 **10a** 기준으로 1.04당량; 223g; 259mL)을 첨가하였다. 오토클레이브를 밀봉한 다음, 수소로 퍼징하였다(20psi에서 3×). 이어서, 수소화를 수소 가스(15 psi)의 인가 압력하에 3시간 동안 개시하였고, 이때 수소의 압력이 일정하게 나타났다. <sup>1</sup>H NMR 및 GC/MS에 의한 반응 혼합물의 분취액의 분석은 출발 물질의 소모/생성물의 형성을 나타냈다. 이어서, 생성된 혼합물을 셀라이트(192g) 상(bed)으로 여과한 후 상기 셀라이트 상을 추가의 에탄올(3×; 총 1176g의 에탄올이 세척 동안 사용되었다)로 세척하였다. 이어서, 여액(녹색)을 감압(45℃의 수 욕)하에 ~382g(~435mL; 화합물 **11a**의 이론적 수율 기준으로 2.9용적)으로 농축시켰다. 이어서, 이소프로필 아세테이트(1539g; 1813mL(화합물 **11a**의 이론적 수율 기준으로 12용적))를 나머지에 첨가하였다. 생성된 용액을 온도를 점진적으로 증가시키면서 진공하에 증류시켰다.

[0429] 증류를 중단하고 이후 잔류 용액(370g, ~365mL 총 용적; 갈색)을 주위 온도에서 주말에 걸쳐 정치시켰다. 혼합물을 여과하고(여과를 돕기 위해 이소프로필 아세테이트가 사용되었다), 수거된 고체를 추가의 이소프로필 아세테이트(2×116mL; 각각은 대략 100g으로 세척하였다)로 세척하였다. 이어서, 고체를 진공하에 40℃(42℃의 최대 관찰된 온도)에서 밤새 건조시켜 118g(두 단계에 걸쳐 78.1%)의 화합물 **11a**를 수득하였다. 물질의 <sup>1</sup>H NMR로 화합물 **11a**의 구조를 확인하였고 GC/MS는 99% 순도를 나타냈다.

[0430] 화합물 13a의 제조



[0431]

[0432] 과정 A: 5-플루오로-2,4-디클로로피리미딘(**12a**, 39.3g, 235mmol, 1.1당량)과 HCl 아민 염(**11a**, 50g, 214mmol)의 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (169mL)로 처리하고, 상기 혼합물을 30℃로 승온시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 시린지 펌프를 통해 3시간에 걸쳐 DIEA(60.8g, 82mL, 471mmol, 2.2당량)로 서서히 처리하였다. 최고 온도를 32℃로 설정하였다. 반응을 20시간 동안 교반시켰고, 반응 혼합물은 HPLC에 의해 완료를 판단하였고, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 반응 혼합물을 연속해서 물(211mL, pH = 8 내지 9), 5%  $\text{NaHSO}_4$ (211mL, pH = 1 내지 2)에 이어 5% 수성 NaCl(211mL, pH = 5 내지 6)로 세척하였다.

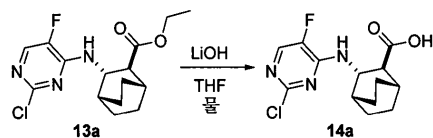
[0433] 이어서, 유기 상을 감압하에 190mL로 증류시켰다. PhMe를 충전시켰고(422mL), 용적이 190mL로 다시 감소될 때까지 온도를 70 내지 80℃로 설정하고, 내부 온도를 60 내지 65℃로 설정하였다. 혼합물을, 교반시키면서 대략 37℃로 냉각시키고, 대략 10분 후에, 결정화가 발생하기 시작했고 온도가 대략 41℃로 증가하는 것이 관찰되었다. 37℃에서 평형화 후에, 현탁액을 n-헵탄(421mL)으로 3.5시간에 걸쳐 충전시키고 이어서 22℃로 1시간에 걸쳐 냉각시켰다. 혼합물을 이 온도에서 밤새 교반시킨 후 여과하였다. 필터 상의 생성된 고체를 n-헵탄 용액(2×210mL) 중에서 10% PhMe로 세척하였다. 이어서, 고체를 진공하에 오븐 중에서 건조시키고 50℃에서 밤새  $\text{N}_2$  퍼징하였다. 생성된 고체는 62g(88% 수율)으로 칭량되었다.

[0434] 과정 B: 기계적 교반기, 온도 프로브, 환류 응축기, 질소 유입구 및 부가 깔때기를 갖춘 3구 플라스크에 질소 대기하에 화합물 **11a**(51.2g) 및 화합물 **12a**(40.2g)를 충전시켰다. 디클로로메탄(173mL, 230g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30℃의 내부 온도로 승온시키면서 교반시켰다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민(85mL, 63.09g)을 2.5 내지 3시간에 걸쳐 부가 깔때기에 의해 서서히 첨가하고, 이 기간 동안 33.5℃의 최대 관찰된 온도로의 발열이 관찰되었다. 첨가 완료 후에, 생성된 용액을 30 내지 31℃에서 밤새 질소 대기하에(대략 19시간 동안) 교반시켰다.

[0435] 반응 혼합물의 100 $\mu\text{L}$  샘플을 10mL의 총 용적까지 디클로로메탄으로 희석시키고, 용액을 잘 혼합하였다. 희석된 분취액의 샘플은 GC/MS로 분석하였으며 GC/MS에 의해 반응이 완료되었음을 나타내었고; 생성물의 형성이 관찰되었다(m/e = 328). 반응 혼합물을 26℃로 냉각시키고, 분별 깔때기로 옮겼다(디클로로메탄이 조력). 이어서, 상기 혼합물을 연속해서 물(211mL, 211g; 수성 컷의 pH는 ~8이었음; 작은 조각(rag) 층을 수성 컷으로 옮겼음),

5% 수성  $\text{NaHSO}_4$  ((50g의 황산수소나트륨 일수화물(Aldrich cat. # 233714) 및 950g의 물을 사용하여 제조됨), 211mL, 216g; 수성 컷의 pH는 ~2였음)에 이어 5% 수성  $\text{NaCl}$  ((50g의 염화나트륨(Aldrich cat. # S9888) 및 950g 물을 사용하여 제조됨) 211mL, 215g; 수성 컷의 pH는 ~4 내지 5였음)로 세척하였다. 이어서, 수거된 유기 상을 감압(35℃의 수 욕)하에 ~190 mL(화합물 **13a**의 이론적 수율 기준으로 2.7용적)로 농축시키고 이후 톨루엔(Aldrich cat. # 179418, 422mL, 361g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압(55 내지 65℃의 수 욕)하에 ~190mL(화합물 **13a**의 이론적 수율 기준으로 2.7용적)로 농축시켰다.  $^1\text{H}$  NMR에 의한 이 스테이지에서의 용액의 샘플의 분석은 디클로로메탄의 부재를 나타냈다. 잔류 혼합물을 37℃로 냉각시켰다(진탕하면서 회전증발기에서 37℃의 수 욕을 사용함). 이 시간 동안 명백한 결정화가 관찰되었다. 이어서, 혼합물을 기계적으로 교반시키고, 대략 37℃로 가열하고(38℃로 설정된 외부 열원) 이후 n-헵탄(430mL, 288g; Aldrich cat# H2198)을 부가할때기로 3시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가 후에, 가열을 중단하고, 주위 온도로 밤새 냉각시키면서 생성된 슬러리를 기계적으로 교반시켰다. 이어서, 생성된 혼합물을 여과하고, 수거된 고체를 n-헵탄 중의 10% 톨루엔으로 세척하였다(2×210mL; 각각의 세척은 21mL(16g)의 톨루엔과 189mL(132g)의 n-헵탄을 혼합함에 의해 준비하였다). 아주 조금의 여액이 관찰될 때까지 진공을 인가하였다. 이어서, 고체를 진공하에 50℃에서 질소하에 추가로 건조시키고, 일정한 중량으로 블리딩시켜(3.5시간) 64.7g(90%)의 화합물 **13a**를 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR에 의한 고체 샘플의 분석은 상기 물질이 구조에 일치함을 나타냈고, LC 분석은 제공된 LC 방법을 사용하여 99.8% 순도를 나타냈다.

#### [0436] 화합물 14a의 제조



[0437]

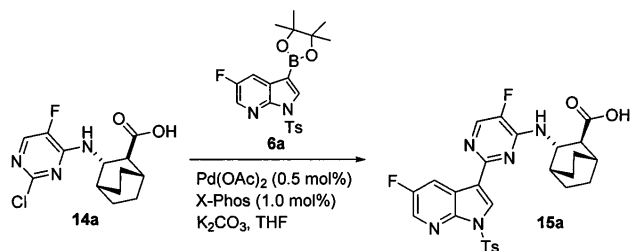
[0438]

에틸 에스테르 **13a**(85g, 259mmol)를 THF(340mL) 중에 용해시키고, LiOH(2M, 389mL, 778mmol)의 용액으로 10분(21 내지 24℃의 온도)에 걸쳐 처리하였다. 상기 혼합물을 17시간 동안 교반시키면서 45℃로 승온시키고 이때 반응이 완료되었음을 HPLC로 판단하였다(SM이 관찰되지 않았음). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하였다(425mL). 이어서, 시트르산(2M, 400mL)의 용액을 45분에 걸쳐 서서히 첨가하였다(26℃ 이하의 온도). 충전 동안 일부 백색 고체가 형성되었지만 교반시켜 신속하게 용해되었음을 주목하였다. 반응 혼합물을 추가의 15분 동안 교반시킨 다음, 상들을 분리시켰다. 상들을 분할시킨 후에, 수성 상 pH는 pH = 4.0으로 측정되었다. 유기 상을 물(255mL)로 세척하고(15분 교반), 상기 상들을 분리시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 하부 층(유기물)을 냉장고에서 밤새 저장하였다.

[0439]

유기 상을 감압(65℃로 설정한 포트)하에 대략 150mL(추정 1.76용적 wrt SM)로 농축시켰다. IPA(510mL)를 충전시키고 감압(85℃로 냉각장치 온도 설정)하에 255mL(3용적)로 증류시켰다. 용매의 수준은 IPA(298mL)의 첨가에 의해 대략 553mL(6.5vol)가 되었다. 이어서, 물(16mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 잘 진탕시키면서 환류(77℃)로 승온시키고, 이는 용기의 벽에 침전된 고체를 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 65℃로 서서히 냉각시키고(60분에 걸쳐), 이를 유지시켰다 - 모든 물질은 용액 중에 존재한다(잔류 용매 분석을 위해 샘플을 꺼내었다). 반응을 60℃로 추가로 냉각시키고, 반응 혼합물이 약간 불투명해지기 시작했다. 15분 동안 교반한 후에, 추가로 55℃로 냉각시켰다. 더 많은 생성물이 침전되지만, 혼합물은 여전히 묽으며 쉽게 교반시켰다. 약 55℃의 온도를 유지하면서 물(808mL)을 서서히(2.5 내지 3시간) 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 22℃로 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 밤새 교반시켰다. 이어서, 물질을 여과하고, 물:IPA의 혼합물(75:25, 2×255mL)로 세척하였다. 산을 진공 오븐에서 55℃에서 밤새 건조시켰다. 69g의 산 **14a**(88% 수율의 백색 고체)를 수득하였다. 상기 물질은 HPLC에 의해 > 99% 순도로 분석되었다.

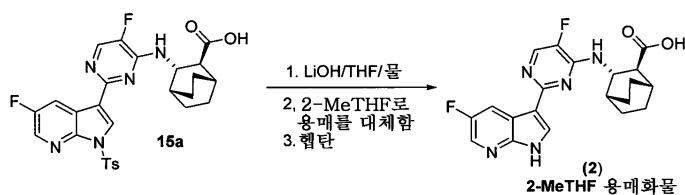
[0440] 화합물 15a의 제조: 스즈키 커플링



[0441]

[0442] 14a(91.4g, 305mmol), 6a(158.6g, 381mmol, 1.25당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.34g, 1.5mmol, 0.5mol%), X-Phos(1.45g, 3.0mmol, 1.0mol%), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(168.6g, 1220mmol, 4당량)에 THF(731mL, 8용적) 및 물(29mL, 0.32vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub>로 30분 동안 스카핑한 다음, 65 내지 70℃로 승온시키고, 5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물의 HPLC 분석은 99.3% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 22 내지 25℃로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 교반시키고, 상들을 분리시키고, 수성 상을 따라냈다. 물(반-포화된 수성 NaCl) 중의 18wt% NaCl의 용액을 유기 상에 첨가하고, 혼합물의 pH를 2N HCl을 사용하여 6.0 내지 6.5로 조정하였다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 따라냈다. 유기 상을 최소 용적으로 농축시키고, 아세토니트릴을 첨가하였다. 과정을 1회 이상 반복하고 아세토니트릴을 첨가하여 최종 용적이 910mL(10용적)가 되도록 하였다. 슬러리를 80 내지 85℃로 6시간 동안 승온시킨 다음, 20 내지 25℃로 냉각시켰다. 상기 슬러리를 2시간 동안 교반시킨 다음, 여과하였다. 고체를 아세토니트릴로 세정하여 15a(161g, 89% 수율)를 제공하였다.

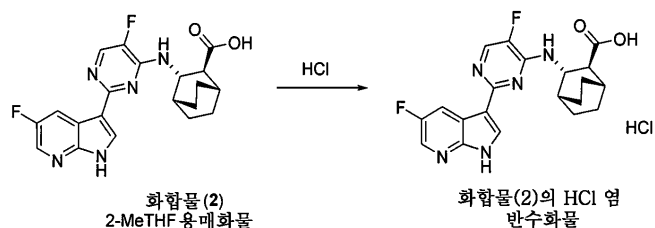
[0443] 화합물(2)의 제조: 탈토실화 단계



[0444]

[0445] 15a(25g, 45.2mmol)에 THF(125mL, 5용적)를 첨가한 다음, MP-TMT 수지(6.25g, 25wt%)를 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 16시간 동안 교반시키고, 1용적 THF로 세정하면서 여과하였다. 수지 처리 과정 및 여과를 반복하였다. THF 용액을 5용적으로 농축시켰다. 상기 혼합물에 22 내지 25℃에서 2M LiOH(90.3mL, 4당량)의 수 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 내지 45℃로 승온시키고, 5시간 동안 교반시켰다. HPLC 분석은 99.7% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 22 내지 25℃로 냉각시키고, MTBE(50mL, 2용적)를 첨가하였다. 상 분리가 발생했다. 하부 수성 상을 수거하였다. 수성 상을 MTBE로 추출하였다. 하부 수성 상을 수거하였다. 상기 수성 상에 2-MeTHF를 첨가하고, 혼합물을 교반시켰다. 혼합물의 pH를 6.0 내지 6.5로 조정하고, 하부 수성 상을 따라냈다. 유기 상을 pH 6.5 완충제로 세척하였다. 유기 상을 85mL로 농축시키고, 2-MeTHF(150mL)로 희석시키고, 최종 용적 180mL로 농축시켰다. 생성된 슬러리를 70 내지 75℃로 승온시키고, 완전히 용해될 때까지 교반시킨 다음, 45 내지 50℃로 냉각시켜 슬러리를 제공하였다. 상기 슬러리를 1시간 동안 교반시킨 다음, 헵탄(180mL)을 첨가하였다. 상기 슬러리를 20 내지 25℃로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 16시간 동안 교반시켰다. 고체를 헵탄으로 세정하면서 뱃치를 여과하였다. 상기 고체를 건조시켜 조악한 화합물(2)·2-MeTHF 용매화물(79% 수율)을 제공하였다.

[0446] 화합물(2)의 HCl 염 반수화물의 제조: 염 형성



[0447]

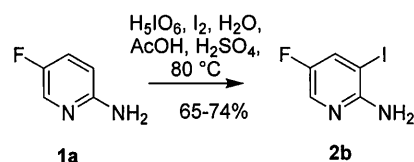
[0448] 과정 A: 화합물(2)·2-MeTHF(953g, 2.39mol)를 30L 재킷형 반응기에 위치시키고, IPA(15L) 및 물(0.57L)로 처

리하였다. 교반을 개시하고, 반응 혼합물을 73℃로 승온시켜 모든 것을 용액으로 수득한 다음, 50 내지 55℃로 냉각시켰다. 50 내지 55℃에서 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 서서히 첨가하여 IPA(0.83M, 4.34L) 중에서 새로 제조된 HCl로 처리하였다. 반응을 샘플링하여, XRPD에 의해 정확한 형태를 체크하였다. 첨가 후에, 교반시키면서 480분에 걸쳐 0℃로 증가하도록 냉각장치를 프로그래밍하였다. XRPD 분석에 의한 형태 확인 후에, 슬러리를 2개의 필터로 여과하였다. 반응기를 3L의 IPA로 세척하고, 각각의 필터 케이크를 반응기로부터 IPA 세정액의 ~1.5L의 IPA로 세척하였다. 상기 케이크를 흡인에 의해 밤새 공기 중 건조시켰다. 이어서, 상기 케이크를 진공하에 N<sub>2</sub> 퍼징(22inHg)으로 24시간 동안 가열 없이 트레이 건조기에 위치시켰다. 잔류 용매 및 물 분석은 505ppm IPA, 8ppm 2-Me-THF 및 대략 2.15% H<sub>2</sub>O를 나타냈다. 상기 물질을 오븐에서 빼내어 덩어리 되지 않게 공동 밀링(co-milling)하여 805g의 화합물(2) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염을 제공하였다.

[0449] 과정 B: 대안적으로, IPA 대신 아세톤이 사용되었지만, 과정 A에서 상기 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 화합물(2) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염을 형성하였다.

[0450] **실시예 2: 특정 화합물의 대안적인 제조 및 스즈키 반응 조건**

[0451] A. 실시예 1의 화합물 3a의 제조



[0452]

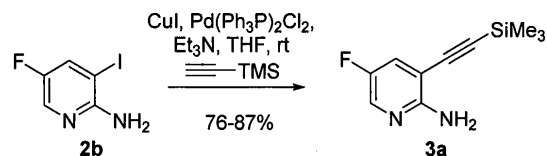
[0453] 단계 1: 5-플루오로-3-요오도피리딘-2-아민(2b)

[0454] H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(120mL)를 AcOH(4L) 및 H<sub>2</sub>O(1L) 중의 2-아미노-5-플루오로피리딘(1kg, 8.9mol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 과요오드산(H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>; 450g, 1.97mol, 0.22당량) 및 I<sub>2</sub>(1kg, 3.94mol, 0.44당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 82℃(내부)에서 밤새 교반시켰다. 샘플(H<sub>2</sub>O로 희석하고, 30% NaOH로 알칼리로 만들고, 진한 EtOAc로 추출함)은 13 내지 15% 출발 물질을 나타냈다. 추가의 H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>(80g) 및 I<sub>2</sub>(180g)를 첨가하고, 80℃에서 밤새 교반을 계속하였다. 외부 가열을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 빙수(8L)에 부어넣고, 33% 수성 NaOH(~6.5L 필요)를 사용하여 알칼리로 만들고, 2시간 동안 교반시켰다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하고, 뜨거운 H<sub>2</sub>O(8×3L)로 세척하였다. 필터를 밤새 방치시킨 후 생성물을 헤파(3×)으로 세척하였다. 생성물을 스톱브에서 45℃에서 주말에 걸쳐 건조시켰다. 화합물 2b(1390g, 65% 수율)를 검정색 고체로서 수득하였다. H<sub>2</sub>O를 헤파 층에 첨가하고, 이를 주말에 걸쳐 방치시켰다. 어두운 수성 층을 담황색 유기 층으로부터 분리하고, 이를 농축 건조시켰다. 따라서, 추가의 화합물 2b(95g, 70% 총 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.95-7.88 (m, 2H) ppm. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 87.95-7.90 (m, 1H); 7.68-7.62 (m, 1H); 4.85 (s, NH<sub>2</sub>) ppm.

