



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월08일
(11) 등록번호 10-0820605
(24) 등록일자 2008년04월02일

(51) Int. Cl.

A61K 31/53 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7006306(분할)

(22) 출원일자 2007년03월19일

심사청구일자 2007년03월19일

번역문제출일자 2007년03월19일

(65) 공개번호 10-2007-0036805

(43) 공개일자 2007년04월03일

(62) 원출원 특허 10-2002-7002218

원출원일자 2002년02월20일

심사청구일자 2005년08월31일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/008522

국제출원일자 2000년08월31일

(87) 국제공개번호 WO 2001/22938

국제공개일자 2001년04월05일

(30) 우선권주장

99203128.6 1999년09월24일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

DE 2226474 A

US 230963 A

WO 95/10506 A

전체 청구항 수 : 총 50 항

(73) 특허권자

얀센 파마슈티카 엔.브이.

벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자

베르레크 게에르트

벨기에 왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30

얀센파마슈티카엔.브이.

바에르트 리에벤

벨기에 왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30

얀센파마슈티카엔.브이.

(74) 대리인

이은선, 최규팔

심사관 : 김용

(54) 항바이러스 조성물

(57) 요약

본 발명은 바이러스 감염으로 고생하는 포유동물, 특히 인간에 투여될 수 있는 항바이러스성 화합물의 억제학적 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 하나 이상의 항바이러스성 화합물 및 하나 이상의 적절한 수용성 폴리머를 포함하는 혼합물을 용융-압출시킨 후 상기 용융-압출된 혼합물을 밀링시켜 수득될 수 있는 입자를 포함한다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

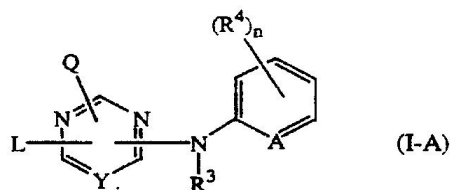
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 화학식(I-A)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체; 또는
 화학식(I-C)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체; 및
 (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 수용성 폴리머를 포함하는 고체 분산물로 구성되는 입자:



상기 식에서,

Y는 CR⁵ 또는 N이고;

A는 CH이며;

n은 1이고;

Q는 -NR¹R²이거나 Y가 CR⁵인 경우 Q는 또한 수소일 수 있으며;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C₁₋₁₂알킬 또는 C₁₋₁₂알킬카보닐로부터 선택되며, 여기서 상기 C₁₋₁₂알킬 그룹의 각각은 하이드록시, 하이드록시C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 아릴 및 Het로 구성된 그룹 중에서 각각 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 각각 독립적으로 치환될 수 있고;

R³은 수소 또는 C₁₋₆알킬이며;

R⁴는 할로, 시아노, 아미노카보닐이거나, Y가 CR⁵인 경우, R⁴는 또한 시아노로 치환된 C₁₋₆알킬을 나타낼 수 있고;

R⁵는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며;

L은 -X¹-R⁶ 또는 -X²-Alk-R⁷이고,

여기서, R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬카보닐, 포르밀, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로 구성된 그룹 중에서 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개, 세개 또는 네개의 치환체들로 치환된 페닐이거나; Y가 CR⁵인 경우, R⁶ 및 R⁷는 또한 각각 독립적으로 트리할로메틸옥시로 치환된 페닐이거나; Y가 N인 경우, R⁶ 및 R⁷는 또한 각각 독립적으로 인다닐이며, 여기서 인다닐은 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알킬카보닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 치환될 수 있고;

X¹ 및 X²는 각각 독립적으로 -NR³-, -O-, 또는 -S-이며;

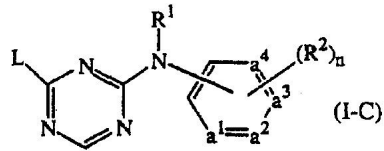
Alk는 C₁₋₄알칸디일이거나;

Y가 CR⁵인 경우, L은 또한 페닐로 치환된 C₁₋₁₀알킬이고, 여기서 페닐은 할로로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 치환되며;

아릴은 페닐이고;

Het는 지방족 헤테로사이클릭 라디칼이고; 상기 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 옥소 그룹으로 치환될 수 있는

피롤리딘일이며;



상기 식에서,

$-a^1-a^2-a^3-a^4-$ 는

$-CH=CH-CH=CH-$ (a-1)의 2가 라디칼을 나타내고;

n은 1이며;

R¹은 수소이고;

R²는 시아노이며;

L은 $-X-R^3$ 이고, 여기서 R³은 C₁₋₆알킬 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개 또는 세개의 치환체들로 치환된 페닐이고;

X는 $-NR^1-$, $-O-$, 또는 $-S-$ 이고,

상기 수용성 폴리머는,

- 알킬셀룰로오스,
- 하이드록시알킬셀룰로오스,
- 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스,
- 카복시알킬셀룰로오스,
- 카복시알킬셀룰로오스의 알칼리 금속 염,
- 카복시알킬알킬셀룰로오스,
- 카복시알킬셀룰로오스 에스테르,
- 전분,
- 펙틴,
- 키틴 유도체,
- 디-, 올리고- 및 폴리사카라이드,
- 폴리아크릴산 및 그의 염,
- 폴리메타크릴산 및 그의 염 및 에스테르, 메타크릴레이트 공중합체,
- 폴리비닐알콜,
- 폴리알킬렌 옥사이드, 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1항에 정의된 화학식(I-A)의 화합물을 포함하는 입자.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물이 Q는 $-NR^1R^2$ 이고; R⁴는 할로, 시아노 또는 아미노카보닐이며; L은 $-X^1-R^6$

또는 $-X^2-Alk-R^7$ 이고, 여기서 R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카보닐, 포르밀, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로 구성된 그룹 중에서 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개, 세개 또는 네개의 치환체들로 치환된 페닐인 입자.

청구항 4

제 2항에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물이

- 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]- N 2-(4-플루오로페닐)-2,4-피리미딘디아민;
 4-[[4-[2,4-디클로로페닐]메틸]-6-[(4-하이드록시부틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[(3-하이드록시부틸)아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴;
 N -[2-[(4-시아노페닐)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-4-피리미디닐]아세트아미드;
 N -[2-[(4-시아노페닐)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-4-피리미디닐]-부탄아미드;
 4-[[2-아미노-6-(2,6-디클로로페녹시)-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)페닐]-6-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 모
 노하이드로클로라이드;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)-메틸]-6-(하이드록시아미노)-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-[(2-시아노에틸)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)-메틸]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-[2,6-디클로로페닐]메틸]-6-[[2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
 N 2-(4-브로모페닐)-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-메틸-2,4-피리미딘디아민;
 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)-아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴;
 4-[[2-[2,4,6-트리메틸페닐]-아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디메틸페닐)-아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)티오]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-[[2,6-디브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,4-디클로로-6-메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[2-[(시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,4-디브로모-6-플루오로페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤제네아세토니트릴;
 4-[[4-[메틸(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,4,6-트리클로로페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)티오]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[2-아미노-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-(2-브로모-4-클로로-6-메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

3,5-디클로로-4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-[[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;

4-[[4-[(2,4-디브로모-3,6-디클로로페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-[(2,6-이브로모-4-프로필페닐)아미노]-2-피리미디닐]벤조니트릴;

4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤즈아미드;

4-[[4-[(4-(1,1-디메틸에틸)-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;

4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]옥시]-3,5-디메틸벤조니트릴;

4-[[4-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;

4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-5-메틸-4-피리미디닐]아미노-3,5-디메틸벤조니트릴;

4-[[4-[[4-(1,1-디메틸에틸)-2,6-디메틸페닐]아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴;

4-[[4-[(4-브로모-2,6-디메틸페닐)아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;

4-[[5-메틸-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)티오]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-[(2,6-디브로모-4-프로필페닐)아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;

4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤즈아미드, N3-옥사이드;

N2-(4-클로로페닐)-N4-(2,4,6-트리메틸페닐)-2,4-피리미딘디아민;

4-[[4-[[2,6-디브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;

4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-5-메틸-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸 벤조니트릴;

4-[[4-[(페닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-(2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-[(2-클로로-6-메틸페닐)아미노]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-(하이드록시아미노)-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-[(2-에틸-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)티오]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-(하이드록시아미노)-6-[(2,4,6-트리클로로페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;

4-[[4-(하이드록시아미노)-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;

4-[[4-아미노-6-[(2,4-디클로로-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;

4-[[4-[(2,4-디클로로-6-메틸페닐)아미노]-6-(하이드록시아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-아미노]벤조니트릴;

4-[[4-(하이드록시아미노)-6-(2,4,6-트리클로로페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 (1:1);

4-[[4-(4-아세틸-2,6-디메틸페녹시)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-(2,4,6-트리브로모페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-(4-니트로-2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-(2,6-디브로모-4-메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-(4-포밀-2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[(2,4-디클로로페닐)티오]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-[(5-아세틸-2,3-디하이드로-7-메틸-1H-인덴-4-일)옥시]-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일]-아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[(2-클로로-4,6-디메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[[2,4-디클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]-아미노]벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[메틸(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디브로모-4-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴;
 4-[[4-아미노-6-[[2,6-디브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴; 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체로부터 선택되는 입자.

청구항 5

제4항에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물이
 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴; 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체인 입자.

청구항 6

제1항에 있어서, 제1항에 정의된 화학식(I-C)의 화합물을 포함하는 입자.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제6항에 있어서, 화학식(I-C) 화합물이 L이 $-X-R^3$ 이고, 여기서 R^3 은 클로로, 브로모, 플루오로 또는 C_{1-4} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 각 치환체로 치환되는 이치환된 페닐 그룹 또는 삼치환된 페닐 그룹인 입자.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식(I-C)의 화합물이 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴벤조니트릴; 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체인 입자.

청구항 11

제1항에 있어서, 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물의 화합물이 4-[[4-[2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴, (4-[[2-[(시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸벤조니트릴, 또는 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴; 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체인 입자.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서, 수용성 폴리머가 메틸셀룰로오스; 하이드록시메틸셀룰로오스; 하이드록시에틸셀룰로오스; 하이드록시프로필셀룰로오스; 하이드록시부틸셀룰로오스; 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스; 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스; 카복시메틸셀룰로오스; 소듐 카복시메틸셀룰로오스; 카복시메틸 에틸셀룰로오스; 소듐 카복시메틸아밀로펙틴; 키토산; 트레할로스; 사이클로덱스트린 또는 그의 유도체; 알긴산, 그의 알칼리 금속 염 및 암모늄 염; 카라기난; 갈락토만난; 트라가칸트; 아가-아가; 아라비아 검; 구아 검; 크산탄 검; 폴리에틸렌 옥사이드; 폴리프로필렌 옥사이드; 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체로 구성된 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 15

제1항에 있어서, 수용성 폴리머가 아미노알킬기로 치환된 메타크릴레이트 공중합체 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스로부터 선택되는 입자.

청구항 16

제1항에 있어서, 수용성 폴리머가 아미노알킬기로 치환된 메타크릴레이트 공중합체인 입자.

청구항 17

제1항에 있어서, 수용성 폴리머가 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인 입자.

청구항 18

제17항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 20℃에서 2%(w/v)의 수용액중에 용해되었을 때, 1 내지 100mPa.s의 겔보기 점도를 갖는 입자.

청구항 19

제18항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 20℃에서 2%(w/v) 수용액에 용해되었을 때 3 내지 15mPa.s의 겔보기 점도를 갖는 입자.

청구항 20

제19항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 20℃에서 2%(w/v) 수용액에 용해되었을 때 5mPa.s의 겔보기 점도를 갖는 입자.

청구항 21

제 20항에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스가 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 HPMC 2910 5mPa.s인 입자.