[0455]

[0456] 단계 2: 5-플루오로-3-((트리메틸실릴)에틸닐)피리딘-2-아민(3a)



[0457]

[0458] N<sub>2</sub>(g)/진공 사이클을 사용하여 THF(2.9L) 중의 화합물 2b(790g, 3.3mol)의 용액을 탈기시켰다(3×). N<sub>2</sub>(g)로 퍼징을 개시한 후 CuI(6.32g, 0.01당량), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(23.4g, 0.01당량) 및 Et<sub>3</sub>N(1.4L, 3당량)을 첨가하였다. 퍼징을 10분 동안 계속하고, 반응 혼합물을 1회 탈기시킨 후 트리메틸실릴아세틸렌(605mL, 1.3당량)을 40 내지 45분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 동안, 발열성 반응은 그 자체로 개시되지 않으며, 반응을 ~45℃까지

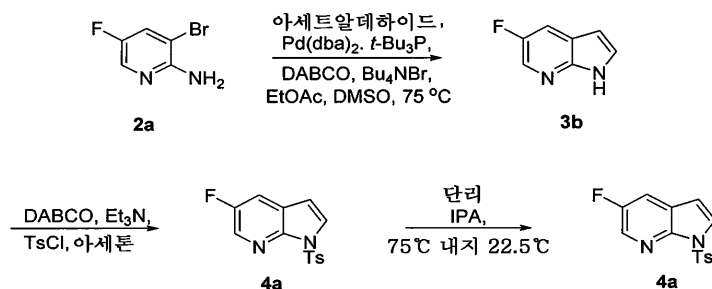


가열하였다. 외부 가열을 제거하였다. 발열성 반응을 이 시간에 시작하여 온도가 ~66℃(첨가가 종료된 후 40 분)에 도달하였다. 반응 혼합물을 추가의 2시간 동안 교반시킨 후 온도를 26℃까지 낮추었다. 샘플(진한 셀라이트로 여과)은 완전한 전환을 나타냈고 반응 혼합물을 EtOAc(3L)로 희석시켰다. 용액을 EtOAc(9L 총)로 용리시키면서 실리카(2kg)로 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 화합물 **3a**(642g, 93% 수율)를 어두운 오일로서 제공하였다.

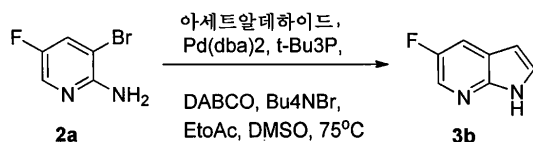
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.90 (s, 1H); 7.33-7.27 (m, 1H); 4.92 (s,  $\text{NH}_2$ ), 0.28

(s, 9H) ppm.

B. 실시예 1의 화합물 4a의 제조

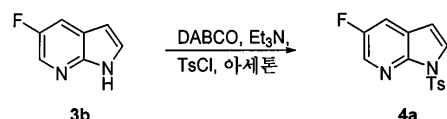


단계 1: 5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(**3b**)



질소로 퍼징된 500ml 압력 플라스크를 3-브로모-5-플루오로피리딘-2-아민(화합물 **2a**)(20g, 104.7mmol, 1당량), DABCO(17.6g, 157.0mmol, 1.5당량), 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(3.38g, 10.5mmol, 0.1당량)로 충전시켰다. 상기 플라스크를 디메틸 설폭사이드(무수, 40mL) 및 에틸 아세테이트(무수, 120mL)로 충전시키고, 생성된 혼합물을 질소로 30분 동안 스파징하였다. 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐(0)(3.01g, 5.24mmol, 0.05당량), 헥산 중의 트리-3급-부틸포스핀의 10% w/w 용액(21.2g, 10.47mmol, 0.1당량) 및 아세트알데하이드(5.08g, 115.2mmol, 1.1당량)를 충전시키고, 플라스크를 밀봉하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 오일 욕에서 76.5℃에서 5시간 동안 가열하였다. 뱃치를 냉각시키고, HPLC 분석을 위해 샘플링하였다. 화합물 **3b**로의 완전한 전환이 관찰된 후(5시간 후 전형적으로 100% 전환), 상기 뱃치를 물(40mL)로 켄칭시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(40mL)로 역추출하고, 합한 유기물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 미세한 고체를 제거하였다. 상기 셀라이트를 에틸 아세테이트(40mL)로 세정하고, 생성된 조약한 생성물의 용액을 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (60mL)으로 충전시키고, 혼합하면서 질소로 30분 동안 스파징하였다. 생성된 유기 상을 물(60mL)로 세척하고, < 30℃에서 43mL까지 농축시켰다. 용액 수율은 HPLC 표준물 기준으로 3-브로모-5-플루오로피리딘-2-아민으로부터 13.1g(92%)이었다.

단계 2: 5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(**4a**)



단계 1로부터 에틸 아세테이트 중의 조약한 화합물 **3b**(추정 14.26g(단계 1로부터 100%), 1당량)의 용액에 아세톤(71.2mL), DABCO(5.8g, 52.35mmol, 0.5당량) 및 트리에틸아민(29.4mL, 209.4mmol, 2당량)을 충전시키고, 반응 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 개별 플라스크에서, 아세톤(35.6mL) 중의 토실 클로라이드(29.9g, 157.0mmol, 1.5당량)의 용액을 제조하였다. 토실 클로라이드의 용액을 실온에서 30분에 걸쳐 화합물 **3b**의 용액에 첨가하였다. 반응을 4시간 후 % 전환에 대해 HPLC에 의해 분석하였다. < 0.2% AUC의 경우, 화합물 **3b**가 잔류하고(전형적으로 4시간 후), 반응을 물(10mL)로 켄칭시키고, 30분 동안 교반시키고, HCl(80mL) 및 디클로로메

탄(144mL)으로 충전시켰다. 배치를 30분 동안 교반시켰다. 수성 상을 디클로로메탄(43mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 5% NaCl(72mL)로 세척하였다. 이 단계에 대한 화합물 **4a**의 용액 수율은 HPLC 표준물 기준으로 27.0g(97%)이었다.

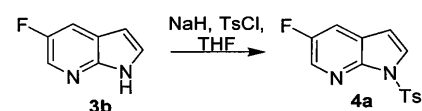
[0468] 단계 3: 5-플루오로-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(**4a**)의 단리

[0469] 단계 2로부터의 조악한 화합물 **4a**의 용액을 진공하에 57mL로 농축시키고, 2-프로판올(184mL)로 충전시키고, 120.8mL로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 83.6℃까지 가열하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 22.5℃로 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 이 온도에서 20시간 동안 유지하였다. 이어서, 슬러리를 여과하고, 반응기 및 수거된 고체를 25/75 물/2-프로판올(2×80mL)로 세척하였다. 물질을 진공하에 질소 스위핑으로 56℃에서 7시간 동안 건조시켰다. 화합물 **4a**는 3-브로모-5-플루오로피리딘-2-아민(단리를 포함하여 3단계)으로부터 81% 수율(24.5g)로 단리되었고 98.4% AUC 순도였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.28-8.27 (m, 1H); 8.06-8.02 (m, 2H); 7.77 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H); 7.54-7.50 (m, 1H); 7.28-7.26 (m, 2H); 6.56 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H); 2.37 (s, 3H) ppm.

[0470]

[0471] C. 실시예 1의 화합물 **4a**의 제조



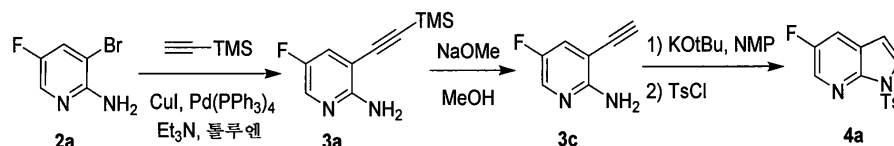
[0472]

[0473] 방법 A: 화합물 **3b**(280g, 2mol)를 THF(6L) 중에 용해시키고, 용액을 각각의 욕에서 < 10℃로 냉각시켰다. 광유 중의 60% NaH(95g, 57g NaH, 1.15당량)의 분산액을 나누어 30분에 걸쳐 첨가하였다. 온도를 5 내지 10℃에서 유지하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 교반시켰다. THF(2.5L 총 용액) 중의 파라-톨루엔 설포닐클로라이드(408g, 1.04당량)의 용액을 40분에 걸쳐 적가하였다. 외부 냉각을 제거하고, 반응 혼합물을 70분 동안 교반시키고 이때 온도가 8℃에 도달하였다. 샘플( EtOAc로 희석시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하고 농축시킴)의 NMR 분석은 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2L)으로 켄칭시키고, EtOAc(8L)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 2 배치로 나눴다. 각각의 배치를 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2×1.5L) 및 염수(2×1L)로 세척하였다. 배치를 합하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, EtOAc(~10L 총)로 용리시키면서 실리카(2kg)로 여과하였다. 용매(~28L)를 감압하에 제거하고, 생성된 고체(628g)를 필터로 옮기고, 헵탄(2×)으로 세척하였다. 주의: 제1 헵탄 세정액은 오렌지-적색이었으며, 제2 헵탄 세정액은 거의 무색이었다. 건조 후에, 순수한 화합물 **4a**(566g, 94.6% 수율)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.28-8.27 (m, 1H); 8.06-8.02 (m, 2H); 7.77 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H); 7.54-7.50 (m, 1H); 7.28-7.26 (m, 2H); 6.56 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H); 2.37 (s, 3H) ppm.

[0474]

[0475] 방법 B:



[0476]

[0477] 단계 1: 화합물 **3c**의 제조

[0478] 화합물 **2a**(185L, ~33.5kg, 175mol)의 톨루엔 용액을 함유하는 불활성 400-L 반응기에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1215g, 1.05mol) 및 CuI(200g, 1.05mol)를 충전시켰다. 혼합물을 2개의 진공-질소 사이클로 탈산소화시킨 다음, 트리에틸아민(23kg, 227mol)을 첨가하였다. 혼합물을 1회 이상의 진공-질소 사이클로 탈산소화시킨 다음, TMS-아세틸렌(19kg, 193mol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 22시간 동안 가열한 다음, 54℃로 추가의 9시간 동안 가열하고, 25℃로 밤새 냉각시켰다. 메탄올(41.6kg, 193mol) 중의 25wt% 나트륨 메톡사이드를 한번에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 40분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음, 아세트산(2L, 35mol)을 한번

에 첨가하고, 1시간 동안 교반시켰다. 슬러리를 톨루엔(30kg)으로 세척하면서 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 생성물 단리를 위해 유지시켰다. 화합물 **2a**(156mol)의 ~ 29.8kg의 톨루엔 용액으로부터의 제2 수행은 유사하게 수행되었다.

[0479] 두 번의 수행으로부터의 여액을 ~220L 용적(메탄올 증발을 위해)으로 농축시키고, 신선한 톨루엔으로 ~290L로 희석시켰다. 상기 용액을 MTBE(240L)로 세척하면서 마그네슘 패드(20kg)를 통해 여과하였다. 여액을 농후한 슬러리(~75L 용적)로 증발시킨 다음, 헥산(65kg)을 ~35℃에서 첨가하였다. 상기 슬러리 20℃로 냉각시켰다. 여과를 시도한 경우, 고체는 반응기로부터 빠져나오지 않았지만, 액체는 쉽게 빠져나왔다. 액체를 배출한 후, 탱크 내의 고체를 헥산(93kg)으로 세척하였다. 다시 고체가 탱크 내에 체류하고, 세척액이 빠져나왔다. 고체를 진공하에(~95% 순수, 249mol, 75% 수율) 탱크 내에서 건조시켰다.

[0480] 여액을 농축시키고, 잔류물을 DCM(25L)과 2M HCl(30L) 사이에 분배하였다. 상부 수성 층을 DCM(5L)으로 세척하였다. 유기 층을 연속적으로 2M HCl(6L)로 재추출하였다. 수성 층을 DCM(25L)으로 교반시키고, pH를  $K_3PO_4$ (1kg)에 이어 8M NaOH(8.3L)를 첨가하여 ~8로 조정하였다. 층을 분리하고(유기물 내의 생성물), 수성물을 DCM(5L)으로 재추출하였다. 유기 층을 DCM(7L)으로 세척하면서 마그네슘 패드(3kg)를 통해 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고, 헥산(4L)으로 45℃에서 연화시키고, 20℃로 냉각시키고, 여과하고, 헥산으로 세척하여 추가의 단계2(8.25kg, ~95% 순수, 58mol, 17%)를 오렌지-갈색 고체로서 수득하였다.

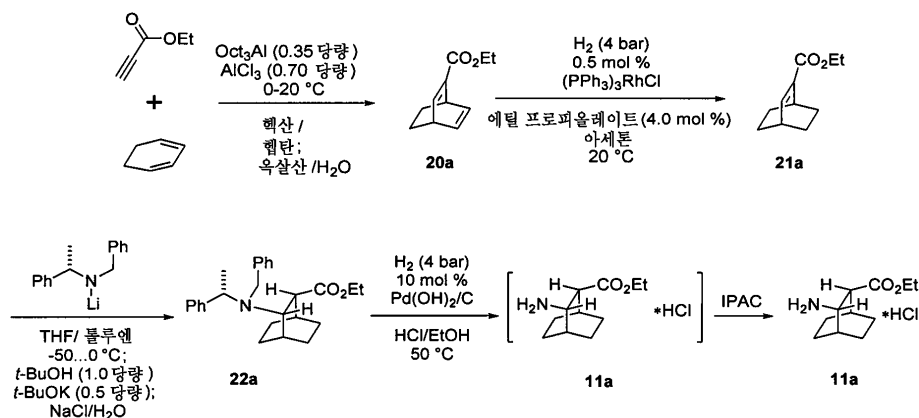
[0481] 단계 2: 화합물 **4a**의 제조

[0482] 불활성 400-L 반응기에 NMP(80kg) 및 칼륨 t-부톡사이드(40kg, 357mol)를 충전시켰다. 혼합물을 59℃로 가열한 다음, NMP(80kg) 중의 단계 2(44kg, ~95% 순수, 307mol)의 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하고, NMP(10kg)(발열성, 70 내지 83℃ 유지)로 세정하였다. 반응을 75℃에서 1시간 동안 교반시켰다. DCM/NaHCO<sub>3</sub> 내로 켄칭시킨 샘플은 NMR에 의해 잔류하는 출발 물질이 없음을 나타냈다. 이어서, 과량의 TsCl로 켄칭시킨 샘플을 DCM/NaHCO<sub>3</sub>으로 후처리한 것은, ~ 4% N-H가 잔류함을 나타냈다. 혼합물을 48℃로 냉각시키고, 추가의 칼륨 t-부톡사이드(2kg, 18mol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 37℃로 추가로 냉각시키고, NMP(60kg) 중의 토실 클로라이드(62kg, 326mol)의 용액을 1.5시간에 걸쳐 첨가하고, NMP(4kg)(발열성, 30 내지 45℃ 유지)로 세정하였다. 반응을 20℃로 냉각시키면서 1시간 동안 교반시켰다.

[0483] DCM/NaHCO<sub>3</sub> 내로 켄칭시킨 샘플은, ~9% N-H 잔류를 나타냈다. 추가의 토실 클로라이드(3kg, 16mol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 밤새 교반시킨 다음, NMP(10kg)로 세정하면서 불활성 800-L 반응기로 옮겼다. 물을 5℃(500L)에서 2.5시간에 걸쳐 첨가하였다(발열성, 17 내지 23℃ 유지). 혼합물을 17℃에서 30분 동안 교반시켰다. 여과를 시도한 경우, 혼합물은 반응기로부터 빠져나오지 않았다. 침강시킨 후에, 액체의 상부를 흡인 제거하였다(필터를 통해). 탱크 내의 고체를 물(100L, 교반시키지 않았음)로 적신 다음, 액체의 상부를 다시 흡인 제거하였다. 이를 추가의 100L(밤새 정치시킴)에 이어 200L의 물(7시간 동안 정치시킴)로 반복하였다. 반응기는, 질소의 느린 블리딩(bleeding)으로 고체를 통과하여 하단 밸브(필터를 통해)를 빠져나오도록 주말에 걸쳐 설정하였다. 생성된 고체를 DCM(400kg) 중에 용해시키고, 잔류 물로부터 분리하였다. 수성물을 DCM(50kg)으로 재추출하였다. 합한 유기물을 증류시켜 ~30L의 용매 및 (공비혼합물 잔류 물)을 제거한 다음, 여분의 DCM(~600kg)으로 세척하면서 마그네슘 패드(30kg)에 이어 실리카 패드(50kg)를 통해 여과하였다. 여액을 농후한 슬러리(~110L 용적)로 농축시킨 다음, MTBE(65kg)를 나누어 첨가하고 50℃의 최종 증기 온도로 증류를 계속하였다(최종 용적 145L). 상기 슬러리를 15℃로 냉각시키고, 여과하고, MTBE(65kg)로 세척하여 생성물(43.46kg, 150mol, 49%)을 연한 오렌지색 고체로서 수득하였다. 여액의 부분 농축으로 제2 생성물(2.65kg, ~93% 순도, 8.5mol, 3%)을 수득하였다. 이 여액을 농축 건조시킨 다음, DCM(60L)과 2.2M NaOH(35L) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물(2×30L)에 이어 염수(20L)로 세척하고, DCM으로 용리시키면서 실리카 패드(35kg)를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 MTBE(20L)로 연화시키고, 여과하여 제3 생성물(3.72kg, 12.8mol, 4%)을 수득하였다.



[0484] 실시예 1의 화합물 11a의 제조



[0485]

[0486] 화합물 20a의 제조: 디엘스-앨더 반응

[0487]

10-L 켈글래스 재킷형 하부배출형 반응기(Chemglass jacketed bottomdrain reactor)에  $\text{AlCl}_3$ (380.6g, 2.85mol, 0.7당량)을 충전시키고  $\text{N}_2$  스위핑하고 이어서 헵탄(1.6L, 4용적)을 충전시켰다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 트리옥틸알루미늄(2.99L, 1.43mol, 0.35당량, 헵탄 중 25wt%)을 부가 깔때기를 통해 40분에 걸쳐 첨가하였다. 담녹색 슬러리를 1시간 동안 교반시켰다. 에틸 프로피올레이트(400g, 413mL, 1.0당량)를 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 말미의 온도는  $6.0^\circ\text{C}$ 이었다. 1,3-사이클로헥사디엔(425g, 494mL, 1.3당량)을 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 교반시켰다. 반응 외관이 오렌지 색의 밝은 슬러리에서 균일한 오렌지색 용액으로 바뀌었다. 반응을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 물 중의 옥살산의 9% 용액을  $\text{N}_2$  대기하에 30-L 켈글래스 재킷형 하부배출형 반응기에 위치시키고,  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 10-L 반응기로부터 켄칭 30-L 반응기로 1시간에 걸쳐 나누어 옮겼다. 10-L 반응기를 헵탄(800mL, 2용적)으로 세정하고, 세정액을 30-L 켄칭 반응기로 옮겼다. 켄칭된 반응 혼합물을 교반시키면서  $22.5^\circ\text{C}$ 로 승온시켰다. 교반을 중단하고, 상을 분리시켰다. 하부 수성 상을 배출시켰다. 물(800mL, 2vol)을 켄칭 30-L 반응기에 충전시키고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 교반을 중단하고, 상을 분리시켰다. 하부 수성 상을 배출시키고, 상부 유기 상을 동일한 조건 및 규모로 또 다른 배치에서 제조된 용액과 함께 회전증발기(욕 온도는 40 내지  $50^\circ\text{C}$ 였음)에서 농축시켰다. 농축된 재료의 중량은 1771g이었고, 이는 생성물의 83%를 함유하는 것으로 밝혀졌다(나머지는 잔류 옥탄이었음). 수율은 101%로 계산되었다. HPLC 순도는 99.39% AUC였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7.27 (dd,  $J = 6.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.37 (ddd,  $J = 7.5, 6.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.26 (ddd,  $J = 7.3, 5.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 7H).

[0488]

[0489] 화합물 21a의 제조

[0490]

윌킨슨 촉매(Wilkinson's catalyst)  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (22.97g, 25mmol, 0.005당량)를 조약한 화합물 20a(1068g, 83wt%, 4.97mol, 1당량)에 첨가하였다. 현탁액을  $20^\circ\text{C}$ 로 설정된 재킷 온도를 갖는 3-L 부키 수소화기(Buchi hydrogenator)로 옮겼다. 출발 물질을 함유하는 병을 아세톤(885mL, 1용적)으로 세정하고, 이를 수소화기로 옮겼다. 에틸 프로피올레이트(19.49g, 20.2mL, 200mmol, 0.04당량)를 첨가하였다. 반응을 4bar의 수소 가스에  $20^\circ\text{C}$ 에서 17시간 동안 교반시켰다. 목적 화합물 21a로의 99.6% AUC 전환이 관찰되었다. 697g의 조약한 화합물 20a를 동일한 조건을 통해 처리하고 사실상 동일한 전환을 달성하였다. 화합물 21a의 조약한 용액 둘 다를 40 내지  $50^\circ\text{C}$  욕 온도를 갖는 회전증발기에서 농축시켰다. 1913g의 조약한 생성물을 수득하였다. 정제된 표준물을 사용한 w/w 검정으로 70.9%의 활성 함량을 계산하였다: 1357g의 활성 생성물, 두 단계에 걸쳐 92% 수율.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$

Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23-1.27 (m, 4H).

[0491]

## [0492] 화합물 22a의 제조

[0493] 22-L 환저 플라스크에 S-(-)-N-벤질- $\alpha$ -메틸벤질아민(585g, 579mL, 2.77mol, 1.1당량)에 이어 무수 THF(5.1L, 11용적)를 충전시켰다. 교반을 개시하고 상기 플라스크를 드라이 아이스/아세톤 욕으로 0℃로 냉각시켰다. *n*-BuLi(1.1L, 2.77mol, 1.1당량, 헥산 중의 2.5M)를 50분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 15분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 욕에서 10분에 걸쳐 -42.2℃로 냉각시켰다. 톨루엔(640mL, 1.4용적) 중의 화합물(R)(640g, 70.9wt%, 454g 활성, 2.52mol, 1.0당량)을 내부 온도를 -45 내지 -40℃로 유지하면서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 1시간 동안 교반시켰다. 무수 THF(95mL, 0.2용적) 중의 *t*-BuOH(186g, 240mL, 2.52mol, 1.0당량)의 용액을 20분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 *t*-BuOK (1.26L, 1.26mol, 0.5당량, THF 중의 1.0 M)의 용액을 내부 온도를 -45 내지 -40℃로 유지하면서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 실온으로 되도록 하고, 18시간 동안 교반시켰다. 반응을 0℃로 냉각시키고, 물(3.0L) 중의 염화나트륨(160g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃로 승온시키고, 상을 분리시켰다. 하부 수성 층을 배출시켰다. 물(3L)을 교반시키면서 반응기에 충전시켰다. 온도를 21℃ 내지 26℃로 증가시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반시킨 다음, 교반을 중단하고, 상을 30분 동안 침강시켰다. 상부 유기 상을 수거하였다. 이 배치에서 제조된 용액을 동일한 조건 및 유사한 규모로 수행되었던 두 개의 다른 이전의 배치의 용액과 함께 회전증발시켰다. 조악한 생성물(황색 오일)의 총 중량은 3630g이었다. 물질을 다음 단계에서 수행하였다.

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

 CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.14 (m, 8H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 2H),

3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 1H),

1.70 - 1.21 (m, 7H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (q, J = 7.2 Hz, 3H).

[0494]

## [0495] 화합물 11a의 제조

[0496] 펄만 촉매(Pearlman's catalyst)(Pd(OH)<sub>2</sub>/C, 지지체상 20wt%, 50% 물, 500g 총, 50g 활성, 0.36mol, 0.095당량)를 20℃로 설정된 재킷 온도를 갖는 20-L 부키 수소화기에 충전시켰다. 화합물 22a(1815g의 실제 중량, 1468g 추정된 활성, 3.75mol, 1.0당량)에 이어 EtOH(7.5L, 추정된 활성 충전 기준으로 5.1용적)를 첨가하였다. 진한 HCl(물 중 37.7wt%, 305mL, 363g, 137g 활성, 3.75mol, 1.0당량)을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 반응의 pH를 pH 종이를 사용하여 측정하고 1로 기록하였다. 반응을 1bar의 H<sub>2</sub>하에 수소화하고 50℃로 가열하였다. 50℃에 도달하면 반응기를 H<sub>2</sub>를 사용하여 4bar로 추가로 가압하였다. 반응을 상기 설정된 조건하에 96시간 동안 유지하였다. 촉매를 셀라이트에서 여과제거하고, 수소화기를 EtOH(2L)로 세정하고, 세정액을 사용하여 셀라이트 층도 세정하고, 주요 여액과 합하였다. 조악한 생성물의 에탄올성 용액, 화합물 11a를 근본적으로 동일한 조건 및 동일한 규모로 제조되었던 이전 배치와 함께 회전증발기에서 농축시켰다. 농후한 페이스트가 제조되었다. 이소-프로필 아세테이트(2L)를 이전 단계로부터의 생성물을 함유하는 회전증발기 벌브(bulb)에 첨가하였다. 이어서, 상기 벌브를 N<sub>2</sub>의 대기 압력에서 30분 동안 회전시켜 고체를 현탁시켰다. 용매를 진공하에 증류제거하였다. 이소-프로필 아세테이트(2L)의 또 다른 부분을 첨가하고, 상기 벌브를 N<sub>2</sub>의 대기 압력에서 회전시켜 고체를 현탁시켰다. 슬러리를 30-L 캄글래스 재킷형 반응기로 옮겼다. 상기 벌브를 이소-프로필 아세테이트(2L)로 세정하고, 세정액을 반응기에 첨가하였다. 이소-프로필 아세테이트(12L, 총 16L, 추정된 활성 화합물 11a를 기준으로 5.5용적)를 첨가하였다. 황색 현탁액을 24.4℃의 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 슬러리를 필터 페이퍼를 사용하여 자기(porcelain) 필터에서 여과하였다. 반응기를 이소-프로필 아세테이트(4L)로 세정하고, 세정액을 사용하여 필터 케이크를 세정하였다. 백색의 조밀한 필터 케이크를 수득하였다. 진공으로 당겨 이를 수시간 동안 유지시켰다. 상기 케이크를 20시간 동안 N<sub>2</sub> 블리딩하면서 진공 오븐에서 40℃에서 건조시켰다. 수득한 생성물의 양은 924g(3.95mol, 에틸 프로피올레이트로부터 48% 수율)이었다. 순도(GC)는 98.31% AUC였다.

 $^1\text{H}$ 

 NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H),

2.07 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 4H),

 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  174.03,

62.37, 52.00, 48.89, 29.58, 28.96, 25.94, 25.05, 21.48, 19.28, 14.56.

[0497]

## [0498] F. 화합물(Z-2)의 제조를 위한 스즈키 반응 조건 스크리닝

[0499] 화합물(Z-2)의 13개의 1g 규모 제조는, 기저선설정(baselining) 목적을 위해 Pd(OAc)<sub>2</sub>/X-Pho 조합의 사용을 포함하는 상이한 촉매 시스템으로 수행하고 완료하였다. Pd(OAc)<sub>2</sub>/X-Phos 조합은 다른 촉매와 비교할 때 우수한 것으로 나타났다.

[0500] 스크류-캡 격막(screw-cap septum)을 갖춘 40ml 반응 바이알에 화합물(X-2)(1.0g, 3.3mmol, 1.0당량), 화합물(Y-2)(1.7g, 4.2mmol, 1.25당량), 촉매(0.25 mol%), 및 탄산칼륨(1.8g, 13.3mmol, 4.0당량)에 이어 THF(8mL, 8vol)를 충전시켰다. 진탕을 개시한 후에, 농후한 슬러리를 3회 진공/질소 사이클로 탈기시키고, 60 내지 65℃로 가열하였다. 목적하는 온도에 도달하면, 탈기된 물(0.32mL, 0.3용적)을 15분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 물 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 설정 온도에서 교반시키고, HPLC 검정을 상이한 시점에서 수행하였다(표 1)

[0501] 표 1: 화합물(Z-2)의 제조를 위한 촉매 스크리닝

촉매	시간 (h)	전환 (%)
Pd(OAc) <sub>2</sub> /X-Phos	1.25	>99.9
(1,1'-비스(디- <i>t</i> -부틸포스포노페로세닐))PdCl <sub>2</sub>	1.25	91.0
	2.50	91.2
(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	1.25	39.2
	2.00	39.7
	10.0	39.8
(tBuAmphos)PdCl <sub>2</sub>	1.25	41.8
	2.50	43.4
	10.0	43.4
(1,1'-비스(디사이클로헥실포스포노페로세닐))PdCl <sub>2</sub>	1.25	27.5
	2.50	27.4
Pd(OAc) <sub>2</sub> /tBuBrettphos	1.25	1.0
	2.50	1.2
(dppf) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	1.25	17.4
	2.50	17.4
(트리- <i>o</i> -톨릴포스핀) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	1.25	13.0
	2.50	13.0
(PEt <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	1.25	<1
	2.50	<1
(dppe)PdCl <sub>2</sub>	1.25	2.5
	2.50	2.5
FibreCAT 1026	1.25	<1
	3.00	<1
	10.0	1.5
(트리- <i>t</i> -부틸포스핀) <sub>2</sub> Pd <sup>0</sup>	1.25	2.3
	2.50	3.1
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.25	4.5
	2.50	4.8

[0502]

[0503] 실시예 3: 화합물(1)의 HCl 염의 다형체의 형성

[0504] 3A: 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 제조

[0505] 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 화합물(1)의 2-메틸 테트라하이드로푸란(2-MeTHF) 용매화물(1당량)(화합물(1) · 1(2-MeTHF))을 물과 유기 용매(들)의 혼합물 중에서 염화수소와 혼합함에 의해 제조되었고, 여기서, 상기 물과 유기 용매(들)의 혼합물은 0.05 내지 0.85의 수분 활성을 가졌다. 사용된 특정 반응 조건은 하기 표 2에 요약되어 있다.

[0506] 표 2: 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 제조를 위해 사용된 반응 조건

화합물 (1) (mg) 1 (2-MeTHF)	용매	용매 (mL)	물 (mL)	6N 수성 HCl (mL)	T (°C)	Eq (HCl: 화합물 (1))	물 (wt%)
40	아세톤	640	40	15.70	35	1.1332	8.84%
25	아세톤	400	25	9.80	46	1.1318	8.84%
10.09	아세톤	160	64	3.98	35	1.1389	32.71%
5	n-프로판올	186	10	1.29	20	0.7449	6.87%
6.01	이소-프로판올	88	2	2.31	35	1.1097	5.10%
6.6	iPrOH/아세트산 =>아세톤*	100/1.0	4	3.10	45	1.3561	7.25%
18	아세톤	180	6	3.60	30	0.5774	5.33%
18	아세톤	180	8	6.40	35	1.0266	7.73%
6	아세톤	66	11	2.82	30	1.3561	18.57%
0.101	iBuOAc	5	0.1	0.10	~20	2.8586	4.36%
6	아세트산	50	8.7	2.18	35	1.0499	15.37%

\*2 단계: iPrOH/AcOH 에 이서 아세톤/물 중에서 재슬러리

[0507]

[0508]

대안적으로, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 또한 하기 과정에 의해 제조되었다: 과정 A: 화합물(1) · 2-MeTHF(953g, 2.39mol)를 30L 재킷형 반응기에 위치시키고, IPA(15L) 및 물(0.57L)로 처리하였다. 교반기를 개시하고, 반응 혼합물 73°C로 승온시켜 모두가 용액으로 되도록 한 다음, 50 내지 55°C로 냉각시켰다. 50 내지 55°C에서, 반응 혼합물을 4시간에 걸친 느린 첨가를 통해 IPA(0.83 M, 4.34L) 중에서 새로 제조된 HCl로 처리하였다. 반응을 샘플링하고, XRPD에 의해 정확한 형태를 체크하였다. 첨가 후에, 교반시키면서 480분에 걸쳐 0°C로 증가하도록 냉각장치를 프로그래밍하였다. XRPD 분석에 의한 형태 확인 후에, 슬러리를 2개의 필터로 여과하였다. 반응기를 3L의 IPA로 세척하고, 각각의 필터 케이크를 반응기로부터 IPA 세정액의 ~1.5L의 IPA로 세척하였다. 상기 케이크를 흡인에 의해 밤새 공기 중 건조시켰다. 이어서, 상기 케이크를 진공하에 N<sub>2</sub> 퍼징(22inHg)으로 24시간 동안 가열 없이 트레이 건조기에 위치시켰다. 잔류 용매 및 물 분석은 505ppm IPA, 8ppm 2-Me-THF 및 대략 2.15% H<sub>2</sub>O를 나타냈다. 상기 물질을 오븐에서 빼내어 덩어리 되지 않게 공동 밀링하여 805g의 화합물(2) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염을 제공하였다.

[0509]

과정 B: 대안적으로, IPA 대신에 아세톤을 사용하였지만, 과정 A에서 상기 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염을 형성하였다.

[0510]

특정의 관찰된 XRPD 피크 및 C<sup>13</sup> SSNMR 피크는 표 3A 및 3B에 각각 요약되어 있다.

[0511] 표 3A: 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 XRPD 피크

XRPD 피크	각(2-θ ± 0.2)	강도 %
1	10.5	100.0
2	5.2	71.6
3	7.4	46.8
4	18.9	42.0
5	25.2	41.7
6	16.5	39.5
7	18.1	28.1
8	23.0	27.5
9	24.1	25.3
10	20.2	21.6
11	26.4	21.3
12	15.8	19.8
13	21.8	18.3
14	13.8	17.6
15	27.4	17.3
16	29.0	16.7
17	14.8	15.0
18	32.0	15.0
19	25.7	13.8
20	28.6	13.4
21	33.8	13.0
22	12.8	12.0
23	30.8	11.7
24	32.4	11.6
25	24.5	11.5
26	23.4	11.1
27	21.0	10.4

[0512]

[0513] 표 3B: 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 C<sup>13</sup> SSNMR 피크

피크 #	화학적 이동 [± 3 ppm]	강도 [rel]
1	180.1	50.4
2	157.9	9.1
3	154.6	26.4
4	150.7	25.3
5	144.9	31.0
6	140.1	6.7
7	132.4	36.3
8	131.2	30.0
9	129.0	21.0
10	117.5	33.6
11	114.0	38.0
12	107.0	34.4
13	54.8	42.0
14	47.7	52.7
15	29.2	100.0
16	24.6	74.0
17	22.1	83.6

[0514]

[0515] 제조된 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A는 하기 용매 시스템(그러나 이에 제한되지 않음)에서 안정한 것으로 밝혀졌다: 클로로벤젠, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 헥산, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, 니트로메탄, 테트라린, 크실렌, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에탄, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, t-부틸메틸에테르, 쿠멘, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸

에테르, 에틸 포르메이트, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-프로판올, 1-펜탄올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 메틸 테트라하이드로푸란. 구체적으로, 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A에 대한 용해도 및 안정성에 대해, 화합물의 샘플을 500 $\mu$ l의 용매를 갖는 2mL HPLC 바이알에 부하하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2주 동안 교반시킨 다음, 원심분리에 의해 여과하였다. 생성된 고체를 XRPD로 분석하고, 용액은 하이드로퀴논 표준물에 대한 정량적 NMR에 의한 용해도에 의해 분석되었다. 결과는 표 4에 요약되어 있다.

[0516] 표 4: 화합물(1)의 HCl 염의 형태 A에 대한 형태 용해도 데이터에 대한 요약

용매	용해도(mg/ml)	생성된 형태
아세토니트릴	0.5	용매화물
클로로벤젠	<0.1	A
클로로포름	<0.1	용매화물
사이클로헥산	<0.1	A
1,2-디클로로에탄	1.7	A
디클로로메탄	0.1	A
1,2-디메톡시에탄	0.5	A
1,4-디옥산	0.4	A
에틸렌 글리콜	108.1	용매화물
헥산	<0.1	A
메탄올	46.4	용매화물
2-메톡시에탄올	34.1	A
메틸부틸 케톤	0.4	A
메틸사이클로헥산	<0.1	A
니트로메탄	<0.1	A
테트라린	<0.1	A
톨루엔	<0.1	A
1,1,2-트리클로로에탄	<0.1	A
크실렌	<0.1	A
아세톤	1.5	A
아니솔	<0.1	A
1-부탄올	2.9	A
2-부탄올	2.9	A
부틸 아세테이트	0.2	A
t-부틸메틸에테르	0.4	A
쿠멘	<0.1	A
디메틸설폭사이드	346.5	용매화물
에탄올	19.9	A
에틸 아세테이트	0.2	A
에틸 에테르	0.1	A
에틸 포르메이트	0.4	A
포름산	214.0	용매화물
헵탄	<0.1	A
이소부틸 아세테이트	0.2	A
이소프로필 아세테이트	0.4	A
메틸 아세테이트	0.6	A
3-메틸-1-부탄올	3.2	A
메틸에틸 케톤	0.5	A
2-메틸-1-프로판올	3.5	A
펜탄	<0.1	A
1-펜탄올	3.3	A
1-프로판올	10.7	A
2-프로판올	3.3	A
프로필 아세테이트	0.8	A
테트라하이드로푸란	0.7	A
메틸 테트라하이드로푸란	0.7	A
물	0.6	F

[0517]

[0518] 백금 샘플 펜에 샘플을 위치시키고 10 $^{\circ}$ C/min로 실온으로부터 300 $^{\circ}$ C까지 가열함에 의해 서모그램 데이터를 얻었다(데이터는 나타나지 않음). 서모그램 데이터는 30 $^{\circ}$ C 내지 170 $^{\circ}$ C에서 2.1%의 중량 손실을 입증하였으며 이는 이론적 반응수화물(2.0%)과 일치하였다.

[0519]

샘플을 10 $^{\circ}$ C/min로 실온으로부터 300 $^{\circ}$ C까지 가열함에 의해 서모그램 데이터를 얻었다(데이터는 나타나지 않음). DSC 서모그램은 50 내지 100 $^{\circ}$ C의 탈수 개시 온도에 이어 200 내지 260 $^{\circ}$ C의 용융/분해 개시 온도를 나타냈다.

[0520] 3B: 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 제조

[0521] 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F는 이소-프로판올 및 물, 또는 아세톤 및 물, 또는 물(수분 활성도 값 0.9 이상) 중의 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A를 슬러리화합에 의해 제조될 수 있다.

[0522] 예를 들면, 0.9의 수분 활성에서 5mL의 이소-프로판올/물 또는 아세톤/물 중의 100mg의 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A의 슬러리를 주위 온도에서 밤새 교반시켰다. 상등액을 따라버리고 생성된 고체 물질의 온화한 공기 중 건조로 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태를 제공하였다.