청구항 22

제1항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:1 내지 1:899인 입자.

청구항 23

제 22항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:1 내지 1:100인 입자.

청구항 24

제 23항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:1 내지 1:5인 입자.

청구항 25

제 22항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:1 내지 1:3인 입자.

청구항 26

제 22항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:3 내지 1:5인 입자.

청구항 27

제 25항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:1 내지 1:1.5인 입자.

청구항 28

제 25항에 있어서, (a):(b)의 중량 대 중량비가 1:1.5 내지 1:3인 입자.

청구항 29

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물이 비결정성 상으로 존재하는 입자.

청구항 30

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 분산물이

(i) (a) 및 (b)를 포함하는 고체 용액의 형태, 또는

(ii) 무정형 또는 미세결정성(a) 또는 무정형 또는 미세결정성(b)가 (a) 및 (b)를 포함하는 고체 용액 중에 분산되어 있는 분산물 형태로 존재하는 입자.

청구항 31

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 1500 μ m미만의 입자 크기를 갖는 입자.

청구항 32

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 250 μ m미만의 입자 크기를 갖는 입자.

청구항 33

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 125 μ m미만의 입자 크기를 갖는 입자.

청구항 34

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 입자.

청구항 35

(a) 제1항 내지 제6항 또는 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물; 및

(b) 제1항에 정의된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 수용성 폴리머를 포함하는 고체 분산물.

청구항 36

(a) 제1항 내지 제6항 또는 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물; 및

(b) 제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 수용성 폴리머를 포함하

는 고체 분산물.

청구항 37

(a) 제1항 내지 제6항 또는 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물; 및
(b) 제1항 또는 제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 수용성 폴리머를 포함하되, 성분 (a):(b)의 중량 대 중량비가 제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 고체 분산물.

청구항 38

제35항에 있어서, (a) 및 (b)를 포함하는 고체 용액의 형태인 고체 분산물.

청구항 39

제35항에 있어서, 고체 분산물이

- (i) (a) 및 (b)를 포함하는 고체 용액의 형태, 또는
- (ii) 무정형 또는 미세결정성(a) 또는 무정형 또는 미세결정성(b)가 (a) 및 (b)를 포함하는 고체 용액 중에 분산되어 있는 분산물 형태로 존재하는 고체 분산물.

청구항 40

치료학적 유효량의 제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 입자를 포함하는 HIV(인간 면역 결핍증 바이러스) 감염 치료용 약제학적 제형.

청구항 41

제 40항에 있어서, 정제인 제형.

청구항 42

제 41항에 있어서, 입자가 희석제 및 붕해제의 혼합물을 통해 균일하게 분포되어 있는, 경구 흡수시 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물의 즉시 방출을 위한 제형.

청구항 43

제40항에 있어서, 필름-형성 폴리머, 가소화제 및 임의로 색소를 포함하는 필름-코트(film-coat)에 의해 둘러싸인 제형.

청구항 44

제 42항에 있어서, 희석제는 락토오스 모노하이드레이트 및 미세결정성 셀룰로오스(75:25)의 분무-건조된 혼합물이고, 붕해제는 크로스포비돈 또는 크로스카르멜로오스인 제형.

청구항 45

제40항에 있어서, 입자의 중량이 제형 총 중량의 적어도 40%인 제형.

청구항 46

제40항에 있어서, 단일 제형당 200 내지 400mg의 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물을 포함하는 제형.

청구항 47

제40항에 있어서, 단일 제형당 5 내지 200mg의 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물을 포함하는 제형.

청구항 48

성분 (a) 및 (b)의 용액을 분무-건조하는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항의 입자를 제조하는 방법.

청구항 49

성분 (a) 및 (b)을 혼화하고, 20-300℃ 범위의 온도에서 혼화물을 압출시키고, 압출물을 그라인딩하고, 임의로 입자를 체질하는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항의 입자를 제조하는 방법.

청구항 50

고체 분산물을 밀링 또는 분쇄하는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항의 입자를 제조하는 방법.

청구항 51

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 성분을 혼화하고, 20℃-300℃ 범위의 온도에서 혼화물을 압출시키고, 압출물을 분쇄하고, 임의로 그렇게 수득한 입자를 체질하여 수득할 수 있는, 2중량부의 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물 및 3중량부의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 HPMC 2910 5mPa.s를 포함하는 고체 용액으로 구성된 입자.

청구항 52

- (a) 성분 (a) 및 (b)의 용액을 분무-건조하고;
- (b) 성분 (a) 및 (b)의 용액을 제조하고; 상기 용액을 큰 표면에 부어 박층 필름을 형성시키고, 그로부터 용매를 증발시키거나;
- (c) 성분 (a) 및 (b)를 용융-압출시키는 것을 특징으로 하는, 제35항의 고체 분산물을 제조하는 방법.

청구항 53

치료학적 유효량의 제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제11항 또는 제14항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 입자를 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼화하고, 상기 혼화물을 정제로 압축시키거나 혼화물을 캡슐내로 충전시키는 것을 특징으로 하는, HIV(인간 면역 결핍증 바이러스) 감염 치료용 약제학적 제형을 제조하는 방법.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

용기, 제40항에 따른 화학식(I-A) 또는 (I-C)의 화합물의 경구 제형, 패키지와 관련된 서면을 포함하는 시판용 약제학적 패키지.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <1> 본 발명의 약제학적 조성물을 구성하는 항바이러스성 화합물을 용융-압출에 의해 담체중 분산시켜 고체 분산물을 수득함으로써 그의 생체이용률을 개선시킨다.
- <2> 본 항바이러스성 화합물과 구조적으로 관련된 화합물이 선행 기술에 기재되어 있다.
- <3> [Pharmazie (1990), 45(4), p284]는 항박테리아 활성을 갖는 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진의 삼치환된 유도체를 기재한다.
- <4> [Chem, Abstr. (1990), 112. no 1]은 강력한 살균제로서 1,3,5-트리아진의 플루오로화된 유도체의 합성에 관한 것이다.
- <5> [Chem, Abstr. (1988), 108. no 15]은 항결핵성 약제로서 2,4,6-혼합된 작용성 치환된 1,3,5-트리아진을 기재한다.
- <6> [Chem, Abstr. (1983), 98. no 11]은 항결핵성 약제로서 p-(2,4-디아릴아미노-6-S-트리아지닐아미노)-벤즈알데하이드/아세트페논 티오제미카바존에 관한 것이다.
- <7> [Chem, Abstr. (1981), 95. no 4]는 디알킬아미노-형 멜라민 유닛을 포함하는 폴리피로멜리티미드의 제조를 기술한다.
- <8> [Chem, Abstr. (1975), 83. no 23]은 임의로 활성인 S-트리아진 유도체를 기술한다.
- <9> FR-A-2099730은 폴리머성 물질 및 착색제의 제조를 위해 사용될 수 있는 디아미노-, 및 디니트로-S-트리아진에 관한 것이다.
- <10> FR-A-0795549는 항바이러스제로서 비스-아릴옥시(아미노)-트리아지닐-옥시(아미노)아릴 유도체를 기술한다.
- <11> Ashley 등(J. Chem, Soc. (1960), January 1. pp4525-4532)은 강력한 트리파노(trypanocidal) 활성을 갖는 아미디노아닐리노-1,3,5-트리아진을 기술한다.
- <12> WO 91/18887는 위산 분비 억제제로서 디아미노피리미딘을 기술한다.
- <13> EP-A-0588762는 단백질분해효소 C-억제제 및 항암제로서 N-페닐-2-피리미딘아민 유도체의 용도에 관한 것이다.
- <14> WO 95/10506은 코르티코트로핀 방출 인자 수용체 길항제로서 N-알킬-N-아릴-피리미딘아민 및 그의 유도체를 기술한다.
- <15> EP-A-0270111은 농업 및 원예학 조성물에서 살균제로서 피리미딘 유도체를 기술한다.
- <16> [J. Med. Chem. (1969), 10, pp 974-975]은 항균제로서 2,4-비스(아릴아미노)-5-메틸-피리미딘 및 [Chem, Abstr. (1981), 95. no 11]은 2,4-비스(아릴아미노)-6-메틸-피리미딘을 기술한다.
- <17> [J. Med. Chem. (1996), 39, pp 4358-4360]은 비-펩티드 고 친화성 인간 코르티코트로핀 방출 인자₁ 수용체 길항제로서 4-아미노-6-아미노피리미딘에 관한 것이다.
- <18> EP-0,834,507은 HIV 복제 억제성을 갖는 치환된 디아미노 1,3,5-트리아진 유도체를 기술한다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <19> 본 발명의 입자는
- <20> (a) 화학식(I-A)의 항바이러스 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체; 또는
- <21> 화학식(I-B)의 항바이러스 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 4급 아민 및 입체화학적 이성질체; 또는
- <22> 화학식(I-C)의 항바이러스 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 4급 아민 및 입체화학적 이성질체; 및
- <23> (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 수용성 폴리머를 포함하는 고체 분산물로 구성된다.

발명의 구성 및 작용

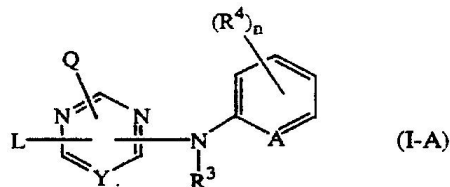
<24> 본 발명의 입자는

<25> (a) 화학식(I-A)의 항바이러스 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체; 또는

<26> 화학식(I-B)의 항바이러스 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 4급 아민 및 입체화학적 이성질체; 또는

<27> 화학식(I-C)의 항바이러스 화합물, 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 4급 아민 및 입체화학적 이성질체; 및

<28> (b) 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 수용성 폴리머를 포함하는 고체 분산물로 구성된다:



<29> 상기 식에서,
<30>

<31> Y는 CR⁵ 또는 N이고;

<32> A는 CH, CR⁴ 또는 N이며;

<33> n은 0,1,2,3 또는 4이고;

<34> Q는 -NR¹R²이거나 Y가 CR⁵인 경우 Q는 또한 수소일 수 있으며;

<35> R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알킬옥시, C₁₋₁₂알킬카보닐, C₁₋₁₂알킬옥시카보닐, 아릴, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노카보닐로부터 선택되거나(여기에서, C₁₋₁₂알킬 그룹의 각각은 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 하이드록시C₁₋₆알킬옥시, 카복실, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 시아노, 아미노, 이미노, 아미노카보닐, 아미노카보닐아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 아릴 및 Het로부터 각각 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 임의로 각각 독립적으로 치환될 수 있다);

<36> R¹ 및 R²는 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아지도 또는 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노C₁₋₄알킬리텐을 형성할 수 있고;

<37> R³은 수소, 아릴, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐로 치환된 C₁₋₆알킬이며;

<38> 각 R⁴는 독립적으로 하이드록시, 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 아미노카보닐, 니트로, 아미노, 트리할로 메틸, 트리할로메틸옥시이거나, Y가 CR⁵인 경우, R⁴는 또한 시아노 또는 아미노카보닐로 치환된 C₁₋₆알킬을 나타낼 수 있고;

<39> R⁵는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며;

<40> L은 -X¹-R⁶ 또는 -X²-Alk-R⁷이고;

<41> 여기에서, R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 페닐 또는 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환되는 페닐이거나; Y가 CR⁵인 경우, R⁶ 및 R⁷는 또한 각각 독립적으로 아미노카보닐, 트리할로메틸옥시 및 트리할로메틸로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개

의 치환체들로 치환되는 페닐로부터 선택될 수 있거나; Y가 N인 경우, R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환될 수 있는 인다닐 또는 인돌릴로부터 선택될 수 있고;