[0523] 특정의 관찰된 XRPD 피크 및 C<sup>13</sup> SSNMR 피크는 표 5 및 6에 각각 요약되어 있다.

[0524] 표 5: 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F의 XRPD 피크

XRPD 피크	각(2-θ ± 0.2)	강도 %
1	7.1	100.0
2	9.6	83.0
3	11.9	88.8
4	12.4	84.6
5	16.4	83.5
6	17.1	83.0
7	17.5	82.8
8	19.2	86.9
9	21.1	82.2
10	21.8	83.7
11	23.9	83.8
12	28.7	83.4

[0525]

[0526] 표 6: 화합물(1) · 3H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 F의 C<sup>13</sup> SSNMR 피크

피크 #	화학적 이동 [± 3 ppm]	강도 [rel]
1	178.6	67.6
2	156.8	21.5
3	154.3	49.3
4	152.1	12.6
5	151.2	21.3
6	142.5	37.0
7	132.3	85.7
8	127.9	15.4
9	118.0	38.6
10	117.5	43.7
11	115.2	36.3
12	114.5	35.2
13	106.1	15.4
14	104.8	31.6
15	52.7	43.1
16	52.3	37.2
17	48.8	44.8
18	48.4	46.4
19	30.3	100.0
20	27.4	35.4
21	25.5	37.4
22	24.5	44.5
23	23.8	40.9
24	22.0	46.4
25	21.1	47.0
26	20.7	50.5
27	20.3	47.7

[0527]

[0528] 샘플을 2℃/min로 -20℃로부터 350℃까지 가열하고 60초마다 ± 1℃로 조절하여 서모그램 데이터를 얻었다(데이터는 나타나지 않음). MDSC 서모그램은 150℃ 미만의 탈수, 150℃ 내지 200℃의 용융 및 재결정화 및 250℃ 초과 열화를 나타냈다.

[0529] 형태의 열중량 분석(TGA)을 또한 수행하였다. 서모그램은 이론적 삼수화물(11%)에 근접한 125℃까지 12%의 중량 손실을 나타냈다. 200℃ 이하의 제2 단계 중량 손실은 HCl이 손실된 TGA-MSG-MS로 나타났다. 용융/분해 개시는 약 270 내지 290℃였다.

[0530] 3C: 화합물(1)의 HCl 염의 형태 D의 제조

[0531] 화합물(1)의 HCl 염의 무수 형태 D는 일반적으로 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A를 탈수시킴에 의해 제조되었다. 탈수는 가열 또는 건조 질소 퍼지, 또는 이 둘의 조합을 통해 수행될 수 있다. 예를 들면, 2mg의 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A를 핫 플레이트에서 가열하여 대략 85℃에서 목적하는 무수 형태 D를 발생시켰다.

[0532] 특정의 관찰된 XRPD 피크 및 C<sup>13</sup> SSNMR 피크는 표 7 및 8에 각각 요약되어 있다.



[0533] 표 7: 화합물(1)의 무수 HCl 염의 형태 D의 XRPD 피크

XRPD 피크	각( $2-\theta \pm 0.2$ )	강도 %
1	5.3	100.0
2	10.5	56.0
3	15.9	49.2
4	25.9	30.5
5	21.0	24.6
6	26.5	24.1
7	5.8	22.6
8	7.4	21.7
9	19.0	17.4
10	16.6	17.2
11	25.3	16.1
12	24.7	16.0
13	29.4	15.5
14	13.8	14.6
15	20.3	14.5
16	32.0	14.4
17	19.5	12.4
18	28.6	12.4
19	17.1	11.5
20	30.3	11.4
21	27.5	11.0
22	27.0	10.7
23	23.7	10.4
24	28.0	10.2
25	21.6	10.1

[0534]

[0535] 표 8: 화합물(1)의 무수 HCl 염의 형태 D의  $C^{13}$  SSNMR 피크

피크 #	화학적 이동 [ $\pm 3$ ppm]	강도 [rel]
1	179.7	43
2	177.8	44.85
3	157.5	16.88
4	154.9	43.14
5	151.1	25.79
6	149.8	21.51
7	145.0	26.82
8	143.9	35.41
9	141.6	14.85
10	139.7	12.9
11	135.4	29.94
12	132.5	43.37
13	130.1	23.65
14	128.9	27.35
15	127.3	25.35
16	118.1	27.24
17	116.6	28.25
18	113.3	52.71
19	107.5	29.33
20	106.1	30.73
21	54.4	39.43
22	53.4	42.25
23	48.2	54.53
24	47.2	47.8
25	31.6	52.54
26	29.4	100
27	26.0	50.37
28	24.8	47.38
29	23.9	63.88
30	22.9	98.06
31	20.2	45.7

[0536]

[0537]

3D: 수분 활성화도 시험

[0538]

이소프로필 알콜/물의 0.0 내지 0.8의 수분 활성화에서, 화합물(1)  $\cdot 3H_2O$ 의 HCl 염의 형태 F로 씨딩된 화합물(1)  $\cdot 1/2H_2O$ 의 HCl 염의 형태 A의 경쟁 슬러리 연구는, 주위 조건하에 대략 2주의 교반 후에, 화합물(1)의 무수 HCl 염의 형태 D, 화합물(1)  $\cdot 3H_2O$ 의 HCl 염의 형태 F, 및 화합물(1)  $\cdot 1/2H_2O$ 의 HCl 염의 형태 A 중 형태 A가 가장 안정한 형태임을 나타냈다. IPA/0.9의 수분 활성화에서, 화합물(1)  $\cdot 1/2H_2O$ 의 HCl 염의 형태 A는 화합물(1)  $\cdot 3H_2O$ 의 HCl 염의 형태 F로 전환되었다. 이들 연구로부터의 결과는 하기 표 9에 요약되어 있다.

[0539] 표 9: IPA/물 혼합물에서 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염에서의 수분 활성화도 시험

출발 형태	수분 활성도 (a <sub>w</sub> )	물 wt%	최종 형태	성상
A+F	0 + >80 °C		D	무수물
A+F	0		A	반수화물
A+F	0.1	0.1	A	반수화물
A+F	0.2	0.25	A	반수화물
A+F	0.3	0.35	A	반수화물
A+F	0.4	0.55	A	반수화물
A+F	0.5	0.75	A	반수화물
A+F	0.6	1.00	A	반수화물
A+F	0.7	1.35	A	반수화물
A+F	0.8	1.85	A	반수화물
A+F	0.9	2.80	F	삼수화물
A+F	1	100	F	삼수화물

[0540]

[0541] 3F: 화합물(1)의 무정형 HCl 염

[0542] 화합물(1)의 무정형 HCl 염은, 물 및 2-MeTHF에서 화합물(1)(1.985g)의 Me<sub>2</sub>NEt 염을 1.05당량의 NaOH로 처리하고 이어 HCl로 처리하여 아민을 제거하고 수성 층(pH 2 내지 3)으로부터 분쇄함에 의해 형성하였다. 생성된 슬러리를 농축시켜 임의의 유기물을 제거한 다음, 여과하였다. 생성된 고체를 적은 분량의 물로 세정하고, 건조시켰다. 화합물(1)의 Me<sub>2</sub>NEt 염은 WO 2010/148197에 따라 제조하였고, 이어서상의 키랄 분리 및 정제하였다: Me<sub>2</sub>NEt(화합물(1)의 Me<sub>2</sub>NEt 염을 생성시킴)가 포함된 개질제로 SCF 키랄 크로마토그래피.

[0543] 실시예 4: 유리 염기 화합물(1)의 다형체의 형성

[0544] 4A: 유리 염기 화합물(1)의 형태 A의 제조

[0545] 유리 염기 화합물(1)의 형태 A는 하기 과정에 의해 제조되었다: 조악한 무정형 유리 염기 화합물(1)(대략 135 g)을 4L 재킷형 반응기로 옮기고 상기 반응기를 에탄올(2.67L) 및 물(0.325L)(10% 물 용액)로 충전시켰다. 혼합물을 환류하에 가열하였다. 물(300mL)을 단계 2)의 생성된 혼합물에 첨가하여 20% 물 용액을 제조하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 55°C(속도= -1°C/min)로 냉각시키고 후속적으로 30분 동안 유지시켰다. 이어서, 화합물(1)(1.5g, 3.756mmol)의 유리 염기 형태 A의 결정성 씨드를 냉각된 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 유지하고, 이 동안 생성물이 침전되었다. 화합물(1)의 결정성 유리 염기 형태 A의 씨드는 무정형 유리 염기 화합물(1)(20mg)를 니트로메탄(0.5mL) 중에서 슬러리화함에 의해 제조되었다. 화합물(1)의 결정성 유리 염기 형태 A의 추가의 씨드 물질은 무정형 유리 염기 화합물(1)(900mg)을 아세토니트릴(10mL) 중에서 니트로메탄을 사용하여 수득한 씨드와 함께 슬러리화함에 의해 제조되었다. 화합물(1)의 결정성 유리 염기 형태 A의 씨드를 함유하는 혼합물 내로 물(795.0mL)을 서서히 첨가하여 40% 물 용액을 제조하였다. 생성된 혼합물을 서서히 0°C(~ -10°C/시간)로 냉각시키고, 후속적으로 2시간 동안 유지하였다. 이어서, 고체 물질을 여과하고, 공기 중 건조시킨 다음, 오븐에서 60°C에서 18시간 동안 추가로 건조시켰다.

[0546] 대안으로, 무정형 유리 염기 화합물(1) 대신 유리 염기 화합물(1)의 2-메틸 THF 용매화물을 사용하고 유리 염기 화합물(1)의 형태 A는 또한 상기 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 수득하였다.

[0547] 제조된 화합물(1)의 형태 A는 하기 용매 시스템(그러나 이에 제한되지 않음)에서 안정한 것으로 밝혀졌다: 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리딘, 니트로메탄, 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에탄, 아세트산, 아니솔, 1-부탄올, 부틸 아세테이트, 쿠멘, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 프로필 아세테이트, 물, 물-이소-프로판올(1:3 용적/용적), 및 물-아세토니트릴(1:1 용적/용적; 1:3

용적/용적).

[0548] 특정의 관찰된 XRPD 피크 및  $C^{13}$  SSNMR 피크는 표 10 및 11에 각각 요약되어 있다.

[0549] 표 10: 화합물(1)의 형태 A의 XRPD 피크

XRPD 피크	각( $2-\theta \pm 0.2$ )	강도 %
1	11.8	100.0
2	18.9	100.0
3	16.9	99.8
4	15.5	99.7
5	22.0	99.7
6	25.5	99.7
7	9.1	99.4
8	23.6	98.6
9	27.6	98.5
10	17.5	98.3
11	23.0	98.3
12	24.0	98.3
13	13.7	98.2
14	20.2	98.2
15	12.5	97.8
16	10.6	97.7
17	15.8	97.5
18	20.6	97.5
19	12.9	97.4
20	24.7	97.4
21	26.2	97.4
22	6.2	97.3
23	21.1	97.3

[0550]

[0551] 표 11: 화합물(1)의 형태 A의  $C^{13}$  SSNMR 피크

피크 #	화학적 이동 [ $\pm 3$ ppm]	강도 [rel]
1	180.0	60.1
2	176.2	68.7
3	175.9	62.4
4	160.2	28.8
5	158.6	18.4
6	157.9	28.1
7	157.3	47.2
8	156.0	34.3
9	155.4	49.7
10	152.3	32.5
11	151.4	49.5
12	146.5	18.6
13	144.4	61.1
14	143.8	56.4
15	142.9	19.2
16	140.2	21.2
17	138.5	55.6
18	133.6	29.4
19	132.3	61.4
20	131.0	52.1
21	126.2	23.0
22	121.5	35.8
23	120.8	39.3
24	119.7	90.9
25	116.2	59.3
26	115.3	44.3
27	112.7	35.0
28	52.5	39.0
29	51.6	75.9
30	50.4	94.8
31	49.8	74.6
32	31.8	80.4
33	31.2	53.0
34	30.5	86.0
35	30.1	95.1
36	28.5	100.0
37	26.3	81.0
38	25.9	96.1
39	25.0	82.2
40	22.8	66.97
41	22.2	55.41
42	21.6	64.44
43	21.0	82.87
44	20.4	57.45
45	19.8	52.2

[0552]

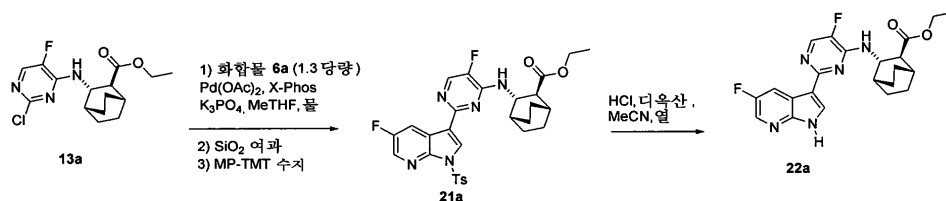
[0553] TA Instruments TGA 모델 Q500에서 백금 샘플 펜에 이의 샘플을 위치시키고 10°C/min로 실온으로부터 300°C까지 후속적인 가열함에 의해 생성물, 화합물(1)의 형태 A의 서모그램 데이터를 얻었다(데이터는 나타내지 않음). 서모그램은 분해 개시가 약 293°C였음을 입증하였다.

[0554] 화합물(1)의 형태 A의 DSC 서모그램은 또한 Instruments DSC Q200을 사용하여 취득하였다. 상기 형태의 샘플을 10°C/min로 350°C까지 가열하였다. DSC 서모그램은 용융 온도가 약 278°C임을 나타냈다.

[0555] 4B: 유리 염기 화합물(1)의 수화물의 형태 B의 제조

[0556] 유리 염기 화합물(1)의 수화된 형태는 유리 염기 화합물(1)의 형태 A와 동형(isomorphic)이며 - 유리 염기 화합물(1)의 형태 A는 높은 습도에 노출되는 경우 수화된 형태 B로 쉽게 전환될 수 있고 습도가 저하되는 경우 다시 되돌아갈 수 있다. DSC 실험(데이터는 나타내지 않음)을 사용하여 결정된 상 변화에 따라, 전이 온도는 주위 온도에 가까우며 수분 활성에 따라 변했다. 예를 들면, 주위 온도에서, 수화물 형태는 수분 활성이 0.6 초과, 예를 들면, 0.6 내지 1.0일 때 관찰되었다.

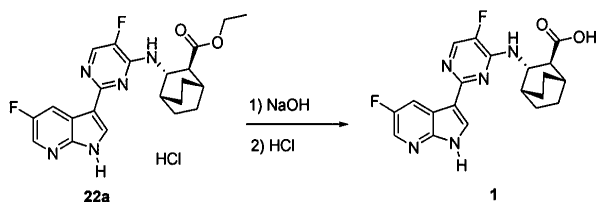
[0557] 4C: 무정형 유리 염기 화합물(1)의 제조



[0558]

[0559] 스즈키 커플링은 클로로피리미딘, 화합물 13a, 보론산 에스테르 화합물 6a, 촉매 Pd(OAc)<sub>2</sub>, 및 리간드(X-Phos)를 10용적의 2-MeTHF 중에서 용해시킴에 의해 수행되었다. 이 혼합물을 65℃로 가열하고, 2용적의 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>의 50% 수용액을 반응 혼합물을 65℃에서 유지하는 속도로 첨가하였다. 두 반응을 완전 전환시킨 다음, 20℃로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 수성 층을 분리하여 폐기시키고, 유기 층을 5% 수성 NaCl로 세척한 다음, 농축 건조시켜 각각에 대해 대략 3.5kg의 암녹색 페이스트를 제공하였다. 조악한 오일을 4개의 동일한 부분으로 나누고, 400g의 SiO<sub>2</sub> 및 500g의 플로르실(Florisil)로 슬러리화하고, 2.3kg SiO<sub>2</sub> 칼럼을 통해 모든 생성물 함유 분획을 결합시킨 헵탄/EtOAc(5:1 내지 3:1, 2L 분획)로 용리시켰다. 이들 분획을 농축 건조시켜 대략 2.9kg의 화합물 21a를 제공하였다.

[0560] 화합물 21a를 10용적(25L)의 CH<sub>3</sub>CN 중에 용해시키고, 4당량의 HCl(1,4-디옥산 중의 4.31L의 4N HCl)로 70℃에서 15시간 동안 처리하였다. 반응은 HPLC로 100% 완료를 판단하였으며 묶은 슬러리를 20℃로 1시간 내에 냉각시켰다. TBME(28L, 11용적)를 0.5L/min로 첨가하여 슬러리는 첨가의 말미에 매우 묽어졌다(젤라틴성). 4 내지 5시간 교반 후에, 슬러리가 훨씬 더 묽어졌다. 생성된 고체를 흡인 여과에 의해 수거하고 3×5L TBME로 세척하여 저밀도의 케이크를 제공하고, N<sub>2</sub> 증기하에 3일 동안 건조시켜 1.71kg(86% 수율, 98.9% AUC 순도)의 화합물 22a · HCl을 제공하였다.



[0561]

[0562] NaOH(55.60mL의 2M, 111.2mmol)의 용액을 20℃에서 2-MeTHF(100.00mL) 중의 화합물 22a · HCl(10g, 22.23mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반시킨 다음, 67℃에서 추가로 교반시켰다. 대략 22시간 교반 후에, 100mL(10용적)의 2-MeTHF를 생성된 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 배치를 0℃로 냉각시켰다. HCl을 생성된 혼합물에 첨가하여 pH를 pH 6.6으로 조정하여 조악한 유리 염기 화합물(1)을 생성하였다. 조악한 물질을 60mL(6용적)의 2-Me-THF 중에서 50℃로 가열하였다. 50mL(5용적)의 n-헵탄을 생성된 혼합물에 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 배치를 20℃로 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과하고, 상기 고체 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헵탄 2:1 내지 4:1)로 추가로 정제하였다. 이의 XRPD 데이터는 무정형 유리 염기 화합물(1)을 나타냈다.

[0563] 대안적으로, 무정형 유리 염기 화합물(1)은 유리 염기 화합물(1)의 형태 A와 2-에톡시에탄올, 2-메톡시에탄올, t-부틸메틸에테르, 포름산, 또는 메틸에틸 케톤 (예를 들면, 하기 표 13 참조)로부터 선택된 용매의 혼합물로부터 관찰되었으며, 이는 주위 온도에서 교반시켰다.

[0564] 4D: 유리 염기 화합물(1)의 2-MeTHF 용매화물의 제조

[0565] 화합물(1) · 1(2-MeTHF)은 상기 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다. 화합물의 특성의 관찰된 XRPD 피크는 표 12에 요약되어 있다.



[0566] 표 12: 화합물(1) · 1(2-MeTHF)의 XRPD 피크

XRPD 피크	각( $2-\theta \pm 0.2$ )	강도 %
1	6.4	9.78
2	8.4	38.07
3	9.7	43.96
4	12.9	15.57
5	16.7	100
6	16.9	46.55
7	17.4	18.67
8	19.4	16.54
9	20.0	14.62
10	21.0	20.4
11	21.3	13.58
12	22.3	37.59
13	24.3	15.36
14	25.7	16.34
15	25.9	10.06

[0567]

[0568] 4F: 각종 용매 시스템에서 유리 염기 화합물(1) 및 무정형 화합물(1)의 형태 A의 용해도 안정성 데이터

[0569] 각종 용매 시스템에서 형태 A 유리 염기 화합물(1)("형태 A") 및 무정형 화합물(1)("무정형")의 용해도 및 안정성은 화합물(1)의 HCl 염의 형태 A의 것들에 대해 상기 기재된 바와 유사한 방식으로 주위 온도에서 시험되었다. 생성된 데이터는 표 13에 요약되어 있다.

[0570] 표 13: 형태 A 유리 염기 화합물(1)("형태 A") 및 무정형 화합물(1)("무정형")의 용해도 및 안정성 데이터

용매	출발 형태 A		출발 무정형
	용해도(mg/ml)	생성된 형태	생성된 형태
아세토니트릴	1.0	A	무정형
클로로벤젠	0.4	A	무정형
클로로포름	3.8	A	무정형
사이클로헥산	<0.1	A	무정형
1,2-디클로로에탄	0.4	A	무정형
디클로로메탄	0.9	A	무정형
1,2-디메톡시에탄	114.0	A	무정형
N,N-디메틸아세트아미드	>150	용매화물	용매화물
N,N-디메틸포름아미드	39.2	용매화물	신호 없음
1,4-디옥산	21.3	용매화물 (1:1)	용매화물 (1:1)
2-에톡시에탄올	>113	무정형	신호 없음
에틸렌 글리콜	10.4	A	용매화물
포름아미드	7.0	A	무정형
헥산	<0.1	A	무정형
메탄올	25.5	용매화물	용매화물
2-메톡시에탄올	>114	무정형	신호 없음
메틸부틸 케톤	20.0	A	무정형
메틸사이클로헥산	<0.1	A	무정형
N-메틸피롤리디논	>149	A	신호 없음
니트로메탄	0.3	A	무정형
테트라린	<0.1	A	무정형
톨루엔	0.3	A	무정형
1,1,2-트리클로로에탄	1.0	A	무정형
크실렌	0.3	용매화물	무정형
아세트산	42.8	A	용매화물
아세톤	16.3	용매화물	용매화물
아니솔	0.7	A	무정형
1-부탄올	21.0	A	용매화물 (1:1)
2-부탄올	14.0	용매화물 (1:1)	용매화물(1:1)
부틸 아세테이트	8.1	A	무정형
t-부틸메틸에테르	10.4	무정형	무정형
쿠멘	0.3	A	무정형
디메틸설폭사이드	>113	신호 없음	신호 없음
에탄올	35.5	신호 없음	A
에틸 아세테이트	11.6	A	무정형
에틸 에테르	3.5	A	무정형
에틸 포르메이트	8.1	A	용매화물(1:1)
포름산	>89.4	무정형	신호 없음
헵탄	<1.5	A	용매화물
이소부틸 아세테이트	4.4	A	무정형
이소프로필 아세테이트	6.2	A	무정형
메틸 아세테이트	9.4	용매화물	용매화물
3-메틸-1-부탄올	9.7	A	용매화물
메틸에틸 케톤	27.3	무정형	용매화물(1:1)
2-메틸-1-프로판올	12.2	A	용매화물(1:1)

[0571]

용매	출발 형태 A		출발 무정형
	용해도(mg/ml)	생성된 형태	생성된 형태
펜탄	<0.3	A	무정형
1-펜탄올	14.5	신호 없음	용매화물(1:1)
1-프로판올	15.9	용매화물	신호 없음
2-프로판올	12.9	용매화물(1:1)	용매화물(1:1)
프로필 아세테이트	7.5	A	무정형
테트라하이드로푸란	61.2	용매화물(1:1)	용매화물(1:1)
메틸 테트라하이드로푸란	34.8	용매화물(1:1)	용매화물(1:1)
물	<0.1	A	무정형
물-IPA 1:1	-	용매화물	-
물-IPA 1:3	-	A	-
물-ACN 1:1	-	A	-
물-ACN 1:3	-	A	-
물-MeOH 1:1	-	용매화물	-
물-MeOH 1:3	-	용매화물	-

[0572]

[0573] 실시예 5: 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A의 제조

[0574] 화합물(1)의 토실레이트 염의 형태 A는 무정형 유리 염기 화합물(1)(500mg) 및 *p*-톨루엔설포닉산을 아세토니트릴 (20mL) 중에서 슬러리화합에 의해 제조하였다. 샘플을 밤새 교반시켰다. 화합물의 특징의 관찰된 XRPD 피크는 표 14에 요약되어 있다.

[0575] 대안적으로, 무정형 유리 염기 화합물(1) 대신 유리 염기 화합물(1)의 2-메틸 THF 용매화물을 사용하여 상기 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 토실레이트 화합물(1)의 형태 A를 제조할 수 있다.

[0576] 표 14: 토실레이트 염 화합물(1)의 형태 A의 XRPD 피크.

XRPD 피크	각( $2-\theta \pm 0.2$ )	강도 %
1	6.0	30.21
2	7.2	100
3	9.3	37.8
4	12.9	13.96
5	13.7	39.23
6	14.3	50.25
7	14.7	42.94
8	16.4	9.99
9	16.9	89.79
10	18.7	59.65
11	19.3	19.62
12	19.6	33.34
13	20.3	11.38
14	20.8	11.98
15	21.9	41.6
16	23.0	33.45
17	24.2	14.97
18	25.4	23.83
19	26.3	44.54
20	26.9	51.79
21	27.5	34.02
22	28.0	36.07
23	29.1	13.36
24	29.7	8.92
25	32.2	9.25
26	33.1	4.75

[0577]

[0578] 실시예 6: 화합물(1)의 제형

[0579] A. 화합물(1)의 정제

[0580] 조성물

[0581] 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A(이하 실시예 6에 있어서 간단히 화합물(1))는 정제 형성에 사용되었다. 모든 부형제는 유럽 약전 및 USP/NF의 현재 논문을 준수하며 승인된 공급업체에서 구입한다.

[0582] 사전 과립화 블렌드 및 과립화 결합제 용액을 위한 제형 조성 및 배치 크기는 표 15A에 제시되어 있다. 결합제 용액의 배치 크기는 펌프 보정 및 용액 라인의 프라이밍(priming)을 위해 100% 과량을 포함했다. 이론적 압착 블렌드 조성도 표 15B에 제시되어 있다. 배치의 실제 양은 건조된 과립제의 수율을 근거로 계산하였다. 필름 피복 현탁액의 조성 및 대략적인 배치 크기는 표 15B에 제시되어 있으며 펌프 보정 및 현탁액 라인의 프라이밍을 위해 100% 과량을 포함했다. 필름 피복의 표적 양은 정제 중량의 3.0% w/w였다.

[0583] 표 15A: 화합물(1)의 정제의 조성

		과립화전 블렌드 중 %	건조 과립제 중 %	정제 코어 중 %	정제 중 mg (300 mg)
과립상내	화합물 (1) 결정성 반수화물, HCl 염 (형태 A)	76.13	74.99	50.00	333.00
	아비셀 PH-101, NF, PhEur	10.03	9.88	6.59	43.89
	락토스 일수화물, #316, NF, PhEur	10.03	9.88	6.59	43.89
	Ac-Di-Sol, NF, PhEur, JP	3.81	3.75	2.50	16.65
	총 과립화전 블렌드:	100.00	98.50	65.68	437.43
결합제 용액 중	포비돈 K30, USP		1.50	1.0	6.66
	물, USP		na	na	na
	총 과립:		100.00	66.68	444.09
추가 과립상	프로솔브 50, NF			28.82	191.94
	Ac-Di-Sol, NF, PhEur, JP			2.50	16.65
	SSF, NF			2.00	13.32
	총 코어 정제			100	666.00
필름 피복 현탁액 중	오파드라이 II, 85F18422			(3.2 wrt 코어)	21.31
	물, USP				na
	총 최종 피복된 정제				687.31

[0584]

[0585] 표 15B: 필름 피복 현탁액 조성 및 대략적인 배치 크기

성분	% W/W	배치 크기 (g)
오파드라이 II 화이트, 33G	15.00	210.00
물, USP	85.00	1190.00
총	100.00	1400.00

[0586]

[0587] 결합제 용액 제조

[0588] 결합제 용액은 포비돈 및 물로 이루어졌다. 용액은 최종 과립화시 40% 물 함량을 기본으로 제조하였다. 따라서, 용액 (포비돈) 중의 고체의 총량은 3.6% (w/w)였다. 100% 초과량은 라인 등의 프라이밍을 위해 준비하였다. 과립화 실행 시작의 육안 검사에 근거하여, 최종 과립화시 +/- 2%(38 내지 42%) 물의 추가의 스톱 용액을 제조하였다. 전형적으로, 87.00g 포비돈 K30, 및 2320.00g 정제 (DI)수를 칭량하고, 일정한 교반하에 포비돈 K30을 정제수 함유 용기에 첨가하였다. 첨가 후에, 상기 용기를 밀봉하여 증발을 최소화하고, 존재하는 모든 고체가 완전히 용해될 때까지 용액을 교반시켰다.

[0589] 습윤 과립화 공정 흐름

[0590] 습윤 과립화는 하기 기재된 과정에 의해 수행되었다: 초과(10%) 양의 화합물(1), 아비셀(Avicel) PH-101, 파스트플로(Fastflo) 락토스 및 크로스 카르멜로스 나트륨(Cross Carmellose Sodium)을 칭량하였다(표 15A 참조). 이들은 20 메쉬 핸드 스크린, 또는 813 $\mu$ m 격자 메쉬 스크린을 갖춘 원추형 밀(cone mill)을 사용하여 1000rpm(U5 Quadro Co-mill의 경우)에서 스크리닝하였다. 스크리닝된 물질을 개별 백(bag) 또는 용기에 위치시켰다. 이어서, 상기 물질을 블렌더로 옮기고, 15분 동안 전형적으로 15RPM에서 블렌딩하였다. 블렌딩된 물질을 4mm 사각형 홀 스크린을 갖춘 U5 Quadro 원추형 밀을 사용하여 1000rpm에서 밀링하였다. 밀링된 물질을 블렌드 단계를 반복하여 다시 블렌딩하였다. 이어서, 재블렌딩된 물질을 이축 제립기로 공급하였다. 벌크 습윤 과립화를 정량연속 공급장치(Loss in Weight feeder)(K-tron 또는 유사체)를 사용하여 제립기로 공급하였다. 이어서, 생성된 물질을 과립화하였다. 결합제 유체(표 15A 참조)를 연동 펌프를 사용하여 이축 제립기에 주입하였다. 분말 공급 비에 대한 용액 공급 비의 비는 0.4095였다. 예를 들면, 분말 공급 비가 15.00g/min인 경우, 용액 공급 비는 0.4095\*15.00 = 6.14g/min이고, 물 함량은 40%(건조 중량 기준)였다. 과립 서브 배치를 미리 칭량한(pre-tared) 건조용 트레이에 수거하였다. 수거된 물질을 트레이에 균일하게 분무하고, 상기 물질을 오븐에서 건조시켜 건조된 과립제를 형성하였다. 건조된 과립제를 K-tron에 위치시켜 원추형 밀로 계속해서 공급하는 것을 중단하고 이후 밀링하였다.

[0591] 과립의 블렌딩(extra-granular blending) 및 압착 공정

[0592] 과립의 블렌딩 및 압착 공정은 하기 기재된 과정에 의해 수행되었다: 압착 블렌드 조성물을 기준으로 한 과립의 부형제의 양을 칭량하였다. 칭량된 부형제는 32C 스크린 및 원형 바 임펠러(round bar impeller)를 갖춘 U5 Comil을 사용하여 1000rpm에서 스크리닝하였다. 화합물(1)의 밀링된 과립제를 먼저 스크리닝된 Avicel PH-102 및 Ac-Di-Sol을 함유하는 블렌더에 가하였다. 이들을 8분 동안 16RPM에서 블렌딩하였다. 나트륨 스테아릴(SSF)을 메쉬 50 핸드 스크린을 통해 적절한 용기로 스크리닝하였다. SSF의 양의 질량 기준으로 대략 10배에 상당하는 추가의 과립상 블렌드의 일부를, 빈 블렌더(bin blender)에 혼합물을 첨가하기 전에, SSF 및 백 블렌드를 갖는 용기에 30초 동안 위치시켰다. 이어서, 모든 물질을 2분 동안 16rpm에서 블렌딩하였다. 이어서, 최종 블렌드를 규정된 정제 압착 공정 파라미터들에 따라 압착하였다.

[0593] 필름 피복 공정

[0594] 필름 피복물을 15% w/w 오파드라이(Opadry) II 화이트 # 33G 수성 현탁액으로서 Vector VPC 1355 팬 코터(pan coater)에서 코어 정제에 도포하였다. 표적 피복물은 3.0% w/w의 코어 정제 중량이었으며 허용가능한 범위는 2.5% 내지 3.5%였다. 이를 달성하기 위해, 획득한 3.2중량%에 상당한 피복 현탁액의 양을 분무하여 95%의 피복 효율을 추정하는 3.0% 피복물을 제공하였다.

[0595] 화합물(1)의 정맥내(IV) 제형

[0596] 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A(이하 실시예 6에 있어서 간단히 화합물(1))를 정맥내(IV) 투여를 위해 2mg/mL 용액으로서 공급하였다. 각각의 성분의 품질 기준 및 기능과 함께 용액의 조성을 표 16A 및 16B에 제공하였다.

[0597] 표 16A: 용액 비히클<sup>a</sup>의 조성

성분	품질 표준	성분 기능	양 (mg/50g IV 용액)	함량 (% w/w)
일염기성 인산나트륨, 무수	USP	완충제	26	0.052
이염기성 인산나트륨, 7 수화물	USP	완충제	1281	2.562
텍스트로스, 무수	USP	긴장성 조절제	500	1.000
주사용수	USP	용매	48,193	96.386
총	--	--	50,000	100%

약어: USP, 미국 약전

[0598] <sup>a</sup> 용액은 NaOH 또는 HCl을 사용하여 pH에 대해 조정될 것이다

[0599] 표 16B: 화합물(1) 정맥내 용액<sup>a</sup>의 조성.

성분	성분 기능	양 (mg/50g IV 용액)	함량 (% w/w)
화합물 (1) <sup>b</sup>	약물 물질	111	0.222
용액 비히클 (표 1로부터)	용매	49,889	99.778
총	--	50,000	100%

<sup>a</sup> 용액은 NaOH 또는 HCl을 사용하여 pH에 대해 조정되었다. 용액의 밀도는 1.000g/cm<sup>3</sup>이다.

<sup>b</sup> 약물 물질은 반수화물 HCl 염이었다. 약물 물질의 양은 활성 무수 유리 염기 당량을 기준으로 계산되었으며, 유리 염기로부터 반수화물 HCl 염으로의 전환율은 1.11이다.

[0600]

[0601] 실시예 7: 오셀타미비르의 존재하의 또는 부재하의 화합물(1)의 병용에 대한 생체내 검정

[0602] 감염된 마우스를 인플루엔자 A 켈린지 48시간 후에 또는 인플루엔자 B 켈린지 2시간 전에 개시하여 임상적으로 관련된 용량의 오셀타미비르와 병용하여 비히클 또는 상승 용량 수준의 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A로 치료하였다.

[0603] 방법: 이들 연구에서, 화합물(1)의 HCl 염의 형태 A(이하 실시예 7에 있어서 간단히 화합물(1))를 비히클 함유

0.5% (w/v) MC(Sigma-Aldrich, St Louis, MO) 중에서 제형화하여 균일한 현탁액을 수득하고, 화합물의 용량은 화합물(1) 반수화물의 HCl 염을 기준으로 하였다. 오셀타미비르를 증류된 탈이온수 중에서 제형화하여 균일한 현탁액을 수득하였다. 화합물(1)과 오셀타미비르의 병용물은 비히클 함유 0.5% (w/v) MC 중에서 제형화하였다. 병용 제형은 각각의 연구 시작시에 제조하였고, 어두운 곳에서 교반하면서 10일 이하 동안 4℃에서 저장하였다. 모든 제형 및 비히클은 10mL/kg의 투여 용적으로 경구 위관영양법(gavage)으로 마우스에 투여하였다.

- [0604] 수컷 Balb/c 마우스(5 내지 7주령, 17 내지 19그램)를 마취시키고 비강내 점적에 의해 치사량의 마우스-적용시킨 인플루엔자 바이러스 A/PR/8/34 또는 B/Mass/3/66을 접종시켰다. 연구 그룹당 8마리 마우스를 등록하였다.
- [0605] 치료는 인플루엔자 A에 대해 접종 +48시간 후에 또는 인플루엔자 B에 대해 접종 2시간 전에 개시하였다. 비히클(10mL/kg) 및 1 내지 10mg/kg 용량의 화합물(1)은 인플루엔자 A 연구에서 10일 동안 1일 2회(BID) 경구(PO)로 단독으로 또는 10mg/kg 오셀타미비르와 병용 투여되었다. 비히클(10mL/kg) 및 1 내지 10mg/kg 용량의 화합물(1)은 인플루엔자 B 연구에서 10일 동안 1일 2회(BID) 경구(PO)로 단독으로 또는 10mg/kg 오셀타미비르와 병용 투여되었다. 마우스를 칭량하고, 감염 후 21일 동안 이환율(morbidity)의 징후에 대해 매일 관찰하였다. 또한, 폐 기능은 비제어된 WBP(Buxco, Troy, NY)로 모니터링하였다
- [0606] 인플루엔자 A/PR/8/34(VR-1469) 및 인플루엔자 B/Mass/3/66(VR-523)은 ATCC(Manassas, VA)로부터 구입하였다. 스톱은 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 제조하였다. 간단하게, 바이러스는 마딘-다비 개 신장 세포(MDCK 세포, CCL-34, ATCC)에서 낮은 감염 다중도로 통과시키고, 대략 48시간 후에 상등액을 수확하고 650 x g에서 10분 동안 원심분리하였다. 바이러스 스톱을 사용될 때까지 -80℃에서 동결시켰다. 바이러스 역가(TCID<sub>50</sub>/ml)는, 바이러스 샘플을 연속 희석시키고 복제 MDCK 배양물을 감염시키고 96시간째 ATP 함량(CellTiter-Glo, Promega, Madison WI)을 기준으로 세포변성 효과(CPE)를 측정한 후 스피어먼-카르거 방법(Spearman-Kärger method)으로 계산하였다.
- [0607] 마우스를 감염 후 21일 동안 매일 칭량하였다. 체중 데이터는 이원 분산분석(Two Way ANOVA) 및 그룹 비교를 위한 본페로니 사후 검정(Bonferroni post test)을 사용하여 분석하였다. 0.05 미만의 P-값은 유의적인 것으로 간주되었다.
- [0608] 마우스를 인플루엔자 감염 후 21일 동안 매일 관찰하였다. 다음 6개 관찰(> 35% BW 감소율, 헝클어진 털, 구부린 자세, 호흡 곤란, 감소된 이동성 또는 저체온증) 중 4개에 대해 양의 스코어를 획득한 임의의 마우스는, 베타 실험동물윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)가 확립한 가이드라인에 따라 죽어가는 것으로 간주하여 안락사시키고, 사망으로 스코어를 획득하였다. 생존 데이터는 카플란 마이어 방법(Kaplan Meier method)을 사용하여 분석하였다.
- [0609] 마우스를 비제어된 WBP(Buxco, Troy, NY)로 처리하였다. 폐 기능은 개선된 정지(Penh), 폐 저항을 반영하는 단위-이하 계산된 값(unit-less calculated value)으로서 표현된다. 이 값은 동물의 호흡 패턴에서의 변화의 결과로서 변동되는 보유 용기 압력에서의 변화로부터 유도된다. 동물의 기도의 기관지 수축은 공기의 흐름에 영향을 받고, 따라서 보유 용기 내의 압력에 영향을 받을 것이다. 압력의 변화는 날숨(PEP)과 들숨(PIP) 동안 추적된다. Penh 값은 식  $Penh = \text{정지(pause)} \times PEP/PIP$  (여기서, "정지"는 날숨의 타이밍을 반영한다)에 따라 계산하였다. 마우스를 체적변동기록 챔버(Plethysmography chamber)에서 15분 동안 순응시킨 다음, 데이터를 1분 간격으로 평균 10분에 걸쳐 수집하고, 절대 Penh 값으로 표현하였다. 데이터는 이원 분산분석 및 그룹 비교를 위한 본페로니 사후 검정을 사용하여 분석하였다. 0.05 미만의 P-값은 유의적인 것으로 간주되었다.
- [0610] **결과:** 화합물(1) 또는 오셀타미비르 치료 단독에 비해, 인플루엔자 폐 감염의 무린 모델에서의 사망률 및 이환율을 방지하고, BW 감소를 감소시키고, 폐 기능을 예방 및/또는 회복하기 위한 이의 능력에 대해 오셀타미비르와 병용된 화합물(1)을 평가하였다. 병용은 단독으로 투여된 각각의 약물에 비해 약물 각각의 효율에 악영향을 미치지 않음을 나타냈다. 또한, 병용되어 생존율이 0에서 100% 증가할 경우, 병용 치료는 각각의 화합물 단독에 대한 실패 용량(0.3mg/kg 및 10mg/kg의 화합물(1) 및 오셀타미비르 각각)으로서 인플루엔자 A 치료시 상승 작용을 나타냈다. 화합물(1)은 생체내 인플루엔자 B에 대해 활성이 없으며(시험관내 데이터에서 구할 수 있을 것으로 예상됨), 오셀타미비르의 효과를 방해하지 않는다.
- [0611] **인플루엔자 A 마우스 모델:** 모든 비히클-치료된 대조군은 9일 또는 10일까지 질환에 걸렸다. 투여를 감염 +48시간 후 개시하는 경우, 1, 3 및 10mg/kg의 화합물(1) BID 단독 처리는, 비히클 대조군에 비해 사망으로부터의 완전한 보호, 감소된 BW 감소 및 회복된 폐 기능을 제공하였다(표 17). 치료를 인플루엔자 A 감염 +48시간 후 개시하는 경우, 단독 투여된 0.1 및 0.3mg/kg의 화합물(1) 및 10mg/kg의 오셀타미비르 단독 투여의 치료는 사망



으로부터 보호하지 못하거나 BW 감소를 감소시키지 못하거나 폐 기능을 회복시키지 못했다. 흥미롭게도, 인플루엔자 A 감염 +48시간 후 0.3mg/kg 화합물(1) 및 오셀타미비르를 함께 투여하면 사망으로부터 완전한 보호, 감소된 BW 감소 및 회복된 폐 기능을 제공하였다.