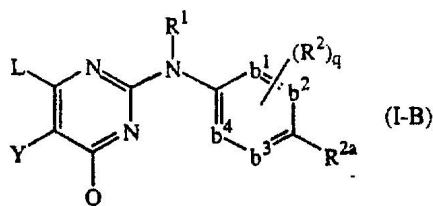
<42> X¹ 및 X²는 각각 독립적으로 -NR³-, -NH-NH-, N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- 또는 -S(=O)₂-이며;

<43> Alk는 C₁₋₄알칸디일이거나;

<44> Y가 CR⁵인 경우, L은 또한 C₁₋₁₀알킬, C₃₋₁₀알케닐, C₃₋₁₀알키닐, C₃₋₇사이클로알킬, 또는 C₃₋₇사이클로알킬, 인다닐, 인돌릴 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 치환되는 C₁₋₁₀알킬로부터 선택될 수 있고(여기에서, 페닐, 인다닐 및 인돌릴은 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 아미노카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 포르밀, 니트로, 아미노, 트리할로메틸, 트리할로메톡시 및 C₁₋₆알킬카보닐로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 가능한 경우 다섯개의 치환체들로 치환될 수 있다);

<45> 아릴은 페닐 또는 각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환되는 페닐이고;

<46> Het는 지방족 또는 방향족 헤테로사이클릭 라디칼이고; 여기에서, 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로티에닐로부터 선택되고(여기에서, 각각의 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 임의로 옥소 그룹으로 치환될 수 있다); 방향족 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고(여기에서, 각각의 방향족 헤테로사이클릭 라디칼은 임의로 하이드록시 그룹으로 치환될 수 있다);



<47>

<48> 상기 식에서,

<49> $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ 는

-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH= (b-1);

-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH= (b-2);

-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH= (b-3);

-N=CH-C(R^{2a})=N-CH= (b-4);

-N=CH-C(R^{2a})=CH-N= (b-5);

-CH=N-C(R^{2a})=N-CH= (b-6);

<50> 식 $-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7) 의 2가 라디칼이고;

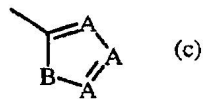
<51> q는 0, 1, 2이거나; 가능한 경우 q는 3 또는 4이고;

<52> R¹은 수소, 아릴, 포르밀, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시카보닐이거나, 포르밀, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐로 치환된 C₁₋₆알킬이며;

<53> R^{2a}는 시아노, 아미노카보닐, 모노- 또는 디(메틸)아미노카보닐이거나, 시아노, 아미노카보닐 또는 모노- 또는 디(메틸)아미노카보닐로 치환된 C₁₋₆알킬, 시아노로 치환된 C₂₋₆알케닐, 또는 시아노로 치환된 C₂₋₆알키닐이고;

<54> 각 R²는 독립적으로 하이드록시, 할로, 임의로 시아노 또는 -C(=O)R⁶으로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 임

의로 하나 이상의 할로젠 원자 또는 시아노로 치환된 C₂₋₆알케닐, 임의로 하나 이상의 할로젠 원자 또는 시아노로 치환된 C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알킬옥시, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 카복실, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 폴리할로메틸, 폴리할로메틸옥시, 폴리할로메틸티오, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ 또는 하기 라디칼



의 라디칼이며;

<55>

여기에서, 각 A는 독립적으로 N, CH 또는 CR⁶이고;

<56>

B는 NH, O, S 또는 NR⁶이며;

<57>

p는 1 또는 2이고;

<58>

R⁶은 메틸, 아미노, 모노- 또는 디메틸아미노 또는 폴리할로 메틸이며;

<59>

L은 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알키닐, C₃₋₇사이클로알킬(여기에서, 각각의 지방족 그룹은

<60>

* C₃₋₇사이클로알킬,

<61>

* 각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 아미노카보닐, 니트로, 아미노, 폴리할로 메틸, 폴리할로메틸옥시 및 C₁₋₆알킬카보닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개, 세개 또는 네개의 치환체들로 각각 임의로 치환된 인돌릴 또는 이소인돌릴,

<62>

*페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐(여기에서, 각각의 방향족 환은 R²에서 정의된 치환체들로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 임의로 치환될 수 있다)로부터 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 치환될 수 있다)거나;

<63>

L은 -X-R³(여기에서, R³은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐이고(여기에서, 각각의 상기 방향족 환은 R²에서 정의된 치환체들로부터 각각 독립적으로 선택된 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로부터 임의로 치환될 수 있다); X는 -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- 또는 -S(=O)₂-이다)이고;

<64>

Q는 수소, C₁₋₆알킬, 할로, 폴리할로C₁₋₆알킬 또는 -NR⁴R⁵를 나타내며;

<65>

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알킬옥시, C₁₋₁₂알킬카보닐, C₁₋₁₂알킬옥시카보닐, 아릴, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노카보닐로부터 선택되거나(여기에서, C₁₋₁₂알킬 그룹은 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 하이드록시C₁₋₆알킬옥시, 카복실, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 시아노, 아미노, 이미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 폴리할로메틸, 폴리할로메틸옥시, 폴리할로메틸티오, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, 아릴, 및 Het로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 임의로 각각 독립적으로 치환될 수 있다);

<66>

R⁴ 및 R⁵는 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아지도 또는 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노C₁₋₄알킬리텐을 형성할 수 있고;

<67>

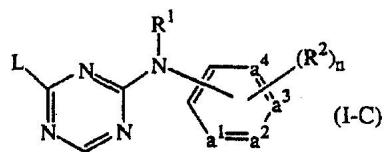
Y는 하이드록시, 할로, C₃₋₇사이클로알킬, 임의로 하나 이상의 할로젠 원자 로 치환된 C₂₋₆알케닐, 임의로 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₂₋₆알키닐, 시아노 또는 -C(=O)R⁶로 치환된 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₁₋₆알킬옥시카

<68>

보닐, 카복실, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 폴리할로메틸, 폴리할로메틸옥시, 폴리할로메틸티오, $-S(=O)_pR^{6, \cdot}NH-S(=O)_pR^{6, \cdot}C(=O)R^{6, \cdot}NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^{6, \cdot}C(=NH)R^6$ 또는 아틸을 나타내고;

<69> 아틸은 페닐 또는 각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 니트로, 폴리할로C₁₋₆알킬 및 폴리할로C₁₋₆알킬옥시로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환되는 페닐이며;

<70> Het는 지방족 또는 방향족 헤테로사이클릭 라디칼이고; 여기에서, 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로티에닐로부터 선택되고(여기에서, 각각의 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 임의로 옥소 그룹으로 치환될 수 있다); 방향족 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고(여기에서, 각각의 방향족 헤테로사이클릭 라디칼은 임의로 하이드록시 그룹으로 치환될 수 있다);



<71>

<72> 상기 식에서,

<73> $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 는

$-CH=CH-CH=CH-$ (a-1);

$-N=CH-CH=CH-$ (a-2);

$-N=CH-N=CH-$ (a-3);

$-N=CH-CH=N-$ (a-4);

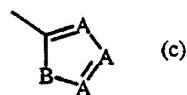
<74> 식 $-N=N-CH=CH-$ (a-5) 의 2가 라디칼을 나타내고;

<75> n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며(단, $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 가 (a-1)인 경우, n은 또한 5일 수

<76> 있다);

<77> R¹은 수소, 아틸, 포르밀, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시카보닐이거나, 포르밀, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐로 치환된 C₁₋₆알킬이고;

<78> 각 R²는 독립적으로 하이드록시, 할로, 임의로 시아노 또는 $-C(=O)R^4$ 로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, 임의로 하나 이상의 할로젠 원자 또는 시아노로 치환된 C₂₋₆알케닐, 임의로 하나 이상의 할로젠 원자 또는 시아노로 치환된 C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알킬옥시, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 카복실, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 폴리할로메틸, 폴리할로메틸옥시, 폴리할로메틸티오, $-S(=O)_pR^{4, \cdot}NH-S(=O)_pR^{4, \cdot}C(=O)R^{4, \cdot}NHC(=O)H$,



$-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^{4, \cdot}C(=NH)R^4$ 또는 식 (c) 의 라디칼이며;

<79> 여기에서, 각 A는 독립적으로 N, CH 또는 CR⁴이고;

<80> B는 NH, O, S 또는 NR⁴이며;

<81> p는 1 또는 2이고;

<82> R⁴는 메틸, 아미노, 모노- 또는 디메틸아미노 또는 폴리할로메틸이며;

- <83> L은 C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알키닐, C₃₋₇사이클로알킬(여기에서, 각각의 지방족 그룹은
- <84> *C₃₋₇사이클로알킬,
- <85> *각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 아미노카보닐, 니트로, 아미노, 폴리할로 메틸, 폴리할로메틸옥시 및 C₁₋₆알킬카보닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개, 세개 또는 네개의 치환체들로 각각 임의로 치환된 인돌릴 또는 이소인돌릴,
- <86> *페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐(여기에서, 각각의 방향족 환은 R²에서 정의된 치환체들로부터 각각 독립적으로 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 임의로 치환될 수 있다)로부터 독립적으로 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 치환될 수 있다)거나;
- <87> L은 -X-R³(여기에서, R³은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐이고(여기에서, 각각의 상기 방향족 환은 R²에서 정의된 치환체들로부터 각각 독립적으로 선택된 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로부터 임의로 치환될 수 있다); X는 -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- 또는 -S(=O)₂-이다)이고;
- <88> 아릴은 페닐 또는 각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 니트로 및 폴리할로 C₁₋₆알킬 및 폴리할로C₁₋₆알킬옥시로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환되는 페닐이다
- <89> (단, * L이 C₁₋₃알킬이고; R¹이 수소, 에틸 및 메틸로부터 선택되며; -a¹=a²-a³=a⁴-이 식(a-1)의 2가 라디칼을 나타내고; n이 0 또는 1이고 R²가 플루오로, 클로로, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸옥시 및 니트로로부터 선택되거나;
- <90> * L이-X-R³, X가-NH-이고; R¹이 수소이며; -a¹=a²-a³=a⁴-이 식(a-1)의 2가 라디칼을 나타내고; n이 0 또는 1이고 R²가 클로로, 메틸, 메틸옥시, 시아노, 아미노 및 니트로로부터 선택되고 R³이 임의로 클로로, 메틸, 메틸옥시, 시아노, 아미노 및 니트로로부터 선택되는 한개의 치환체로 임의로 치환된 페닐인 화합물; 및
- <91> * N,N'-디피리디닐-(1,3,5)-트리아진-2,4-디아민;
- <92> * (4-클로로-페닐)-(4(1-(4-이소부틸-페닐)-에틸)-(1,3,5)트리아진-2-일)-아민은 제외된다).
- <93> 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도; 그룹 또는 그룹의 일부로서 폴리할로메틸은 모노- 또는 폴리할로치환된 메틸, 특히 하나 이상의 플루오로 원자를 갖는 메틸, 예를 들면, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 정의되고; 그룹 또는 그룹의 부분으로서 폴리할로C₁₋₆알킬은 모노- 또는 폴리할로치환된 C₁₋₆알킬은 예를 들면, 할로메틸, 1,1-디플루오로-에틸 등으로 정의되고; 하나 이상의 할로겐 원자가 폴리할로메틸 또는 폴리할로C₁₋₆알킬 정의내의 알킬 그룹에 결합한 경우, 그들은 동일하거나 상이할 수 있고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C₁₋₄알킬은 1 또는 4개의 탄소 원자를 갖는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸등과 같은 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 포함하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C₁₋₆알킬은 C₁₋₄알킬에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 및 예로서, 펜틸 또는 헥실과 같이 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함하는 그의 고급 동족체를 포함하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C₁₋₁₀알킬은 C₁₋₆알킬에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 및 예로서, 헵틸, 옥틸, 노닐 또는 데실 등과 같이 7 또는 10개의 탄소 원자를 포함하는 그의 고급 동족체를 포함하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C₁₋₁₂알킬은 C₁₋₁₀알킬에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 및 예로서, 운데실, 도데실 등과 같이 11 또는 12개의 탄소 원자를 포함하는 그의 고급 동족체를 포함하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C₁₋₄알킬리텐은 1 또는 4개의 탄소 원자를 갖는, 메틸렌, 에틸리텐, 프로필리텐, 부틸리텐 등과 같은 2가 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 포함하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C₁₋₄알킬칸디일은 C₁₋₄알킬리텐하에 정의된 바와 같은 라디칼 의 것 및 예로서, 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일 등과 같이 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 다른 2가 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수

소 라디칼을 포함하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C_{3-7} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실을 의미하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C_{3-10} 알케닐은 2-프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 3-메틸-2-부테닐, 3-헥세닐, 3-헵테닐, 2-옥테닐, 2-노네닐, 2-데세닐 등과 같이 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나의 이중 결합을 포함하는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기에서, 피리미딘 환에 결합된 탄소 원자는 바람직하게 지방족 탄소 원자이고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C_{3-10} 알키닐은 2-프로피닐, 2-부티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 3-메틸-2-부티닐, 3-헥시닐, 3-헵티닐, 2-옥티닐, 2-노티닐, 2-데시닐 등과 같이 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 하나의 삼중 결합을 포함하는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고, 여기에서, 피리미딘 환에 결합된 탄소 원자는 바람직하게 지방족 탄소 원자이고; C_{2-6} 알케닐은 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등과 같이 하나의 이중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고; C_{2-10} 알케닐은 예로서, C_{2-6} 알케닐에 정의된 그룹 및 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐 등과 같이 하나의 이중 결합을 갖고 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고; C_{2-6} 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부피닐, 펜티닐, 헥시닐 등과 같이 하나의 삼중 결합을 포함하는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고; C_{2-10} 알키닐은 예로서, C_{2-6} 알키닐에 정의된 그룹 및 헵티닐, 옥티닐, 노티닐, 데시닐 등과 같이 하나의 삼중 결합을 갖고 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 의미하고; 그룹 또는 그룹의 일부로서 C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸 및 프로필과 같이 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 포함하고; C_{4-10} 알킬은 상기 정의된 바와 같이, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 포함한다. 용어 C_{1-6} 알킬옥시는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 1-메틸에틸옥시, 2-메틸-프로필옥시, 2-메틸부틸옥시 등과 같은 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 정의하고; C_{3-7} 사이클로알킬옥시는 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시 및 사이클로헥실옥시를 의미한다.

- <94> 앞서 본 명세서에서 사용된 바, 용어 (=0)는 탄소원자에 결합한 경우, 카보닐 부위를 형성하고, 황 원자에 1회 결합한 경우, 설폭사이드 그룹, 및 황원자에 2회 결합한 경우, 설폰일 그룹을 형성한다.
- <95> 어떤 구성에서 변수(예: 화학식(I-A)에서 아틸, R^3 , R^4)가 1회를 초과하여 존재하는 경우, 각 정의는 독립적이다.
- <96> 치환체로부터 환 시스템으로 그어진 선은 결합이 적절한 환 원자에 결합할 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들면, 화학식(I-A)의 화합물에 대하여, R^4 는 페닐 또는 피리딜 환의 어느 이용가능한 탄소 원자에 결합할 수 있다.
- <97> 앞서 언급된 부가염은 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물이 적절한 산, 예를 들면, 할로젠화수소산(예: 염산 또는 브롬화 수소산); 황산; 질산; 인산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산(즉, 부탄디오산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 판산 등과 같은 유기산과 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가염 형태를 포함하는 것으로 의미된다.
- <98> 앞서 언급한 약제학적으로 허용가능한 부가염은 또한 본 발명의 화합물이 형성할 수 있는 치료학적으로 활성인 비독성 염기, 특히, 금속 또는 아민 부가염 형태를 포함하는 것을 의미한다. 상기 염은 통상 산성의 수소 원자를 포함하는 본 발명의 화합물을 적절한 유기 및 무기 염기로 처리하여 수득될 수 있는, 예를 들면, 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리토 금속염, 예로서, 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 등, 유기 염기를 갖는 염, 예로서, 벤즈아티늄, N-메틸-D-글루카민염, 하이드라바민염, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산을 갖는 염일 수 있다.
- <99> 용어 부가염은 또한 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물이 형성할 수 있는 수화물 및 용매 부가 형태를 포함한다. 그러한 형태의 예는 수화물, 알콜레이트 등이다.
- <100> 앞서 사용된 바와 같이 용어 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 입체화학적 이성질체는 본 발명의 화합물이 소유할 수 있는, 동일한 시퀀스의 결합에 의해 연결된 동일한 원자로 구성되지만 교환될 수 없는 상이한 3

차 구조를 갖는 모든 가능한 화합물을 정의한다. 달리 언급되지 않거나 명시되지 않는 한, 화합물의 화학적 표기는 상기 화합물이 소유할 수 있는 모든 가능한 입체화학적 이성질체의 혼합물을 포함한다. 언급된 혼합물은 상기 화합물의 기본 분자 구조의 모든 디아스테레오머 및/또는 에난티오머를 포함할 수 있다. 순수한 형태 또는 서로 혼합된 형태로 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 모든 입체화학적 이성질체가 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 명백히 의도된다.

<101> 일부의 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물은 또한 그들의 호변 이성질체로 존재할 수 있다. 그러한 형태가 상기 일반식에서 분명하게 명시되지 않더라도, 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 명백히 의도된다.

<102> 이하 사용되는 바, 용어 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물은 그의 어느 서브그룹, 또한 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 4급 아민 및 모든 입체이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

<103> 화학식(I-A)의 적절한 화합물은 Y는 CR⁵ 또는 N이고; A는 CH, CR⁴ 또는 N이며; n은 0,1,2,3 또는 4이고; Q는 -NR¹R²이며; R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알킬옥시, C₁₋₁₂알킬카보닐, C₁₋₁₂알킬옥시카보닐, 아릴, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노카보닐로부터 선택되거나(여기에서, C₁₋₁₂알킬 그룹은 하이드록시, C₁₋₆알킬옥시, 하이드록시C₁₋₆알킬옥시, 카복실, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 시아노, 아미노, 이미노, 아미노카보닐, 아미노카보닐아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₆알킬)아미노, 아릴 및 Het로부터 각각 선택되는 한개 또는 두개의 치환체들로 임의로 각각 독립적으로 치환될 수 있다); R¹ 및 R²는 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아지도 또는 모노- 또는 디(C₁₋₁₂알킬)아미노C₁₋₄알킬리텐을 형성할 수 있고; R³은 수소, 아릴, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐로 치환된 C₁₋₆알킬이며; 각 R⁴는 독립적으로 하이드록시, 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 아미노카보닐, 니트로, 아미노, 트리할로메틸, 트리할로메틸옥시이고; R⁵는 수소 또는 C₁₋₄알킬이며; L은 -X¹-R⁶ 또는 -X²-Alk-R⁷이고; 여기에서, R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 페닐 또는 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, C₁₋₆알킬카보닐, C₁₋₆알킬옥시카보닐, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환되는 페닐이고; X¹ 및 X²는 각각 독립적으로 -NR³-, -NH-NH-, N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- 또는 -S(=O)₂-이고; Alk는 C₁₋₄알칸디일이고; 아릴은 페닐 또는 각각 독립적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬옥시, 시아노, 니트로 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 한개, 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체들로 치환되는 페닐이고; Het는 지방족 또는 방향족 헤테로사이클릭 라디칼이고; 여기에서, 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤리디닐, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로티오프라닐로부터 선택되고(여기에서, 각각의 지방족 헤테로사이클릭 라디칼은 임의로 옥소 그룹으로 치환될 수 있다); 방향족 헤테로사이클릭 라디칼은 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고(여기에서, 각각의 방향족 헤테로사이클릭 라디칼은 임의로 하이드록시 그룹으로 치환될 수 있다)인 것이다.

<104> 화학식(I-A)의 가장 바람직한 화합물은

<105> 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B1; 화합물 1);

<106> 6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-N2-(4-플루오로페닐)-2,4-피리미딘디아민(*1.B1; 화합물 2);

<107> 4-[[4-[2,4-디클로로페닐)메틸]-6-[(4-하이드록시부틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B2; 화합물 3);

<108> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[(3-하이드록시부틸)아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(*1.B1; 화합물 4);

<109> N-[2-[(4-시아노페닐)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-4-피리미디닐]아세트아미드(*1.B7; 화합물 5);

<110> N-[2-[(4-시아노페닐)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-4-피리미디닐]-부탄아미드(*1.B7; 화합물 6);

<111> 4-[[2-아미노-6-(2,6-디클로로페녹시)-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B1; 화합물 7);

- <112> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)페닐]-6-[(2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B2; 화합물 8);
- <113> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B2; 화합물 9);
- <114> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[[2-(2-하이드록시에톡시)에틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 모노하이드로클로라이드(*1.B2; 화합물 10);
- <115> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(*1.B2; 화합물 11);
- <116> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)-메틸]-6-(하이드록시아미노)-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B4; 화합물 12);
- <117> 4-[[4-[(2-시아노에틸)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)-메틸]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B3; 화합물 13);
- <118> 4-[[4-[2,6-디클로로페닐)메틸]-6-[[2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(*1.B3; 화합물 14);
- <119> 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B1; 화합물 15);
- <120> N2-(4-브로모페닐)-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-메틸-2,4-피리미딘디아민(*1.B1; 화합물 16);
- <121> 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)-아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(*1.B8a; 화합물 17);
- <122> 4-[[2-[(2,4,6-트리메틸페닐)-아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 18);
- <123> 4-[[4-[(2,6-디메틸페닐)-아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 19);
- <124> 4-[[4-(2,4,6-트리메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B10; 화합물 20);
- <125> 4-[[4-[(2,6-디클로로페닐)티오]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B10; 화합물 21);
- <126> 4-[[4-[[2,6-디브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 22);
- <127> 4-[[4-[[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 23);
- <128> 4-[[4-[(2,4-디클로로-6-메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 24);
- <129> 4-[[2-[(시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸벤조니트릴(*1B.8a or 1.B8b; 화합물 25);
- <130> 4-[[4-[(2,4-디브로모-6-플루오로페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 26);
- <131> 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤제네아세토니트릴(*1.B1; 화합물 27);
- <132> 4-[[4-[메틸(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 28);
- <133> 4-[[4-[(2,4,6-트리클로로페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 29);
- <134> 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)티오]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B10; 화합물 30);
- <135> 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(*1.B11; 화합물 31);
- <136> 4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B1; 화합물 32);
- <137> 4-[[2-아미노-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B1; 화합물 33);
- <138> 4-[[4-(2-브로모-4-클로로-6-메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B10; 화합물 34);
- <139> 4-[[4-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 35);
- <140> 3,5-디클로로-4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 36);
- <141> 4-[[4-[[2,6-디클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9c; 화합물

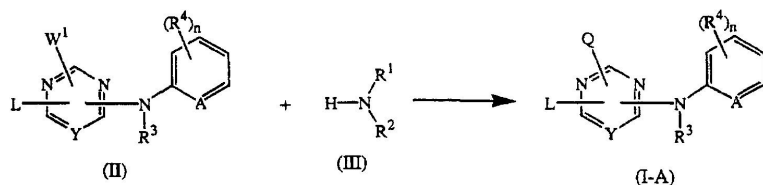
37);