[0612] 표 17: 인플루엔자 A 감염 +48시간 후 투여된, 오셀타미비르 존재하의 또는 부재하의 화합물(1)의 생체내 효능 데이터

FluA 에서 화합물 (1)/오셀타미비르 병용물						
오셀타미비르 mg/kg	0			10		
화합물 (1) mg/kg	생존율 (21 일) (%)	체중 감소율 (8 일) (%)	Penh (3 일)	생존율 (21 일) (%)	체중 감소율 (8 일) (%)	Penh (3 일)
0	0	33.9	2.28	0	32.0	2.36
0.1	0	34.2	2.15	0	31.6	2.09
0.3	0	32.4	1.90	100	29.3	1.80
1	100	28.2	2.11	100	23.4	1.23
3	100	22.2	1.68	100	17.6	1.11
10	100	14.6	0.95	100	8.4	0.79

[0613]

[0614] 인플루엔자 B 마우스 모델: 모든 비히클-치료된 대조군은 7일 또는 8일까지 질환에 걸렸다. 인플루엔자 B 감염 -2시간 전 10일 동안 계속해서 BID로 1, 3, 또는 10mg/kg의 화합물(1) 단독 투여는 대조군에 비해 이환율, BW 감소 또는 폐 기능 손실에 대한 중요한 보호를 제공하지 못했다. 인플루엔자 B 감염 -2시간 전에 10mg/kg 단독으로 투여된 오셀타미비르 또는 1, 3 또는 10mg/kg 화합물(1)과의 병용은 사망으로부터의 완전한 보호, 감소된 BW 감소 및 회복된 폐 기능을 제공하였다(표 18).

[0615] 표 18: 인플루엔자 B 감염 +48시간 후 투여된, 오셀타미비르 존재하의 또는 부재하의 화합물(1)의 생체내 효능 데이터

FluB 에서 화합물 (1)/오셀타미비르 병용물						
오셀타미비르 mg/kg	0			10		
화합물 (1) mg/kg	생존율 (21 일) (%)	체중 감소율 (8 일) (%)	Penh (6/7 일)	생존율 (21 일) (%)	체중 감소율 (8 일) (%)	Penh (6/7 일)
0	0	ND	2.20	100	12.8	1.08
1	0	33.6	1.90	100	7.7	1.26
3	0	33.9	2.06	100	11.5	1.41
10	0	33	2.04	100	9.7	1.17

[0616]

[0617] 실시예 8: 화합물(1)과 오셀타미비르의 병용물에 대한 생체내 검정

[0618] 감염된 마우스를  $5 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub> A/PR/8/34를 사용한 인플루엔자 A 챌린지 24시간 전에 개시하여 자나미비르와 병용하여 비히클 또는 상승 용량 수준의 화합물(1) · 1/2H<sub>2</sub>O의 HCl 염의 형태 A(이하 실시예 8에 있어서 간단히 화합물(1))로 치료하였다. 인플루엔자 A 챌린지 및 화합물(1) 현탁액은 실시예 7에 상기 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 챌린지된 마우스는,  $5 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub> A/PR/8/34를 사용한 IN 챌린지 24시간 전에 0.3mg/kg, 1mg/kg 또는 3mg/kg의 자나미비르로, 그리고  $5 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub> A/PR/8/34를 사용한 챌린지로 -2시간 전에 개시하여 10일 동안 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 또는 1mg/kg의 화합물(1)로 IN(비강내)로 1회 치료하였다.

[0619] 결과는 하기 표 19A 및 19B에 요약되어 있다. 하기 표 18A에 나타난 바와 같이, 화합물(1) 및 자나미비르와의 병용 치료요법은 추가의 생존 이득을 제공하였다(표 19A). 효율 지수, 생존의 복합적 척도, 체중 감소 및 폐 기능(% 생존/ (8일에서의 % 체중 감소)\*(6일에서의 Penh))은 표 19B에 요약되어 있다.

[0620] 표 19A: 생존율: 화합물(1)과 자나미비르의 병용 치료요법

		화합물(1) (mg/kg, BID) 감염 2 시간 전 1 <sup>st</sup> 용량			
			0.1	0.3	1
자나미비르 (mg/kg, IN x 1), 감염 24 시간 전 1 <sup>st</sup> 용량	0	0	12.5	44.4	100
	0.3	37.5	0	100	100
	1	50	75	100	100
	3	62.5	100	100	100

[0621]

[0622] 표 19B: 효율 지수: 화합물(1)과 자나미비르의 병용 치료요법

		화합물(1) (mg/kg, BID) 감염 2 시간 전 1 <sup>st</sup> 용량			
			0.1	0.3	1
자나미비르 (mg/kg, IN x 1), 감염 24 시간 전 1 <sup>st</sup> 용량	0	--	--	0.59	2.32
	0.3	0.44	--	1.35	2.97
	1	0.73	1.00	1.61	2.31
	3	0.73	1.30	1.48	4.28

[0623]

[0624] 실시예 9: 마우스 인플루엔자 A 감염 모델에서 화합물(1)의 예방 및 감염 후 효능

[0625] 재료 및 방법

[0626] 동물: 암컷 18 내지 20g BALB/c 마우스를 항바이러스 실험을 위해 잭슨 래브라토리즈(Jackson Laboratories)(Bar Harbor, ME)로부터 구입하였다. 상기 동물들을 표준 설치류 먹이 및 수돗물에 임의대로 유지하였다. 이들을 사용 전 48시간 동안 격리시켰다.

[0627] 바이러스: 마우스-적용된 인플루엔자 A/California/04/2009(pndH1N1) 바이러스를 닥터 엘레나 고보르코바(Dr. Elena Govorkova)(St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN)로부터 입수하였다. 바이러스 스톱을 MDCK 세포에서 증폭시키고 이어 BALB/c 마우스에서 치사를 위해 적정하였다. 인플루엔자 A/Victoria/3/75 (H3N2) 바이러스는 American Type Culture Collection(Manassas, VA)으로부터 입수하였다. 상기 바이러스를 마우스에 7회 통과시켜 이를 마우스-적용시키고 이어서 MDCK 세포에서 1회 통과시켰다. 상기 바이러스 BALB/c 마우스에서 치사를 위해 추가로 적정하여 적절한 치사 챌린지 용량을 획득하였다. 인플루엔자 A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 바이러스는 질병 대책 센터(Atlanta, GA)의 닥터 잭키 카츠(Dr. Jackie Katz)로부터 입수하였다. 마우스를 치사량의 바이러스(5 MLD50, 5 PFU/마우스)에 노출시키고, 이전에 이 용량으로 6 내지 13일 사이에 사망을 초래하였으며 10일까지 90 내지 100% 사망률을 초래하였다.

[0628] 화합물: 오셀타미비르(Tamiflu<sup>®</sup>로서)는 지역 약국에서 입수하였다. 타미플루의 각각의 캡슐은 신체 내 기작에 따라 75mg의 활성 성분, 오셀타미비르 카복실레이트를 함유한다. 오셀타미비르의 용량은 이러한 측정을 근거로 하였다. 화합물(1) 반수화물의 HCl 염의 형태 A(이하 실시예 9에 있어서 간단히 화합물(1))로 이 연구를 하였으며 화합물(1)의 용량은 화합물(1) 반수화물의 HCl 염을 근거로 하였다. 화합물(1)과 오셀타미비르 둘 다는 마우스로 경구 위관영양법(p.o.) 투여를 위해 0.5% 메틸셀룰로스(Sigma, St. Louis, MO) 중에서 제조하였다.

[0629] 실험 디자인: 마우스를 케타민/크실라진(50/5mg/kg)의 복강내 주사에 의해 마취시키고, 동물들을 인플루엔자 바이러스의 90 $\mu$ l 현탁액으로 비강내 감염시켰다. 바이러스 챌린지는 대략 네 가지의 50% 마우스 치사 감염 용량이었다. 치료는, 나타낸 바와 같이 바이러스 챌린지 2시간 전 또는 챌린지 48시간 후 개시하여 10일 동안 1일 2회(12시간 간격으로) 제공되었다. 감염 평가를 위한 파라미터들은 생존, 평균 사망일, 체중 변화 및 폐 감염 파라미터들(출혈 스코어, 체중, 및 바이러스 역가)였다. 동물들은 개별적으로 격일로 감염 21일에 걸쳐 칭량하였다. 치료 기간의 처음 6일 동안 죽은 마우스는 인플루엔자 바이러스 감염 이외의 원인으로부터 죽은 것으로 간주되었으며 총 카운트로부터 제외시켰다.

[0630] 폐 감염 파라미터들을 평가하기 위해, 희생된 동물의 폐(초기에 그룹당 5마리 동물이 이러한 목적을 위해 구별하였다)를 적출하였다. 폐 출혈 스코어는 핑크색에서 자두색으로의 색상 변화를 육안으로 검사하여 평가하였다. 이것은 전체 폐의 어두운 색으로의 점진적 변화에 의해서 보다는 폐에서 국부적으로 발생한다. 출혈 스코어는 0(정상)에서 4(전체 폐가 자두색을 나타냄)에 이르고, 따라서 비파라미터적 척도(non-parametric measurement)이다. 폐를 칭량한 다음, -80 °C에서 동결시켰다. 이후, 해동된 폐를 1ml의 세포 배양 배지에서 균질화시키고, 상등액 유체를 원심분리하여 미립자 물질을 제거하고, 액체 샘플을 -80°C에서 재동결시켰다.

MDCK 세포의 96-웰 플레이트를 제조한 후에, 샘플을 해동시키고, 10-배 희석 증량으로 연속해서 희석시키고, 희석당 4 마이크로웰을 사용하여 플레이트(1)에서 종말점 희석법(endpoint dilution method)에 의해 적정하였다. 바이러스 역가는 폐 조직 그램당 log10 50% 세포 배양 감염 용량(log10 CCID50/g)으로서 계산하였다.

[0631] 통계적 분석: 다중 그룹 비교를 위한 카플란-마이어 플롯은 통계적 유의성을 결정하기 위한 만텔-콕스 로그-랭크 검정(Mantel-Cox log-rank test)에 의해 분석되었다. 이후, 쌍별 비교는 게한-브레슬로우-윌콕슨 검정(Gehan-Breslow-Wilcoxon test)에 의해 이루어졌다. 상대적 실험 유의성은 이루어진 처리 비교의 수를 근거로 본페로니 보정된 유의성 역치로 조정하였다. 평균 사망일 및 평균 폐 출혈 스코어 비교는 크루스칼-윌리스 검정(Kruskal-Wallis test)에 이어 Dunn의 다중 비교 검정(Dunn's multiple comparison test)으로 분석하였다. 평균 체중, 폐 무게, 및 log10 폐 바이러스 역가는 등분산 및 정규 분포를 추정하는 ANOVA에 의해 평가하였다. ANOVA 이후, 개별적인 처리 값은 터키-크래머 다중 비교 검정(key-Kramer multiple comparisons test)에 의해 비교하였다. 분석은 Prism® 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 이루어졌다.

[0632] 결과 및 논의

[0633] 화합물(1)의 예방적 용량 반응은 마우스 인플루엔자 A 모델에서 조사하였다. 비히클 또는 화합물(1)의 투약은 감염 2시간 전에 개시하고 10일 동안 1일 2회 계속하였다. 결과는 표 20 및 21에 요약되어 있다. 단독의 비히클을 투여받은 모든 마우스는 연구 9일까지 감염되었고, 이들의 체중(BW)이 평균 ~32% 감소되었다. 1, 3 또는 10mg/kg BID로 투여된 화합물(1)은 완전한 생존 및 BW 감소의 용량-의존적 감소를 제공하였다. 0.3mg/kg BID로 투여된 화합물(1)은 일부 생존 이득(2/8 마우스)을 제공하였지만 마우스는 상당한 BW 감소를 가졌다. 동일한 실험에서, 마우스에 임상적으로-동등한 사람 용량(AUC를 기준으로)인 10mg/kg BID로 오셀타미비르를 투여하였다. 모든 오셀타미비르-투여된 마우스는 1mg/kg BID로 화합물(1)을 투여받은 마우스와 유사한 체중 감소 프로파일과 함께 생존하였다.

[0634] 화합물(1)은 10일 동안 계속해서 BID 투약으로 감염 후 48시간째에 투여하는 경우, 인플루엔자 A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 바이러스로 챌린지된 이 모델에서 여전히 유효성을 제공하였다(표 22). 10mg/kg의 화합물(1)의 투약은 표 20에 나타난 바와 같이 완전한 예방을 제공하였다.

[0635] 표 20: BALB/c 마우스(예방)에서 인플루엔자 A/California/04/2009 (pndH1N1) 바이러스 감염에 대한 화합물(1) 및 오셀타미비르를 사용한 예방 효과

화합물 (mg/kg) <sup>a</sup>	생존자/ 총	MDD <sup>b</sup> ± SD	평균 폐 파라미터들 (6 일)		
			점수	체중(mg)	바이러스 역가 <sup>c</sup>
화합물 (1) (10 mg/kg)	10/10***	-	0.2 ± 0.4**	132 ± 20***	<2.6 <sup>d</sup> ***
화합물 (1) (3 mg/kg)	9/9***	-	0.0 ± 0.0***	123 ± 21***	3.1 ± 0.9***
화합물 (1) (1 mg/kg)	10/10***	-	0.6 ± 0.9 <sup>e</sup>	246 ± 21*	5.5 ± 1.2***
오셀타미비르 (10 mg/kg)	10/10***	-	1.0 ± 0.0 <sup>e</sup>	178 ± 28***	7.9 ± 0.2
위약	2/20	9.9 ± 1.3	3.4 ± 0.5	282 ± 26	7.9 ± 0.4

<sup>a</sup> 바이러스 노출 2시간 전에 개시하여 10일 동안 1일 2회 제공된 치료당 용량.  
<sup>b</sup> 21 일에 또는 21일 전에 죽은 마우스의 평균 사망 일.  
<sup>c</sup> Log10 CCID50/g.  
<sup>d</sup> 검출 한계 이하 (2.6 log10).  
<sup>e</sup> 매우 엄격한 Dunn 다중비교 시험에 의해 유의적이지 않지만 쌍방향 투 테일 만-휘트니 U-시험(pairwise two-tailed Mann-Whitney U-test)에 의해 위약으로부터 유의적이었다(P<0.01). \* P<0.05, \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001, 위약 대비.

[0636]

[0637] 표 21: BALB/c 마우스(예방)에서 인플루엔자 A/Victoria/3/75 (H3N2) 바이러스 감염에 대한 화합물(1) 및 오셀타미비르의 효과

화합물 (mg/kg) <sup>a</sup>	생존자/ 총	MDD <sup>b</sup> ± SD	평균 폐 파라미터들(6 일)		
			점수	체중(mg)	바이러스 역가 <sup>c</sup>
화합물 (1) (10 mg/kg)	10/10***	-	0.1 ± 0.2 <sup>d</sup>	164 ± 11**	6.1 ± 0.5***
화합물 (1) (3 mg/kg)	10/10***	-	3.3 ± 0.6 <sup>e</sup>	260 ± 25	7.2 ± 0.2
화합물 (1) (1 mg/kg)	4/10	9.8 ± 1.9	3.2 ± 0.3 <sup>e</sup>	274 ± 49	7.3 ± 0.3
오셀타미비르 (10 mg/kg)	9/10***	7.0	1.7 ± 1.1	218 ± 24	7.0 ± 0.3**
위약	3/20	9.8 ± 2.1	2.2 ± 0.6	264 ± 54	7.8 ± 0.4
<sup>a</sup> 바이러스 노출 2 시간 전에 개시하여 10 일 동안 1 일 2 회 제공된 치료당 용량. <sup>b</sup> 21 일에 또는 21 일 전에 죽은 마우스의 평균 사망 일. <sup>c</sup> Log10 CCID50/g. <sup>d</sup> 매우 엄격한 던 다중비교 시험에 의해 유의적이지 않지만 쌍방식 양방향 맨-휘트니 유-검정에 의해 위약으로부터 유의적 (P<0.01) <sup>e</sup> 각주 "d"와 동일하지만, P<0.05 수준에서 위약으로부터 유의적. ** P<0.01, *** P<0.001, 위약 대비.					

[0638]

[0639]

표 22: BALB/c 마우스에서 인플루엔자 A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 바이러스 감염에 대한 화합물(1) 및 오셀타미비르를 사용한 치료(+48h) 효과

화합물 (mg/kg) <sup>a</sup>	생존자/ 총	MDD <sup>b</sup> ± SD	평균 폐 파라미터들 (6 일)	
			체중(mg)	바이러스 역가 <sup>c</sup>
화합물 (1) (10 mg/kg)	10/10	>21	0.15 ± 0.02	3.75 ± 0.94
오셀타미비르 (10 mg/kg)	0/10	9.5 ± 1.2	0.17 ± 0.02	5.22 ± 0.38
위약	0/20	9.9 ± 0.8	0.16 ± 0.02	4.65 ± 1.23
<sup>a</sup> 바이러스 노출 2 시간 전에 개시하여 10 일 동안 1 일 2 회 제공된 치료당 용량. <sup>b</sup> 21 일에 또는 21 일 전에 죽은 마우스의 평균 사망 일. <sup>c</sup> Log10 CCID50/g.				