- <142> 4-[[4-[(2,4-디브로모-3,6-디클로로페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 38);
- <143> 4-[[4-[(2,6-이브로모-4-프로필페닐)아미노]-2-피리미디닐]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 39);
- <144> 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤즈아미드(*1.B11; 화합물 40);
- <145> 4-[[4-[(4-(1,1-디메틸에틸)-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 41);
- <146> 4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]옥시]-3,5-디메틸벤조니트릴(*1.B10; 화합물 42);
- <147> 4-[[4-[(4-클로로-2,6-디메틸페닐)아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 43);
- <148> 4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-5-메틸-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸벤조니트릴(*1.B9b; 화합물 44);
- <149> 4-[[4-[[4-(1,1-디메틸에틸)-2,6-디메틸페닐]아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 45);
- <150> 4-[[4-[(4-브로모-2,6-디메틸페닐)아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 46);
- <151> 4-[[5-메틸-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)티오]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(*1.B9c; 화합물 47);
- <152> 4-[[4-[(2,6-디브로모-4-프로필페닐)아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 48);
- <153> 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤즈아미드, N3-옥사이드(*1.B12; 화합물 49);
- <154> N2-(4-클로로페닐)-N4-(2,4,6-트리메틸페닐)-2,4-피리미딘디아민(*1.B8a; 화합물 50);
- <155> 4-[[4-[[2,6-디브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]-5-메틸-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴(*1.B9a; 화합물 51);
- <156> 4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-5-메틸-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸 벤조니트릴(*1.B9b; 화합물 52);
- <157> 4-[[4-[(페닐메틸)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 53);
- <158> 4-[[4-아미노-6-(2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B15; 화합물 54);
- <159> 4-[[4-아미노-6-[(2-클로로-6-메틸페닐)아미노]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B13a; 화합물 55);
- <160> 4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B13a or 1.B13b; 화합물 56);
- <161> 4-[[4-(하이드록시아미노)-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B14; 화합물 57);
- <162> 4-[[4-아미노-6-[(2-에틸-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B13b; 화합물 58);
- <163> 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)티오]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B13b; 화합물 59);
- <164> 4-[[4-(하이드록시아미노)-6-[(2,4,6-트리클로로페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B14; 화합물 60);
- <165> 4-[[4-아미노-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B13b; 화합물 61);
- <166> 4-[[4-(하이드록시아미노)-6-(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B14; 화합물 62);
- <167> 4-[[4-아미노-6-[(2,4-디클로로-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B13b; 화합물 63);
- <168> 4-[[4-[(2,4-디클로로-6-메틸페닐)아미노]-6-(하이드록시아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]-아미노]벤조니트릴(*1.B14; 화합물 64);
- <169> 4-[[4-(하이드록시아미노)-6-(2,4,6-트리클로로페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 (1:1) (*1.B14; 화합물 65);

- <170> 4-[[4-(4-아세틸-2,6-디메틸페녹시)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B16; 화합물 66);
- <171> 4-[[4-아미노-6-(2,4,6-트리브로모페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B17; 화합물 67);
- <172> 4-[[4-아미노-6-(4-니트로-2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B17; 화합물 68);
- <173> 4-[[4-아미노-6-(2,6-디브로모-4-메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B17; 화합물 69);
- <174> 4-[[4-아미노-6-(4-포밀-2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B17; 화합물 70);
- <175> 4-[[4-아미노-6-[(2,4-디클로로페닐)티오]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B17; 화합물 71);
- <176> 4-[[4-[(5-아세틸-2,3-디하이드로-7-메틸-1H-인덴-4-일)옥시]-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일]-아미노]벤조니트릴(*1.B20; 화합물 72);
- <177> 4-[[4-아미노-6-[(4-브로모-2-클로로-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B20; 화합물 73);
- <178> 4-[[4-아미노-6-[(2-클로로-4,6-디메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B20; 화합물 74);
- <179> 4-[[4-아미노-6-[[2,4-디클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]-아미노]벤조니트릴(*1.B13; 화합물 75);
- <180> 4-[[4-아미노-6-[메틸(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*1.B18; 화합물 76);
- <181> 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디브로모-4-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]-벤조니트릴(*B13b; 화합물 77);
- <182> 4-[[4-아미노-6-[[2,6-디브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*1.B13b; 화합물 78); 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 및 입체화학적 이성질체이다(*는 화학식(I-A)의 화합물을 합성하는 실험부에 리스트된 제조 방법의 실시예 번호를 나타낸다).
- <183> 화학식(I-B)의 적절한 화합물은 하기 제한 조건중 적어도 하나를 만족시키는 것이다:
- <184> (i) $-b^1 = b^2 - C(R^{2a}) = b^3 - b^4$ 는 식 (b-1)의 라디칼이거나;
- <185> (ii) q는 0이거나;
- <186> (iii) R^{2a} 는 시아노 또는 $-C(=O)NH_2$, 바람직하게 R^{2a} 는 시아노이거나;
- <187> (iv) Y는 시아노, $-C(=O)NH_2$ 또는 할로젠, 바람직하게 할로젠이거나;
- <188> (v) Q는 수소 또는 $-NR^4R^5$ 이거나(여기에서, R^4 및 R^5 는 바람직하게 수소이다);
- <189> (vi) L은 $-X-R^3$ (여기에서, X는 NR^1 , O 또는 S이고, 가장 바람직하게 X는 NH이고, R^3 는 바람직한 치환체로서 C_{1-6} 알킬, 할로젠 및 시아노로 치환된 페닐이다)이다.
- <190> 화학식(I-B)의 화합물의 또다른 관심의 대상이 되는 그룹은 L은 $-X-R^3$ (여기에서, R^3 은 클로로, 브로모, 플루오로, 시아노 또는 C_{1-4} 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환체로 치환된 2,4,6-삼치환된 페닐이다)인 화합물이다.
- <191> Y가 클로로 또는 브로모이고 Q는 수소 또는 아미노인 화학식(I-B)의 화합물이 또다른 관심의 대상이 된다.
- <192> 특정의 화학식(I-B)의 화합물은 피리딘 환의 2번 위치의 부위가 4-시아노-아닐리노 그룹인 화학식(I-B)의 화합물이다.
- <193> 바람직한 화학식(I-B)의 화합물은 피리딘 환의 2번 위치의 부위가 4-시아노-아닐리노 그룹이고, L은 $-X-R^3$ (여기

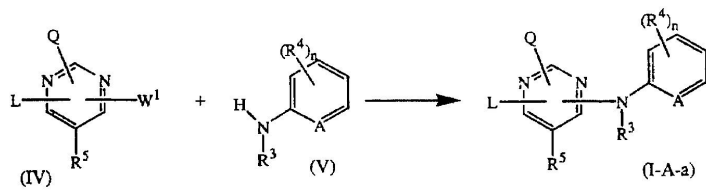
에서, R^3 은 2,4,6-삼치환된 페닐이다)이고, Y는 할로젠이고, Q는 수소 또는 NH_2 인 화학식(I-B)의 화합물이다.

- <194> 가장 바람직한 화학식(I-B)의 화합물은
- <195> 4-[[4-아미노-5-클로로-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
- <196> 4-[[5-클로로-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
- <197> (4-[[5-브로모-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
- <198> 4-[[4-아미노-5-클로로-6-[(4-시아노-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]-벤조니트릴;
- <199> 4-[[5-브로모-6-[(4-시아노-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
- <200> 4-[[4-아미노-5-클로로-6-(4-시아노-2,6-디메틸페닐옥시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴;
- <201> 4-[[4-아미노-5-브로모-6-(4-시아노-2,6-디메틸페닐옥시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴; 그의 N-옥사이드, 약제학적으로 허용가능한 부가염, 4급 아민 및 입체화학적 이성질체이다.
- <202> 화학식(I-C)의 관심의 대상이 되는 그룹은 하나 이상의 하기 조건을 만족시키는 화학식(I-C)의 화합물이다:
- <203> (i) n 은 1이다;
- <204> (ii) $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ 는 식 $(a-1)$ 의 2가 라디칼을 나타낸다;
- <205> (iii) R^1 은 수소 또는 알킬이다;
- <206> (iv) R^2 는 시아노; 아미노카보닐; 모노- 또는 디(메틸)아미노카보닐; 시아노, 아미노카보닐 또는 모노- 또는 디(메틸)아미노카보닐로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 더욱 특히, $R^2 = NR^1$ -부위에 대하여 4번 위치이다;
- <207> (v) L은 $-X-R^3$ 이다(여기에서, X는 바람직하게는 $-NR^1$, $-O-$ 또는 $-S-$, 가장 바람직하게 X는 $-NH-$ 이고, R^3 은 바람직한 치환체로서 C_{1-6} 알킬, 할로젠 및 시아노로 치환된 페닐이다).
- <208> 화학식(I-C)의 바람직한 화합물은 L이 $-X-R^3$ 이고(여기에서, R^3 은 각각 독립적으로 클로로, 브로모, 플루오로, 시아노 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되는 각 치환체로 치환되는 이치환된 페닐 그룹 또는 삼치환된 페닐 그룹이다).
- <209> 가장 바람직한 화학식(I-C)의 화합물은 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴벤조니트릴이다.
- <210> 화학식(I-A)의 화합물을 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- <211> 특히, 화학식(I-A)의 화합물은 통상 임의로 적절한 염기, 예를 들면, 소듐하이드록사이드, 소듐하이드라이드, 트리에틸아민 또는 N,N-디-이소프로필-에틸아민 등의 존재하에 반응 불활성 용매, 예를 들면, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, N-메틸-피롤리딘 등에서 화학식(II)의 중간체(여기에서, W^1 은 할로 원자와 같은 적절한 이탈기이다)를 화학식(III)의 아미노 유도체와 반응시켜 제조될 수 있다.

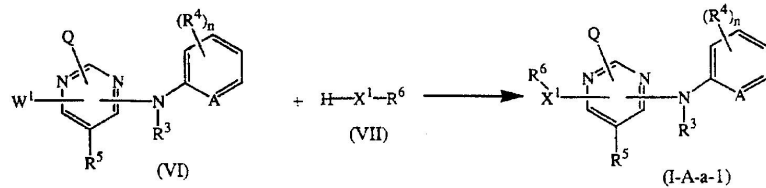


- <212>
- <213> Q가 NR^1R^2 이고 R^2 가 하이드록시 부위를 포함하는 경우, 하이드록시 부위가 벤질과 같은 적절한 보호 그룹 P를 수반하는 중간체(III)의 보호된 형태와 반응시키고, 연속하여 예를 들면, 질소 대기하에 디클로로메탄중 BBr_3 과 반응시키는 공지된 방법에 따라 보호 그룹을 제거하여 상기 반응을 용이하게 수행할 수 있다.
- <214> Y가 CR^5 인 화학식(I-A)의 화합물, 즉 화학식(I-A-a)의 화합물은 또한 임의로 산, 예를 들면, 디에틸에테르중 1N 염산의 존재하에 임의로 용매, 예를 들면 물, 2-프로판올, 디에틸에테르, 1-메틸-2-피롤리딘 등중 화학식(I

V)의 중간체를 화학식(V)의 아미노 유도체와 반응시켜 제조할 수 있다. 이 반응은 예를 들면, 무산소 아르곤 또는 질소와 같이 반응 불활성 대기하에서 용이하게 반응을 수행할 수 있다.



L이-X¹-R⁵인 화학식(I-A-a)의 화합물, 즉 화학식(I-A-a-1)의 화합물은 또한 적절한 용매, 예를 들면, 1,4-디옥산주 화학식(VI)의 중간체를 화학식(VII)의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다.



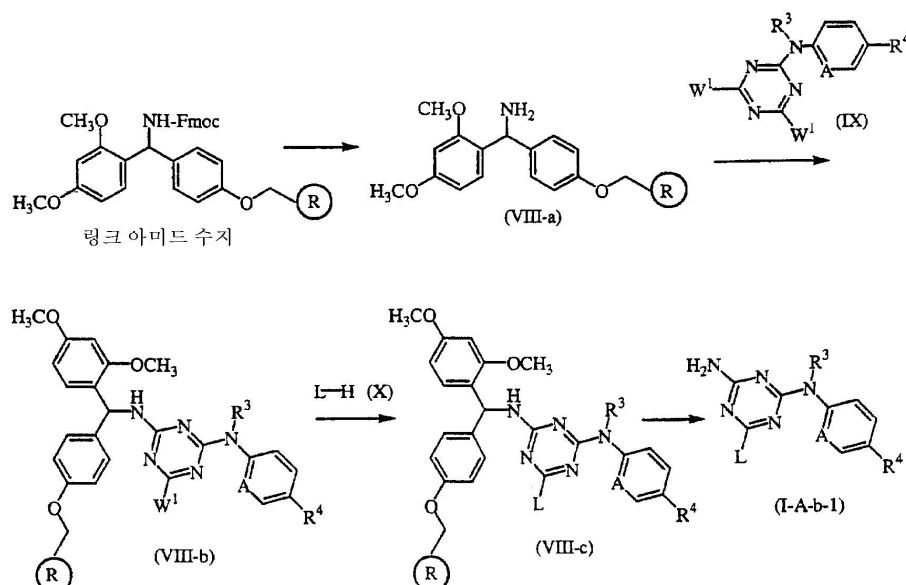
X¹의 성질에 따라 적절한 염기 또는 산을 사용하여 반응 속도를 개선할 수 있다. 예를 들면, X¹이-O-인 경우, 수소화나트륨이 적절한 염기로서 사용될 수 있거나; X¹이-NR³-인 경우, HCl이 적절한 산으로서 사용될 수 있다.

화학식(I-A)의 화합물(여기에서, Y는 N이다)(상기 화합물은 화학식(I-A-b)에 의해 나타내진다)은 또한 고체상 합성 기술을 사용항 통상 제조될 수 있다. 일반적으로, 고체상 합성은 합성내 중간체를 폴리머 서포트(support)와 반응시키는 것을 포함한다. 이 폴리머 서포트된 중간체는 이어서 다수의 합성 단계를 통해 수행될 수 있다. 각 단계후, 수지 여과 및 다양한 용매로 수회 세척하여 불순물을 제거하였다. 각 단계에서 수지를 분할하여 다음 단계에서 다양한 중간체와 반응시켜 다수의 화합물을 합성시킬 수 있다. 본 방법중 최종 단계후 수지를 시약으로 처리하거나 샘플로부터 수지를 분할하기 위하여 프로세싱한다.

적절한 폴리머 서포트는 예를 들면, Rink Amide 수지(Calbiochem Novabiochem Corp. San Diego, California)를 포함한다.

예를 들면, 화학식(I-A-b)의 화합물(여기에서, n은 1이고 R⁴ 치환체는 A의 메타 위치에 위치하고, NR¹R²는 NH₂이다)(상기 화합물은 화학식(I-A-b-1)에 의해 나타내진다)을 도식 I에 도시한 방법에 따라 제조하였다.

*도식 I



도식 I에서, 피페리딘의 존재하에 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드와 같은 적절한 용매중에서 Rink Amide 수지

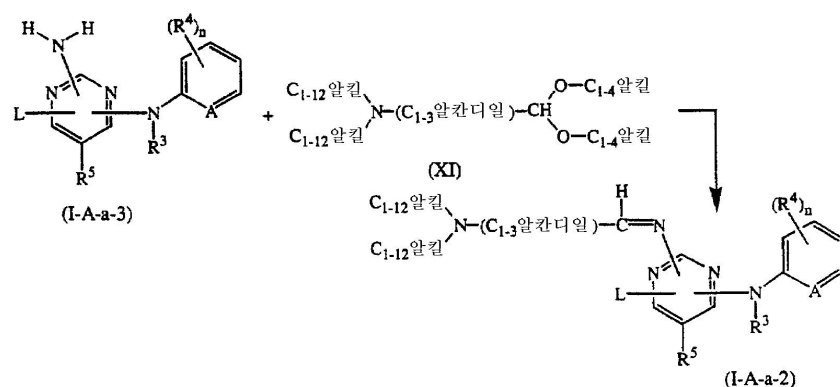
를 반응시켜 식(VIII-a)의 1차 아민을 수득한 후 추가로 예를 들면 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에, 디메틸설폭사이드와 같은 적절한 용매중에서 화학식(IX)의 중간체(여기에서, W^1 은 할로 원자와 같은 적절한 이탈 그룹이다)의 중간체와 반응시켰다. N,N-디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 디메틸설폭사이드 등과 같은 다양한 용매로 수회 세척하여 불순물을 제거할 수 있다. 이어서 생성된 식(VIII-b)의 폴리머-결합 중간체를 추가로 L-H(X)와 반응시켰다. 이 형질변환을 촉진시키기 위해, 실버 트리플레이트, 소듐 헥사메틸디실라이드 또는 카보네이트를 사용할 수 있다. 최종적으로 수지를 테트라하이드로푸란중 트리플루오로아세트산과 같은 분해제(cleavage agent)와 처리하여, 화학식(I-A-b-1)의 화합물을 수득한다.

<225> 본 및 하기 제조에서, 반응 생성물을 반응 매질로부터 분리할 수 있고, 필요한 경우, 추가로 예를 들면 추출법, 재결정법, 증류법, 연마법(trituration) 및 크로마토그래피와 같이 통상 본 분야에 공지되어 있는 방법에 따라 정제할 수 있다.

<226> 화학식(I-A)의 화합물을 추가로 본 분야에 공지된 그룹 변환법에 따라 서로 화학식(I-A)의 화합물로 전환시켜 제조할 수 있다.

<227> 화학식(I-A)의 화합물은 3가의 질소를 그의 N-옥사이드 형태로 전환시키는 공지된 방법에 따라 상응하는 N-옥사이드 형태로 전환될 수 있다. 언급된 N-산화 반응은 통상 화학식(I-A)의 출발 물질을 적절한 유기 또는 무기 과산화물과 반응시켜 수행될 수 있다. 적절한 무기 과산화물은 예를 들면, 과산화수소, 과산화알칼리 금속 또는 과산화알칼리토 금속(예: 과산화나트륨, 과산화칼륨); 적절한 유기 과산화물은 과산화산, 예를 들면, 벤젠카보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카보퍼옥소산(예: 3-클로로벤젠-카보퍼옥소산), 퍼옥소알카노산(예: 퍼옥소아세트산), 알킬하이드로퍼옥사이드(예: t-부틸 하이드로퍼옥사이드)를 포함한다. 적절한 용매는 예를 들면, 물, 저급 알콜(예: 에탄올 등), 탄화수소(예: 톨루엔), 케톤(예: 2-부타논), 할로젠화 탄화수소(예: 디클로로메탄) 및 그러한 용매의 혼합물이다.

<228> 예를 들면, 화학식(I-A-a)의 화합물(여기에서, Q는 NR^1R^2 이고 R^1 및 R^2 는 함께 모노- 또는 디(C_{1-12} 알킬)아미노 C_{1-4} 알킬리덴을 형성한다)(상기 화합물은 화학식(I-A-a-2)에 의해 나타내진다)은 화학식(I-A-a)의 화합물(여기에서, R^1 및 R^2 는 수소이다)(상기 화합물은 화학식(I-A-a-3)에 의해 나타내진다)을 화학식(XI)의 중간체 또는 그의 작용 유도체와 반응시켜 제조될 수 있다.



<229> 또한, 화학식(I-A-a)의 화합물(여기에서, Q는 NR^1R^2 이고 R^1 및 R^2 는 수소이다)은 예를 들면, 적절한 염기의 존재하에 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 반응-불활성 용매중에서 아실 할라이드 또는 알킬 클로로포름에이트와 추가로 반응시켜 상응하는 아마이드, 각각 카바메이트 유도체를 형성한다.

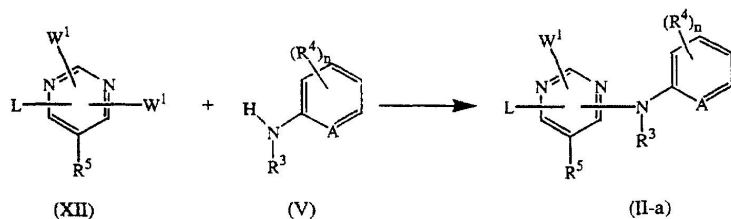
<231> 본 발명의 화학식(I-A)의 화합물중 일부 및 중간체중 일부는 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 상기 화합물 및 상기 중간체의 순수한 입체화학적 이성질체 형태를 본 분야의 방법에 적용에 의해 수득할 수 있다. 예를 들면, 디아스테레오머는 물리적 방법, 예를 들면, 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예로서 역류 분해, 액상 크로마토그래피 등이 방법에 의해 분리할 수 있다. 에난티오머는 우선 라세믹 혼합물을 키랄산과 같은 적절한 분할제를 사용하여 디아세테레오머 염 또는 화합물의 혼합물로 전환시킨 후; 이어서 예를 들면, 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예로서 액상 크로마토그래피 등이 방법에 의해 물리적으로 분리한 후; 최종적으로 분리된 디아스테레오머 염 또는 화합물을 상응하는 에난티오머로 전환시켜, 라세믹 혼합물로부터 수득할 수 있다. 중간 반응이 입체특이적으로 일어나는 경우, 순수한 입체화학적 이성질체 형태는 또한 적절한 중간체

및 출발 물질의 순수한 입체화학적 이성질체 형태로부터 수득될 수 있다.

<232> 화학식(I-A)의 화합물 및 중간체를 분리하는 다른 방법은 액상 크로마토그래피, 특히 키랄 정지상을 사용하는 액상 크로마토그래피를 포함한다.

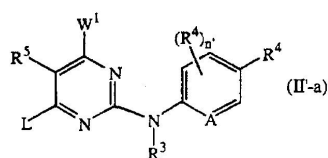
<233> 일부의 중간체 및 출발 물질은 공지된 화합물이고 상업적으로 이용가능하거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<234> 화학식(II)의 중간체(여기에서, Y는 CR⁵이다)(상기 화합물은 화학식(II-a)에 의해 나타내진다)은 화학식(I-a)의 화합물의 제조와 유사하게 화학식(XII)의 중간체를 화학식(V)의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다.



<235>

<236> 화학식(II-a)의 중간체의 특정 하부그룹은 하기 식(II'-a)로 나타낼 수 있다:

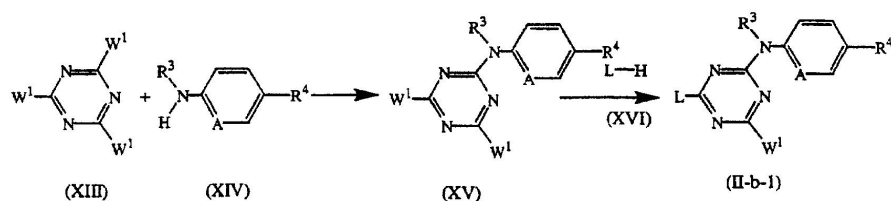


<237>

<238> 상기 식에서, n'은 0, 1, 2, 또는 3이다.