[0640]

[0641]

실시예 10: 인플루엔자 균주의 수명에 대한 화합물(1)의 시험관내 효능

[0642]

세포 및 바이러스. 마딘-다비 개 신장(MDCK) 세포는 American Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA)으로부터 원래대로 입수하고, 감염 검정에 사용하기 전에 표준 실험실 기술을 사용하여 통과하였다. 세포를 10% 소 태아 혈청(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 2mM L-글루타민, 10mM HEPES, 100U/mL 페니실린 및 100ug/mL 스트렙토마이신(Invitrogen)으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지(DMEM; Invitrogen, Carlsbad, CA) 중에서 37°C에서 유지시켰다. 인플루엔자 바이러스는 ATCC, 질병 통제 및 예방 센터(Centers for Disease Control and Prevention)(CDC; Atlanta, GA)의 인플루엔자 부서의 바이러스 감시 및 진단 분과 또는 인플루엔자 시약 지원, 인플루엔자 분과, 인플루엔자 감시, 역학 및 통제를 위한 WHO 협력 센터, CDC로부터 입수하였다. 바이러스 스톱을 생성시키기 위해, MDCK 세포를 2mM L-글루타민, 10mM HEPES, 100U/mL 페니실린, 100ug/mL 스트렙토마이신 및 1μg/mL 톨릴설펜 페닐알라닐 클로로메틸 케톤(TPCK)-처리된 트립신(USB Corp.; Santa Clara, CA)으로 보충된 DMEM 중에서 낮은 감염 다중도(MOI: multiplicity of infection)로 감염시켰다. 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>로 48시간 동안 항온처리하고, 이 후 상등액을 Beckman GS-6R 원심분리기를 사용하여 900 x g에서 10분 동안 원심분리함에 의해 수확하였다. 바이러스 스톱을 분취하고 -80°C에서 동결시켰다.

- [0643] **화합물.** 화합물(1)의 유리 염기 또는 HCl 염(예를 들면, 화합물(1)의 무정형 HCl 염, 화합물(1) 반수화물의 HCl 염의 형태 A, 무정형 유리 염기 화합물(1)) (이하 실시예 10에 있어서 간단히 화합물(1))을 100% 디메틸 설펍사이드(DMSO) 중에서 용해시켜 10mM의 농도의 용액을 제조하였다.
- [0644] **항바이러스 활성.** 화합물(1) 및 아만타딘의 항바이러스 활성은 CellTiter-Glo(Promega; Madison, WI)을 사용하여 ATP 수준에 의해 측정된 MDCK 세포에서 평가하였다. MDCK 세포를 50  $\mu$ l VGM 중에서 웰당  $2 \times 10^4$  세포의 밀도로 블랙의 투명한 바닥의 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 포화 습도로 항온 처리하여 세포를 접착시켜 단층을 형성시켰다. 5시간 후에 40 $\mu$ l의 배지를 제거하고, 15 $\mu$ l의 바이러스를 0.005의 MOI에서 첨가하였다. 화합물을 10점의 25 $\mu$ l로서 첨가하고, 보충물(0.5%의 최종 DMSO 농도)을 갖는 DMEM 중에서 3배 희석시켰다. 내부 대조군은 세포만을 함유하는 웰과 바이러스로 감염된 미처리 세포로 이루어져 이루어졌다. 72시간 항온처리 후에, 20 $\mu$ l의 CellTiter-Glo를 각각의 웰에 첨가하고 실온에서 10분 동안 항온처리하였다. EnVision Multilabel 판독기(PerkinElmer; Waltham, MA)를 사용하여 발광을 측정하였다. EC<sub>50</sub> 값(비감염된 대조군의 50% 세포 생존율을 보장하는 화합물의 농도)은 레벤버그 마르카르트 알고리즘(Levenbuurg Marquardt algorithm)(Condoseo software; Genedata, Basel, Switzerland)을 사용하는 4-파라미터 곡선 피팅 방법을 사용하여 화합물 용량 대 반응 데이터를 피팅함에 의해 계산하였다. hpaiH5N1의 시험관내 시험은 BSL-3 방지 하에 서던 리서치 인스티튜트(Southern Research Institute)에서 수행하였다.
- [0645] 아래 표 23에 나타낸 바와 같이, 화합물(1)은, 1934 내지 2009의 1N1 및 H3N2 참조 균주 뿐만 아니라 범유행 2009 H1N1 균주 A/California/07/2009, A/Texas/48/2009, 및 고병원성 조류 H5N1 균주 A/VN/1203/2004를 포함하는 시험된 모든 인플루엔자 A 균주에 대한 강력한 활성을 나타냈다. 화합물(1)은 아만타딘 및 뉴라미니다제 억제제에 내성이 있는 것을 포함하여 모든 균주에 대해 동등하게 효과적이었다. 인플루엔자 B 바이러스에 대한 제한된 활성을 나타냈다.

[0646] 표 23: 인플루엔자 균주의 패널에 대한 화합물(1)의 효능

인플루엔자 균주	인플루엔자 바이러스 균주	서브타입	세포 보호 검정 <sup>e</sup> EC <sub>50</sub> ± SD
			화합물(1) (nM)
A/WS/33 <sup>a</sup>	A	H1N1	3.2 ± 4.3
A/NWS/33 <sup>a</sup>	A	H1N1	0.73 ± 0.10
A/Puerto Rico/8/34 <sup>a</sup>	A	H1N1	3.2 ± 1.8
A/Weiss/43 <sup>a</sup>	A	H1N1	0.31 ± 0.23
A/FM/1/47	A	H1N1	0.57 ± 0.036
A/Mal/302/54	A	H1N1	0.57 ± 0.055
A/Denver/1/57	A	H1N1	0.42 ± 0.19
A/Chelyabinsk/1/2006	A	H1N1	0.70 ± 0.49
A/Florida/3/2006	A	H1N1	0.92 ± 1.5
A/Fukushima/141/2006	A	H1N1	0.18 ± 0.20
A/Georgia/17/2006	A	H1N1	0.13 ± 0.048
A/Georgia/20/2006 <sup>b</sup>	A	H1N1	2.6 ± 3.8
A/Missouri/3/2006	A	H1N1	0.21 ± 0.060
A/St. Petersburg/8/2006 <sup>a</sup>	A	H1N1	0.88 ± 0.69
A/Virginia/01/2006 <sup>a</sup>	A	H1N1	0.42 ± 0.24
A/Cambodia/0371/2007 <sup>a*</sup>	A	H1N1	0.61 ± 0.33
A/South Dakota/6/2007	A	H1N1	0.31 ± 0.25
A/California/07/2009 NYMC X-179A <sup>a</sup>	A	H1N1	2.7 ± 1.8
A/Aichi/2/68	A	H3N2	1.4 ± 1.1
A/Hong Kong/8/68	A	H3N2	0.60 ± 0.11
A/Port Chalmers/1/73 <sup>a</sup>	A	H3N2	0.54 ± 0.11
A/Victoria/3/75	A	H3N2	1.3 ± 0.63
A/Wisconsin/67/2005 <sup>a</sup>	A	H3N2	1.8 ± 0.24
A/Hawaii/2/2006	A	H3N2	1.4 ± 0.91
A/Nebraska/1/2006 <sup>a*</sup>	A	H3N2	2.1 ± 1.3
A/Texas/12/2007 <sup>a*c</sup>	A	H3N2	0.65 ± 0.22
A/Uruguay/716/2007 <sup>a</sup>	A	H3N2	3.5 ± 5.1
A/New Jersey/8/76	B	H1N1	0.20 ± 0.096
A/California/07/2009 <sup>a</sup>	C	H1N1	1.8 ± 1.6
A/Mexico/4108/2009 <sup>a</sup>	C	H1N1	2.7 ± 1.8
A/New York/18/2009 <sup>a*</sup>	C	H1N1	0.59 ± 0.40
A/Texas/48/2009 <sup>b</sup>	C	H1N1	2.8 ± 3.2
A/Virginia/ATCC2/2009	C	H1N1	1.9 ± 3.0
A/Virginia/ATCC3/2009	C	H1N1	1.9 ± 3.2
A/Swine/Iowa/15/30	C	H1N1	0.65 ± 0.082
A/Swine/1976/31	C	H1N1	0.47 ± 0.11
A/Equine/2/Miami/63	C	H3N8	0.50 ± 0.065
A/Viet Nam/1203/2004 <sup>a</sup>	K	H5N1	<1.5 ± ND
B/Lee/40			>10 ± ND
B/Russia/69			>10 ± ND

<sup>a</sup>: 아만타딘 내성: M2 31N 돌연변이.  
<sup>b</sup>: 오셀타미비르 카복실레이트 내성: NA 275Y 돌연변이.  
<sup>c</sup>: 오셀타미비르 카복실레이트 내성: NA 119V 돌연변이.  
<sup>\*</sup>: 외부 검증된 표현형 내성, 서열 데이터 사용불가능.

[0647]

[0648] 실시예 11: 화합물(1) 및 오셀타미비르, 자나미비르 또는 파비피라비르와의 시험관내 병용 실험

[0649]

100% 디메틸 설펍사이드(DMSO) 중의 화합물(1)(실시예 10에서와 유사하게 화합물(1)의 유리 염기 또는 HCl 염)의 용액은 뉴라미니다제 억제제 오셀타미비르 카복실레이트 및 자나미비르, 또는 폴리머라제 억제제 T-705와의 병용 실험에서 0.01의 MOI에서 A/Puerto Rico/8/34로 감염된, 3일 MDCK 세포 CPE-기반 검정으로 시험하였다. 오셀타미비르 카복실레이트 및 T-705를 100% 디메틸 설펍사이드(DMSO) 중에 용해시켰고; 자나미비르를 둘베코 변형 이글 배지(DMEM) 중에서 10mM의 농도로 용해시켰고 -20℃에서 저장하였다. 상기 연구는 블리스 독립 방법(Bliss independence method)(Macsynergy)(예를 들면, Prichard, M.N. and C. Shipman, Jr., *Antiviral Res.*, 1990. **14**(4-5): p. 181-205) 또는 뢰베 상가 작용/메디안-이펙트 방법(Loewe additivity/Median-effect method)(예를 들면, Chou, T.C. and P. Talalay, *Adv Enzyme Regul*, 1984. **22**: p. 27-55)을 사용하였다. 블리스 독립 방법은 체크보드 방식으로 억제제의 상이한 농도 조합 시험을 포함하고, 뢰베 독립적 방법은 고정 비의 상이한 희석에서 억제제의 고정 비 조합 시험을 포함한다. 실험은 또한 화합물(1)과 대조군으로 그 자체의 병용물을 사용하여 수행하고 상가를 확인하였다. 세포 생존율은 CellTiter-Glo를 사용하여 측정되었다.



[0650] 블리스 독립 방법은 오셀타미비르 카복실레이트 및 자나미비르에 대해 각각 312 및 268의 상승 작용 용량을 유도하였고; 317의 상승 작용 용량은 플라비피라비르에 대해 획득되었다. 100 초과와 상승 작용 용량은 일반적으로 강한 상승 작용으로 간주되고 50 내지 100 사이의 용량은 적절한 상승 작용으로 간주된다. 퇴배 상가 작용 방법은 오셀타미비르, 자나미비르 및 T-705 각각에 대한 50% 효과 수준에서 0.58, 0.64 및 0.89의 C.I.(병용 지수: combination index) 값을 생성하였다. 0.8 미만의 C.I. 값은 강한 상승 작용으로 간주되고 0.8 내지 1.0 사이의 값은 상가 작용 내지 약한 공동 상승 작용으로 간주된다. 표 24에 나타난 바와 같이 이들 데이터는 함께 화합물(1)이 시험된 뉴라미니다제 억제제 및 폴리머라제 억제제와 공동 상승작용함을 시사한다.

[0651] 표 24: 시험관내 상승 작용 및 길항작용 실험의 요약.

퇴배 상가 작용	병용 지수			결과
	ED <sub>50</sub>	ED <sub>75</sub>	ED <sub>90</sub>	
화합물 (1) + 오셀타미비르	0.60, 0.56	0.57, 0.56	0.59, 0.58	강한 상승 작용
화합물 (1) + 자나미비르	0.68, 0.61	0.67, 0.66	0.71, 0.77	강한 상승 작용
화합물 (1) + 파비피라비르	0.83, 0.96	0.76, 1.0	0.71, 1.1	상가 작용 내지 약한 상승 작용
블리스 독립성	상승 작용 용량, 95% 신뢰도			결과
화합물 (1) + 오셀타미비르	312			강한 상승 작용
화합물 (1) + 자나미비르	268			강한 상승 작용
화합물 (1) + 파비피라비르	317			강한 상승 작용

ED<sub>50</sub>, ED<sub>75</sub>, ED<sub>90</sub>: 각각 세포들 중 50%, 75%, 또는 90%가 보호되는 화합물 농도;

병용 지수는 ED<sub>50</sub>, ED<sub>75</sub> 및 ED<sub>90</sub>의 효과 수준에서 계산되었다

[0652]

[0653] 실시예 12: 마우스 인플루엔자 A 감염 모델에서의 효능

[0654] 화합물(1)(화합물(1) 반수화물(화합물(1)의 HCl 염의 무정형 또는 형태 A(이하 본 실시예에서 간단히 화합물(1))의 예방적 용량 반응은 마우스 인플루엔자 A 모델에서 조사하였다. 비히클 또는 화합물(1)의 투약은 감염 2 시간 전에 개시하고 10일 동안 1일 2회 계속하였다. 단독의 비히클을 투여받은 모든 마우스는 연구 9일까지 감염되었고 이들의 체중(BW)이 평균 ~32%로 감소되었다. 1, 3 또는 10mg/kg BID로 투여된 화합물(1)은 완전한 생존 및 BW 감소의 용량-의존적 감소를 제공하였다. 0.3mg/kg BID로 투여된 화합물(1)은 일부 생존 이득(2/8 마우스)을 제공하였지만 마우스는 상당한 BW 감소를 가졌다. 동일한 실험에서, 마우스에 임상적으로-동등한 사람 용량(AUC를 기준으로)인 10mg/kg BID로 오셀타미비르를 투여하였다. 모든 오셀타미비르-투여된 마우스는 1mg/kg BID로 화합물(1)을 투여받은 마우스와 유사한 체중 감소 프로파일과 함께 생존하였다.

[0655] 화합물(1)의 투여가 지연될 수 있고 여전히 상기 모델에서 효과를 제공하는 정도는 마우스에 인플루엔자 A 바이러스를 켈린지하고 감염 후 24, 48, 72, 96 또는 120시간째에 개시하는 비히클, 오셀타미비르 또는 화합물(1)을 투여하고 10일 동안 BID로 계속 투여함에 의해 조사하였다(표 25). 모든 비히클 대조군은 연구 8일 또는 9일까지 질환에 걸렸다. 1, 3 또는 10mg/kg BID로 투여된 화합물(1)은 투약이 감염 후 72시간까지 개시되는 경우 비히클 대조군과 비교하여 사망으로부터 완전한 보호 및 감소된 BW 감소를 제공하였다. 10mg/kg BID로 오셀타미비르의 투약은 단지 투약이 감염 후 24시간 이하에서 개시되는 경우 완전한 보호를 제공하였다. 화합물의 투여 개시가 추가로 지연되는 경우, 3 또는 10mg/kg BID에서의 화합물(1)은 감염 후 96시간째에 완전한 생존을 제공하였고 투약 개시가 감염 후 120시간 지연되는 경우 부분적 보호를 제공하였다.

[0656] 페 바이러스 역가를 감소시키기 위한 화합물(1)의 효과를 조사하였다. 마우스에 인플루엔자 A를 감염시키고 24 시간 후에 비히클, 오셀타미비르(10mg/kg BID) 또는 화합물(1)(3, 10, 30mg/kg BID)을 6일째에 폐 수거 및 바이러스 부하량의 결정 때까지 투여하였다(표 26). 모든 화합물(1)-투여된 그룹은 오셀타미비르- 및 비히클-투여된 동물과 비교하여 페 바이러스 역가에 있어서 상당한 통계학적으로 유의적인 감소를 나타냈다.

[0657] PK/PD 모델을 확립하기 위해, 마우스는 24시간 동안 인플루엔자 바이러스로 감염시킨 다음, 추가로 24시간 동안 화합물(1)을 투여하였다. 용량은 단일 용량으로 분획화하고 2회 또는 4회 용량을 각각 12시간 또는 6시간마다 투여하였다. 폐 및 혈장을 수거하여 페 바이러스 부하량 및 화합물(1) 농도를 결정하였다. 이들 투약 용법(q6h, q12h 및 q24h)으로부터 개별 폐 역가 데이터를 개별 C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> 또는 AUC 값(데이터는 나타내지 않음)에 대해 플롯팅하였다. 폐 역가 감소와 C<sub>min</sub> 간에는 명백한 상호관련성이 있었지만, C<sub>max</sub>와는 거의 상호관련성이 없고 AUC와는 약간의 상호관련성이 있었다. 혈장에서 측정된 화합물(1) 농도가 측정된 폐 역가에 대해 플롯팅되는 경우 C<sub>min</sub>과 강한 상호관련성이 있었다. 폐 역가에서 최대 절반 감소(2-3 log)는 혈청-전환된 EC<sub>99</sub>(100ng/ml) 근처에서 발생한다. 유사한 상호관련성은 폐 역가와 폐에서 측정된 화합물(1) 농도 간에서 발견되었다(데이터

는 나타내지 않음).

[0658] 표 25: 인플루엔자 A의 마우스 모델에서 생존율 및 체중 감소율의 요약.

감염에 대한 치료 개시 시간 (h)	화합물 (1) 용량 (mg/kg; BID)	오셀타미비르 용량 (mg/kg; BID)	생존율	연구 8 일째에 체중 감소율
-2 <sup>a</sup>	10		100	-2.8
	3		100	-8.7
	1		100	-16.8
	0.3		25	-30.4
	0.1		0	-31.9
		10	100	-19.1
	0		0	-32.2
+24 <sup>a</sup>	10		100	-6.2
	3		100	-14.2
	1		100	-23.4
		10	100	-28.9
	0		0	-33.8
+48 <sup>a</sup>	10		100	-7.1
	3		100	-10.9
	1		100	-22.5
		10	80	-31.1
	0		0	-34.4
+72 <sup>a</sup>	10		100	-17.4
	3		100	-23.2
	1		100	-29.4
		10	0	-31.3
	0		0	-36.1
+96 <sup>b</sup>	10		100	-25.5
	3		100	-27.3
		10	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>
	0		0	-34.6
+120 <sup>b</sup>	10		37.5	-34.4
	3		12.5	-32.6
		10	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>
	0		0	-34.6

<sup>a</sup>데이타는 독립적 실험으로부터 기원한다.

<sup>b</sup>데이타는 동일한 실험으로부터 기원한다

<sup>c</sup>ND, 측정되지 않음

[0659]

[0660] 표 26: 인플루엔자 A의 마우스 모델에서 폐 바이러스 역가와 Log<sub>10</sub> 감소의 요약

치료 <sup>a</sup>	연구 1		연구 2	
	폐 바이러스 역가 (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> ) <sup>b</sup>	비히클 대비 Log <sub>10</sub> 감소	폐 바이러스 역가 (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> ) <sup>b</sup>	비히클 대비 Log <sub>10</sub> 감소
10 mg/kg BID 비히클	6.20		6.28	
10 mg/kg BID 오셀타미비르	6.05	-0.15		
30 mg/kg BID 화합물 (1)	3.95	-2.25***	4.53***	-1.75
10 mg/kg BID 화합물 (1)			5.20***	-1.08
3 mg/kg BID 화합물 (1)			5.24***	-1.04

<sup>a</sup> 동물 치료는 감염 후 24 시간째에 개시하고 5 일동안 계속하였다.

<sup>b</sup> 폐 바이러스 역가는 연구 6 일째에 결정하였다.

<sup>c</sup> ND, 측정되지 않음.

본페로니 사후 검정과 함께 이원 분산분석, \*\*\*P<0.001.

[0661]

[0662] 실시예 13: 개발 단계 임상 인플루엔자 챌린지

[0663]

생존 약독화된 인플루엔자 챌린지 모델을 사전에 사용하여 사람의 자연 감염에서 인플루엔자 항바이러스 효과를 예측하였다(참조: Calfee, D.Pi5 Peng, A.Wi5 Hussey, E.K., Lobo, M. & Hayden F.G. Safety and efficacy of once daily intranasal zanamivir in preventing experimental human influenza A infection. *Antivir Ther.* 4, 143-149 (1999); Hayden, F.G. et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. *JAMA* 282, 1240-1246 (1999)). 생존 인플루엔자 A/위스콘신/67/2005(H3N2) 챌

린지 중 바이러스가 접종된 건강한 지원자에서 화합물(1) 반수화물(이하 본 실시예에서 간단히 화합물(1))의 HCl 염의 형태 A의 무작위 이중 맹검 위약-대조 단일 센터 연구를 수행하였다. 대상체는 위약(N=33)의 1일 5회 투여 또는 1일 1회(QD) 화합물(1)(순수 화합물(1)로 이루어진 캡슐 형태)를 투여받았다: 100mg(N=16), 400mg(N=19), 또는 1일째에 900mg 이어서 2 내지 5일째에 600mg(N=20), 또는 1일째에 1200mg에 이어서 2 내지 5일째에 600mg(N=18). 대상체는 1일 3회 비강 면봉 처리를 진행하고, 1일 내지 7일로부터 임상적 증상에 대한 1일 3회 스코어 카드를 유지하고 8일째에 시설로부터 버리고 대략 28일째에 후속적 안정성을 유지하였다. 비강 면봉 처리물은 세포 배양(1차 분석)에서 인플루엔자 바이러스에 대해 검정하고 qRT-PCR(2차 분석)에 의해 분석하였다.

[0664] 효능 검정은 연구 약물(화합물(1) 또는 위약)의 적어도 1회 용량을 투여받고 이의 바이러스 농도가 접종 후 48 시간 이내에 임의의 시점에 TCID<sub>50</sub> 세포 배양 검정을 위한 정량의 하한치 이상이거나 이의 적혈구응집반응 억제 역가가 접종 후 기간(N=74)에서 기저선(1일)으로부터 4배 이상 상승시키는 모든 무작위화된 대상체로서 정의되는 완전 분석(FA) 세트에 대해 수행하였다. 안정성 세트는 0일째에 인플루엔자가 접종되고 위약 또는 화합물(1)(N=104)의 적어도 1회 용량을 투여받은 모든 대상체를 포함했다.

[0665] 효능 평가

[0666] 본 연구에서 1차 측정은 FA 세트에서 세포 배양 검정에서 TCID<sub>50</sub>에 의한 측정시 연구 1일(약물 투여의 첫 번째 일) 내지 7일 간의 바이러스 shedding의 AUC에서 용량 반응 경향을 입증하는 것이다. 통계학적으로 유의적인 용량 반응 경향은 비강 면봉 처리에서 중간 AUC 바이러스 shedding(P=0.036, Jonckheere-Terpstra 경향 검정)에서 관찰되었다. 또한, 쌍별 비교는 중간 AUC 바이러스 shedding, shedding의 중간 지속기간 및 피크 바이러스 shedding의 평균 정도에 대한 풀링된 위약 그룹과 각각의 화합물(1) 용량 그룹 간에 수행하였다(표 27). AUC 바이러스 shedding에서 통계학적으로 유의적인 감소는 1200/600mg 용량 그룹에 대해 관찰되었고(P=0.010, Wilcoxon 랭크-섬 시험(rank-sum test)), 피크 shedding에서 유의적 감소가 1200/600mg 용량 그룹(도 1), 400mg 용량 그룹 및 풀링된 화합물(1) 용량 그룹에 대해 관찰되었다. 추가의 FA 그룹 분석을 수행하였다(데이터는 나타내지 않음).

[0667] 비강 인플루엔자 shedding은 또한, qRT-PCR로 정량하고 결과는 세포 배양물과 함께 관찰된 것들과 유사하였다. 사전-접종 기저선으로부터 항-인플루엔자 역가에서 4배 이상의 증가에 의해 정의된 바와 같이, 화합물(1) 용량 그룹과 위약 간의 혈청전환율에는 어떠한 차이가 없었고, 이는 인플루엔자 접종 24시간 후 투여된 화합물(1)이 인플루엔자 감염의 획득율에 영향을 미치지 않고 감염에 대한 후속적 체액성 면역 반응을 제거하지 못했음을 시사한다(표 28A).

[0668] 대상체는 1일 하루 3회 임상적 증상을 기록하였다. 1일 내지 7일로부터 임상적 및 인플루엔자 유사 증상 스코어의 AUC를 계산하였다. 위약과 비교하여, 화합물(1)의 1200/600mg 용량 그룹은 복합 임상적 증상의 중간 지속기간(P=0.001), 인플루엔자 유사 증상의 중간 AUC(P=0.040), 및 인플루엔자 유사 증상의 중간 지속기간(P<0.001)에서 통계학적으로 유의적인 감소를 나타냈다(표 28B).

[0669] 표 28A: 중간 AUC 바이러스 셰딩, 셰딩의 중간 지속기간, 및 피크 바이러스 셰딩의 평균 크기

종말점 [단위]		풀링된 위약 (N=22)	화합물 (1)				
			100 mg (N=12)	400 mg (N=12)	900/600 mg (N=14)	1200/600 mg (N=14)	풀링된 (N=52)
조직 배양에 의한 바이러스 셰딩 <sup>a</sup>	AUC, 중간 (범위)	5.85	1.25	0.70	3.20	0.35	0.65
	[log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> mL*Day]	(0.0, 17.1)	(0.0, 16.1)	(0.0, 18.0)	(0.0, 16.1)	(0.0, 8.4)	(0.0, 18.0)
	P 값 <sup>b</sup>	NA	0.269	0.206	0.723	<b>0.010</b>	0.057
	지속기간, 중간	2.38	0.96	1.60	2.71	0.00	0.71
	(95%CI)[Day]	(0.03, 4.63)	(0.00, 3.39)	(0.00, NA)	(0.00, 4.68)	(0.00, 1.33)	(0.00, 2.43)
	P 값 <sup>d</sup>	NA	0.331	0.831	0.893	0.169	0.487
	피크, 평균(SD)	3.13	2.09	1.73	2.68	1.00	1.87
	[log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /mL]	(1.878)	(2.209)	(1.976)	(2.201)	(1.365)	(2.002)
qRT-PCR 에 의한 바이러스 셰딩 <sup>c</sup>	AUC, 중간(범위)	18.40	6.05	4.90	10.65	0.45	3.45
	[log <sub>10</sub> copies/mL*Day ]	(0.0, 42.1)	(0.0, 41.9)	(0.0, 36.9)	(0.0, 37.1)	(0.0, 24.7)	(0.0, 41.9)
	P 값 <sup>b</sup>	NA	0.218	0.306	0.821	<b>0.014</b>	0.075
	지속기간, 중간	2.91	0.96	1.36	2.39	0.00	0.71
	(95%CI)[Day]	(0.03, 5.35)	(0.00, 3.39)	(0.00, NA)	(0.00, 5.01)	(0.00, 0.66)	(0.00, 2.394)
	P 값 <sup>d</sup>	NA	0.318	0.753	0.602	0.084	0.238
	피크, 평균(SD)	5.36	4.36	3.90	5.08	2.37	3.91
	[log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /mL]	(3.108)	(3.379)	(3.514)	(3.097)	(2.861)	(3.276)
혈청 반응 <sup>f</sup>	P 값 <sup>c</sup>	NA	0.380	0.202	0.794	<b>0.007</b>	0.081
	혈청-전환,	21/32	11/16	9/19	13/19	12/18	45/72
	n/N (%)	(66%)	(69%)	(47%)	(68%)	(67%)	(63%)
	P 값	NA	>0.999	0.247	>0.999	>0.999	0.828

AUC: 값 대 시간 곡선하 면적; CI: 신뢰 구간; NA: 적용될 수 없음; qRT-PCR: 중량적 역전사

효소 폴리머라제 연쇄 반응; SD: 표준 편차; TCID<sub>50</sub>: 50% 조직 배양 감염 용량.

주지사항: 통계학적으로 유의적인 P 값 (P<0.05)은 굵은 폰트로 나타낸다.

<sup>a</sup> Jonckheere-Terpstra 경향 검정으로부터 AUC의 용량 반응 경향에 대해 P=0.036.

<sup>b</sup> Wilcoxon 랭크-섬 검정으로부터 계산된 P 값.

<sup>c</sup> ANOVA로부터 계산된 P 값.

<sup>d</sup> 로그-랭크 검정으로부터 계산된 P 값.

<sup>e</sup> Jonckherre-Terpstra 경향 검정으로부터 AUC의 용량 반응 경향에 대해 P = 0.031.

<sup>f</sup> 기준선과 비교하여 후속적 방문시 항-인플루엔자 항체 역가에서 ≥ 4 배 증가로서 정의되는

혈청-전환. P 값은 피셔 정확도 검정(Fisher's Exact Test)을 사용하여 계산하였다.

[0670]

[0671] 표 28B: 복합 임상 증상 및 인플루엔자 유사 증상의 중간 AUC, 중앙 지속시간, 및 피크의 평균 크기

종말점 [단위]		플링된 위약 (N=22)	화합물 (1)				
			100 mg (N=12)	400 mg (N=12)	900/600 mg (N=14)	1200/600 mg (N=14)	플링된 (N=52)
복합 임상 증상	AUC, 중간(범위)	4.85	1.85	4.70	1.75	1.95	2.15
	[Grade*Day]	(0.0, 23.5)	(0.0, 25.3)	(0.0, 16.0)	(0.0, 32.3)	(0.0, 5.5)	(0.0, 32.3)
	P 값 <sup>b</sup>	NA	0.422	0.694	0.595	0.83	0.211
	지속시간, 중간 (95%CI)[Day]	3.69	3.21	3.34	2.69	1.88	2.34
		(2.04, 4.73)	(0.03, 5.43)	(1.28, 4.63)	(0.00, 4.61)	(0.00, 2.24)	(1.87, 3.06)
	P 값 <sup>d</sup>	NA	0.946	0.994	0.686	<b>0.001</b>	0.355
	피크, 평균(SD)	3.91	3.17	2.83	3.71	1.50	2.79
	[Grade]	(3.637)	(3.881)	(2.167)	(4.232)	(1.286)	(3.158)
인플루 엔자 유사 증상	AUC, 중간(범위)	4.05	1.85	3.80	1.75	1.75	2.05
	[Grade*Day]	(0.0, 17.7)	(0.0, 21.3)	(0.0, 14.0)	(0.0, 28.6)	(0.0, 4.4)	(0.0, 28.6)
	P 값 <sup>b</sup>	NA	0.363	0.617	0.595	<b>0.040</b>	0.149
	지속시간, 중간 (95%CI)[Day]	3.69	3.21	3.34	2.69	1.88	2.34
		(2.04, 4.73)	(0.00, 5.40)	(1.28, 4.63)	(0.00, 4.61)	(0.00, 2.24)	(1.87, 3.00)
	P 값 <sup>d</sup>	NA	0.957	0.994	0.653	<b>&lt;0.001</b>	0.342
	피크, 평균(SD)	3.41	2.75	2.42	3.21	1.36	2.42
	[Grade]	(3.003)	(3.361)	(1.832)	(3.534)	(1.216)	(2.689)
	P 값 <sup>c</sup>	NA	0.511	0.323	0.838	<b>0.034</b>	0.168

AUC: 값 대 시간 곡선하 면적; CI: 신뢰 구간; NA: 적용될 수 없음.

주지사항: 통계학적으로 유의적인 P 값 ( $P < 0.05$ )은 굵은 폰트로 나타낸다.

<sup>b</sup> Wilcoxon 랭크-섬 검정으로부터 계산된 P 값.

<sup>c</sup> ANOVA로부터 계산된 P 값.

<sup>d</sup> 로그-랭크 검정으로부터 계산된 P 값.

[0672]

[0673]

안정성 평가

[0674]

화합물(1)은 매우 내약성(tolerated)이 있고 화합물(1)- 관련 역효과(AE)로 인한 중단은 없고 어떠한 중증의 역효과가 없다. 임의의 치료 그룹에서  $\geq 10\%$ 의 대상체에 존재하는 역효과 목록이 제공된다(표 29). 인플루엔자 유사 질병은 가장 흔하게 보호된 역효과이고 위약 및 화합물(1) 그룹에서 대략적으로 동등한 비율의 대상체에 의해 보고되었다. 화합물(1) 그룹과 위약 복용자 간에 발생빈도에서  $\geq 10\%$  차이로 발생하는 역효과는 다음과 같다: 감소된 혈중 인 수준(18.1%, 화합물(1); 0%, 위약), 콧물(화합물(1), 4.2%; 18.8%, 위약), 및 코막힘(1.4%, 화합물(1); 15.6% 위약). 또한, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)에서의 상승은 위약 및 화합물(1) 둘 다의 복용자에서 관찰되었다. 간 기능 이상 및 혈청 인은 10일 동안 1600mg까지의 단일 용량에서 및 1일 800mg까지의 다중 용량에서 화합물(1)의 제1 사람 용량 상승 연구에서 관찰되지 않았고; ALT에서의 상승 및 혈청 포스페이트에서 감소 둘 다는 이전에 상부 호흡 바이러스 감염과 함께 보고되었다.

[0675] 표 29: 임의의 치료 그룹에서  $\geq 10\%$ 의 대상체에서 발생하는 역효과의 목록

우선되는 항목	폴링된 위약	화합물 (1)				
		100 mg	400 mg	900/600mg <sup>a</sup>	1200/600mg <sup>b</sup>	폴링된
		N=32 n(%)	N=16 n(%)	N=19 n(%)	N=18 n(%)	N=72 n(%)
인플루엔자 유사 질병 <sup>c</sup>	12 (37.5)	8 (50.0)	10 (52.6)	9 (47.4)	7 (38.9)	34 (47.2)
증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라제	5 (15.6)	3 (18.8)	1 (5.3)	0	6 (33.3)	10 (13.9)
감소된 혈중 인	0	3 (18.8)	0	6 (31.6)	4 (22.2)	13 (18.1)
비정상 폐활량측정	2 (6.3)	2 (12.5)	4 (21.1)	0	4 (22.2)	10 (13.9)
콧물	6 (18.8)	0	2 (10.5)	0	1 (5.6)	3 (4.2)
두통	2 (6.3)	1 (6.3)	4 (21.1)	0	2 (11.1)	7 (9.7)
접촉 피부염	3 (9.4)	3 (18.8)	0	0	0	3 (4.2)
코막힘	5 (15.6)	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)
증가된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제	1 (3.1)	1 (6.3)	1 (5.3)	0	2 (11.1)	4 (5.6)
구강인후 통증	1 (3.1)	2 (12.5)	0	1 (5.3)	0	3 (4.2)
긴장성 두통	1 (3.1)	0	2 (10.5)	1 (5.3)	0	3 (4.2)
불쾌	1 (3.1)	2 (12.5)	0	0	0	2 (2.8)
구역	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)	0	3 (4.2)

주의사항: 다중 역효과를 갖는 환자들은 AE 하에 1 회 계수하였다. 환자들은 다중 카테고리 나타날 수 있다.

<sup>a</sup> 1 일째 900mg 및 2 내지 5 일째 600mg qd 의 단일 부하 용량.

<sup>b</sup> 1 일째에 1200mg 및 2 내지 5 일째 600mg qd 의 단일 부하 용량.

<sup>c</sup> 효능 분석에 정의된 바와 같이 인플루엔자 유사 질병은 텍스트에 열거된 파라미터를 기준으로 평가하였다. 인플루엔자 유사 질병의 AE 는 담당의에 의해 결정하였다.

[0676]

[0677]

논의

[0678]

건강한 지원자의 인플루엔자 챌린지 연구에서, 화합물(1)은 TCID<sub>50</sub> 세포 배양 및 qRT-PCR 둘 다에 의한 비강 먼 봉물에서 AUC 바이러스 역가의 용량 반응 경향을 입증하였고, 상승된 최고 용량의 화합물(1)은 인플루엔자 증상의 AUC 및 지속기간에서 뿐만 아니라 AUC 바이러스 역가에서 상당한 감소를 유발하였다. 위약보다 나은 유사한 정도의 개선이 제2 최고의 용량 그룹, 900/600mg에서 관찰되지 않았지만(표 27), 상기 용량은 복합 임상 증상 및 인플루엔자 유사 증상 종말점에 대한 중간 AUC와 관련하여 1200/600mg 용량과 유사한 결과를 입증하였고(표 28); 상기 모순에 대한 이유는 완전히 이해되지 않는다. 어떠한 한정적 안정성 경향도 POC 시험에서 나타나지 않았고, 관찰된 포스포이트 감소 및 ALT 상승은 파라미터 둘 다의 적당한 모니터링이 향후 연구에 사용될 필요가 있음을 시사한다.

[0679]

총체적으로, 인플루엔자 챌린지 모델의 제한은 상기 연구에 사용된 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 바이러스 감염의 가장 중증의 임상적 증상을 나타내지 않도록 특이적으로 선택된 균주라는 것이다. 추가로, 투여된 바이러스 접종물은 또한 천연 인플루엔자 노출에서 접종물보다 더 많다. 노출 24시간 후 화합물(1)의 투여 시기는 환자들이 노출 24시간 이상에 실질적 증상이 나타날때까지 흔히 진단단 또는 치료를 모색하지 못하는 집단 세팅에서 치료요법의 개시를 위한 실제 타임프레임이 아닐 수 있다. 그러나, 자연 감염된 대상체가 초기에 훨씬 낮은 바이러스 역가로 접종된다면, 시간 스케일은 직접 비교될 수 없다.



[0680] 요약하면, 화합물(1)은 독특하고 신규한 부류의 항바이러스제를 대표하는 강력한 인플루엔자 A PB2 억제제이다. 전임상 및 임상 데이터 둘 다에 의해 개시되는 바와 같이 상기 억제제의 성질은 화합물(1)이 인플루엔자 감염을 치료하기 위해 사용되는 현재 항바이러스 제제보다 여러 잠재적인 이점을 갖는 추가의 평가를 위한 흥미로운 후보물임을 지적한다.

[0681] 본원에 제공된 모든 참조문헌은 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다. 본원에 사용된 모든 약어, 기호 및 규정은 현대의 과학 문헌에서 사용된 것들과 일치한다. 예를 들면, 문헌[참조: Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997]을 참조한다.

[0682] 기타 양태

[0683] 본 발명을 이의 상세한 설명과 함께 기재하였지만, 상기 설명은 예시를 목적으로 할 뿐, 본 발명의 범위를 제한하지 않고, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 정의되어 있는 것으로 이해해야 한다. 기타의 측면, 이점 및 변형들은 하기 청구범위 내에 포함된다.

## 도면

### 도면1