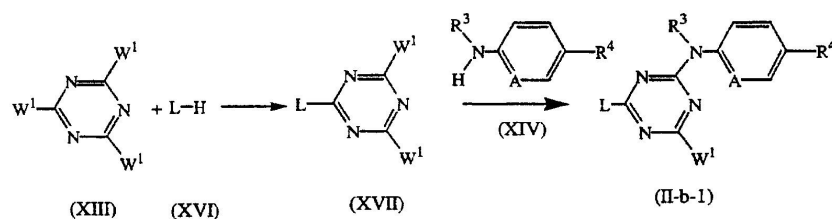
<239> 화학식(II'-a)의 특정 중간체는 W¹이 할로 원자, 더욱 특히 클로로 원자인 것이다.

<240> 화학식(II)의 중간체(여기에서, Y는 N이고, R⁴는 NR³의 파라위치에 위치하고, n은 1이다)(상기 화합물은 화학식(II-b-1)에 의해 나타내진다)는 트리에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재하에 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 등과 같은 반응-불활성 용매중에서 화학식(XIII)의 중간체(여기에서, W¹은 할로젠 원자와 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(XIV)의 아민 유도체와 반응시킨 후; 연속하여 염기, 예를 들면, 탄산칼륨, 수소화나트륨, N,N-디이소프로필-에틸아민 등의 존재하에 아세트니트릴, 1,4-디옥산 등과 같은 반응-불활성 용매중에서 수득된 화학식(XV)의 중간체를 화학식(XVI)의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다.



<241>

<242> 상기 반응 도식의 순서는 또한 역행, 즉 우선 화학식(XIII)의 중간체를 화학식(XVI)의 중간체와 반응시킨 후, 생성된 화학식(XVII)의 중간체를 추가로 화학식(XIV)의 아민 유도체와 반응시켜; 화학식(II-b-1)의 중간체를 형성할 수 있다.



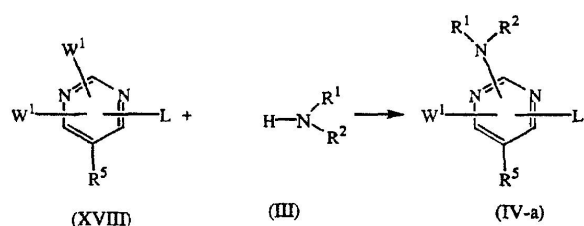
<243>

<244> 특정 중간체는 화학식(II-b-a)의 중간체(여기에서, R⁴는 시아노, 아미노, 카보닐, 니트로 또는 트리플루오로메

틸이고, R^3 은 수소이며, A는 CH이고, W^1 은 클로로 및 브로모와 같은 할로젠이고, L은 화학식(I)의 화합물에서 정의된 바와 같고(단, R^6 은 p-시아노-페닐, p-니트로-페닐, p-메톡시-페닐 및 p-아미노카보닐-페닐외의 것이다), R^7 은 2-(4-하이드록시페닐)에틸]아미노이외의 것이고; 더욱 특히, R^3 , A 및 W^1 은 상기 정의된 바와 같고, R^4 는 시아노이고 L은 $-X-R^6$ 또는 $X^2-Alk-R^7$ (여기에서, R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 인다닐, 인돌릴 또는 페닐이고, 상기 인다닐, 인돌릴 또는 페닐 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, 포르밀, 시아노, 니트로, 아미노 및 트리플루오로메틸로부터 각각 독립적으로 선택되는 두개, 세개, 네개 또는 다섯개의 치환체로 치환될 수 있다)인 것이다.

<245>

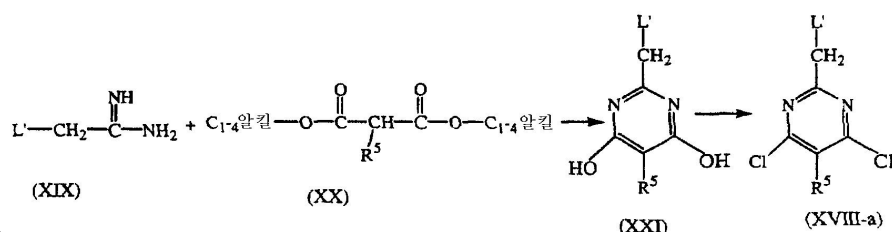
화학식(IV)의 중간체(여기에서, Q는 NR^1R^2 이다)(상기 화합물은 화학식(IV-a)에 의해 나타내진다)은 1,4-디옥산, 2-프로판올 등과 같은 반응 불활성 용매중에서 화학식(XVIII)의 피리미딘 유도체(여기에서, W^1 은 할로 원자와 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(III)의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상이한 레지오(regio)-특이 이성질체를 형성할 수 있고 예를 들면, 크로마노그래피와 같은 적절한 분리 기술을 사용하여 서로로부터 분리할 수 있다.



<246>

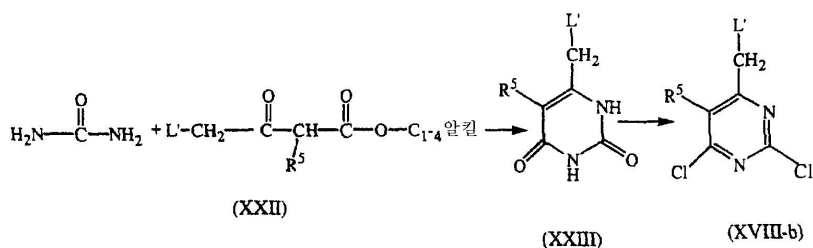
<247>

화학식(XVIII)의 중간체(여기에서, L은 $L'-CH_2$ 이고 피리미딘 환의 2번 위치에 결합하고 W^1 은 클로로이다)(상기 화합물은 화학식(XVIII-a)에 의해 나타내진다)는 예를 들면, 나트륨의 존재하에 예를 들면, 에탄올과 같은 용매 중 화학식(XIX)의 이미드아미드를 화학식(XX)의 프로판디옥산 에스테르와 반응시킨 후, 형성된 화학식(XXI)의 중간체를 예를 들면, 포스포릴 클로라이드와 같은 적절한 제제와 함께 반응시켜 제조할 수 있다.



<248>

화학식(XVIII)의 중간체(여기에서, L은 $L'-CH_2$ 이고 피리미딘 환의 4 또는 6번 환에 결합하고 W^1 은 클로로이다)(상기 화합물은 화학식(XVIII-b)에 의해 나타내진다)는 예를 들면, 나트륨의 존재하에 예를 들면, 에탄올과 같은 용매 중 화학식(XXII)의 중간체를 우레아 또는 그의 작용성 유도체와 반응시킨 후, 형성된 화학식(XXIII)의 중간체를 예를 들면, 포스포릴 클로라이드와 같은 적절한 제제와 함께 반응시켜 제조할 수 있다.

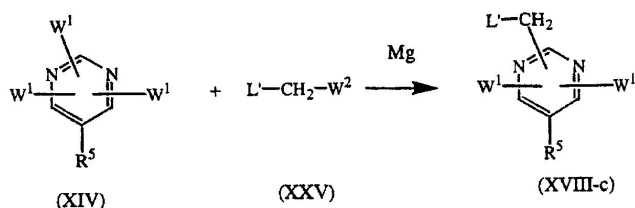


<250>

<251>

화학식(XVIII)의 중간체(여기에서, L은 $L'-CH_2$ 이고 피리미딘 환상의 어느 곳에 결합한다)(상기 화합물은 화학식(XVIII-c)에 의해 나타내진다)는 그리냐르 반응 (Grignard 반응)의 방법에 따라 화학식(XXIV)의 중간체(여기에서, W^1 은 할로 원자와 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(XXV)의 중간체(여기에서, W^2 은 할로 원자와 같은 적

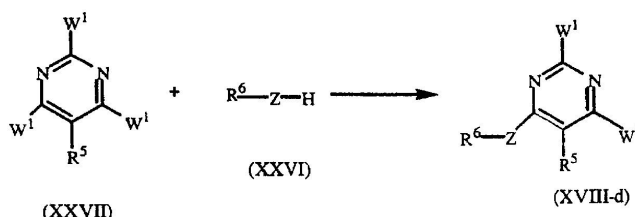
절한 이탈 그룹이다)와 반응시켜 제조할 수 있다.



<252>

<253>

화학식(XVIII)의 중간체(여기에서, L은 $-\text{Z-R}^6$ 이고, 여기에서-Z는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 이며, $-\text{Z-R}^6$ 은 피리미딘 환의 4번 또는 6번에 결합한다)(상기 화합물은 화학식(XVIII-d)에 의해 나타내진다)는 적절한 염기, 예를 들면, 수산 화칼륨 또는 디이소프로필 에탄아민, 또는 수소화나트륨의 존재하에 테트라하이드로푸란 또는 1,4-디옥산과 같은 반응-불활성 용매중에서 화학식(XXVI)의 중간체를 화학식(XXVII)의 중간체(여기에서, W^1 은 할로 원자와 같은 적절한 이탈 그룹이다)와 반응시켜 제조할 수 있다.



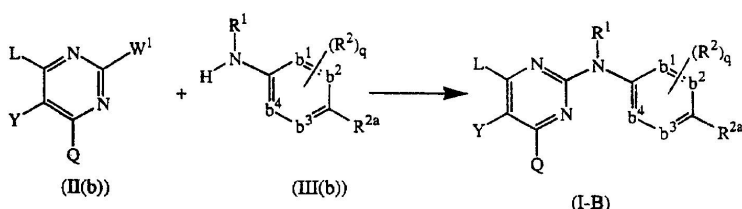
<254>

<255>

화학식(I-A)의 화합물 및 일부의 중간체는 R 또는 S 배위로 존재하는, 하나 이상의 입체학적 중심을 가질 수 있다.

<256>

통상, 화학식(I-B)의 화합물은 임의로 산, 예를 들면, 디에틸 에테르 등 중 1N 염산의 존재하에, 반응 불활성 대기, 예를 들면, 무산소 아르곤 또는 질소하에, 임의로 무용매상태 또는 반응 불활성 용매, 예를 들면 에탄올, 1-메틸-2-피롤리디놀, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 디메틸 설펍사이드, 테트라린, 설펍산, 아세트니트릴 등중 화학식(II(b))의 중간체(여기에서, W^1 은 할로겐, 하이드록시, 트리플레이트, 토실레이트, 티오메틸, 메틸설펍닐, 트리플루오로메틸설펍닐 등과 같은 적절한 이탈 그룹이다)와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 50℃ 및 250℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



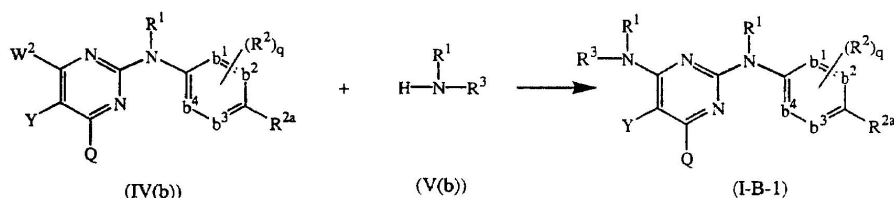
<257>

<258>

본 반응 및 하기 제조에서, 반응 생성물을 반응 매질로부터 분리할 수 있고, 필요한 경우, 추가로 예를 들면 추출법, 재결정법, 증류법, 연마법 및 크로마토그래피와 같이 통상 본 분야에 공지되어 있는 방법에 따라 정제할 수 있다.

<259>

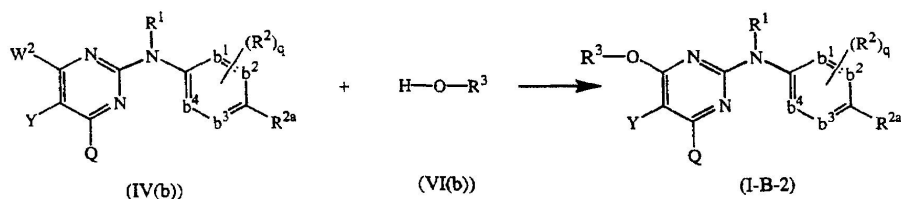
화학식(I-B)의 화합물(여기에서, L은 식- $\text{NR}^1\text{-R}^3$ 이다)(상기 화합물은 화학식(I-B-1)에 의해 나타내진다)은 임의로 산, 예를 들면, 디에틸 에테르 등 중 1N 염산의 존재하에, 반응 불활성 대기, 예를 들면, 무산소 아르곤 또는 질소하에, 임의로 무용매상태 또는 적절한 용매, 예를 들면 에탄올, 1-메틸-2-피롤리디놀, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 디메틸 설펍사이드, 테트라린, 설펍산, 아세트니트릴 등중 화학식(IV(b))의 중간체(여기에서, W^2 은 할로겐 또는 트리플레이트와 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(V(b))의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 50℃ 내지 250℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



<260>

<261>

화학식(I-B)의 화합물(여기에서, L은 식-O-R³이다)(상기 화합물은 화학식(I-B-2)에 의해 나타내진다)은 임의로 염기, 예를 들면, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨 등의 존재하에, 반응 불활성 대기, 예를 들면, 무산소 아르곤 또는 질소하에, 적절한 용매, 예를 들면 1,4-디옥산, 디메틸 설폭사이드, 테트라린, 설포란 등중 화학식(IV(b))의 중간체(여기에서, W²은 할로젠 또는 트리플레이트와 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(V(b))의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 50℃ 내지 250℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



<262>

<263>

화학식(I-B)의 화합물은 추가로 본 분야의 공지된 그룹 전환 반응에 따라 서로 화학식(I-B)의 화합물로 전환에 의해 제조될 수 있다.

<264>

화학식(I-B)의 화합물을 상기 기재된 방법에 의해 상응하는 N-옥사이드 형태로 전환시킬 수 있다.

<265>

예를 들면, 화학식(I-B)의 화합물(여기에서, Q는 할로젠이다)은 임의로 적절한 염기, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필-에틸아민 등의 존재하에 반응 불활성 용매, 1,4-디옥산등중 시약으로서 NH₂R⁴를 사용하여 상응하는 화합물(여기에서, Q는 -NR⁴H이다)로 전환될 수 있다. R⁴가 하이드록시 부위를 포함하는 경우, NH₂R⁴의 보호된 형태(여기에서, 하이드록시 부위는 트리알킬실릴 그룹과 같은 적절한 보호 그룹 P를 포함한다)로 상기 반응을 용이하게 수행하고, 연속하여 본 분야의 공지된 방법에 따라 보호 그룹을 제거할 수 있다.

<266>

본 발명의 화학식(I-B)의 화합물중 일부 및 중간체중 일부는 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 상기 화합물 및 상기 중간체의 순수한 입체화학적 이성질체 형태를 본 분야의 방법에 적용에 의해 수득할 수 있다. 예를 들면, 디아스테레오머는 물리적 방법, 예를 들면, 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예로서 역류 분해, 액상 크로마토그래피 등이 방법에 의해 분리할 수 있다. 에난티오머는 우선 라세믹 혼합물을 키랄산과 같은 적절한 분할제를 사용하여 디아세테레오머 염 또는 화합물의 혼합물로 전환시킨 후; 이어서 예를 들면, 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술, 예로서 액상 크로마토그래피 등이 방법에 의해 물리적으로 분리한 후; 최종적으로 분리된 디아스테레오머 염 또는 화합물을 상응하는 에난티오머로 전환시켜, 라세믹 혼합물로부터 수득할 수 있다. 중간 반응이 입체특이적으로 일어나는 경우, 순수한 입체화학적 이성질체 형태는 또한 적절한 중간체 및 출발 물질의 순수한 입체화학적 이성질체 형태로부터 수득될 수 있다.

<267>

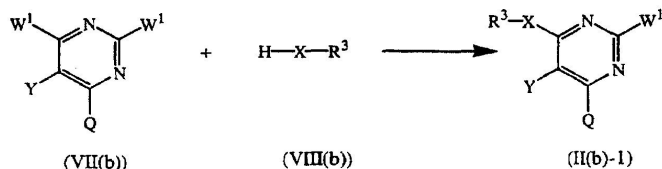
화학식(I-B)의 화합물 및 중간체를 분리하는 다른 방법은 액상 크로마토그래피, 특히 키랄 정지상을 사용하는 액상 크로마토그래피를 포함한다.

<268>

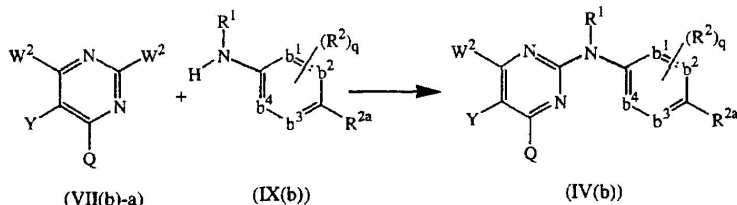
일부의 중간체 및 출발 물질은 공지된 화합물이고 상업적으로 이용가능하거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<269>

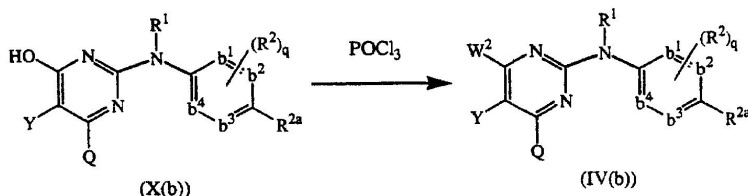
화학식(II(b))의 중간체(여기에서, L은 -X-R³이다)(상기 화합물은 화학식(II(b)-1)에 의해 나타내진다)은 염기, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민 등의 존재하에 1,4-디옥산, 2-프로판올 등과 같은 반응 불활성 용매중에서 화학식(VII(b))의 피리미딘 유도체(여기에서, W¹은 상기 정의된 바와 같다)를 HXR³(VII(b))와 반응시켜 제조할 수 있다. 상이한 레지오(regio)-특이 이성질체를 형성할 수 있고 예를 들면, 크로마토그래피와 같은 적절한 분리 기술을 사용하여 서로로부터 분리할 수 있다.



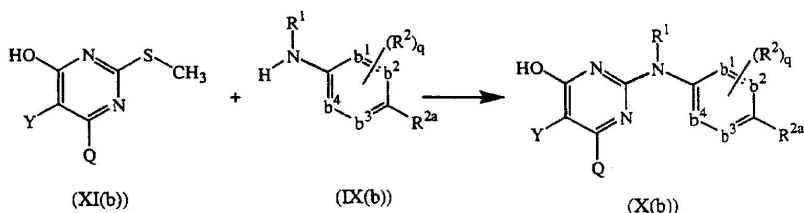
화학식(IV(b))의 화합물은 산, 예를 들면, 디에틸에테르중 1N 염산의 존재하에 적절한 용매, 예를 들면 1-메틸-2-피롤리딘, 1,4-디옥산 등중 화학식(VII(b)-a)의 중간체(여기에서, W²은 할로겐과 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(IX(b))의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 50℃ 내지 250℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



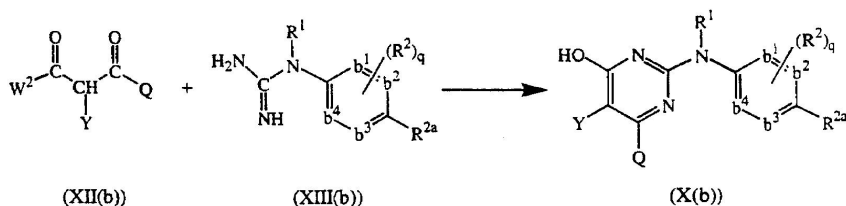
또한, 화학식(IV(b))의 중간체는 예를 들면, 무산소 아르곤 또는 질소와 같은 반응 불활성 대기하에서 화학식(X(b))의 중간체를 포스포러스 옥사이클로라이드, 트리플릭산 무수물 또는 그의 작용 유도체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 20℃ 내지 250℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



화학식(X(b))의 중간체는 화학식(XI(b)) 또는 그의 작용 유도체를 화학식(IX(b))의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 임의로 염기, 예를 들면, 수소화나트륨, 수소화칼륨 등의 존재하에 무산소 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기하에서 적절한 용매, 예를 들면, 디글리메, 테트라린 등중 또는 무용매 상태하에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 100℃ 내지 250℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.

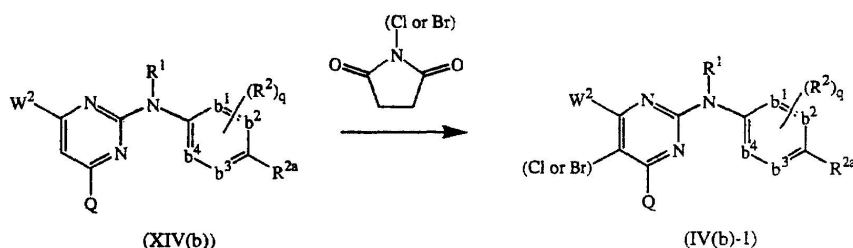


화학식(X(b))의 중간체는 또한 무산소 아르곤 또는 질소와 같은 반응 불활성 대기하에, 염기, 예를 들면, 소듐 에톡사이드 등의 존재하에 적절한 용매, 예를 들면 에탄올 등중 화학식(XII(b))의 중간체(여기에서, W²은 적절한 이탈 그룹이고 Y 및 Q는 화학식(I-B)의 화합물에 대하여 정의된 바와 같다)를 화학식(XIII(b))의 중간체와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 20℃ 내지 125℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



화학식(IV(b))의 중간체(여기에서, Y는 브롬 또는 클로로 원자이다)(상기 화합물은 화학식(IV(b)-1)에 의해 나타내진다)를 제조하는 용이한 방법은 클로로포름, 카본 테트라하이드로클로라이드 등과 같은 반응 불활성 용매

중 N-브로모숙신이미드 또는 N-클로로숙신아미드를 사용하여 화학식(XIV(b))의 중간체에 브롬 또는 클로로 원자를 도입하는 것을 포함한다. 상기 반응은 20℃ 내지 125℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.



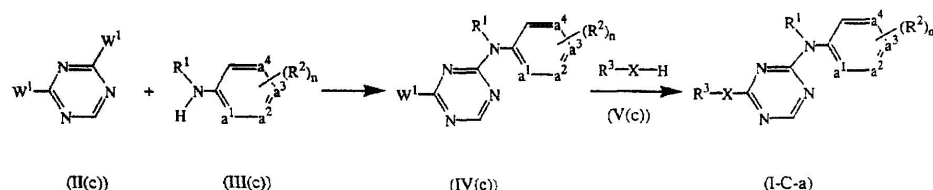
<280>

<281>

화학식(I-B)의 화합물(여기에서, Q는 할로젠이다)을 화학식(I-B)의 화합물(여기에서, Q는 -NHR⁴이다)로 전환시키는 것과 유사하게, 화학식(II(b)), (IV(v)) 및 (VII(b))의 중간체를 또한 전환시킬 수 있다.

<282>

화학식(I-C)의 화합물(여기에서, L은 식-X-R³의 라디칼이다)(상기 화합물은 화학식(I-C-a)에 의해 나타내진다)은 적절한 염기, 예를 들면, 트리에틸아민과 존재하여 반응 불활성 용매, 예를 들면, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 등중 화학식(II(c))의 중간체(여기에서, W¹은 할로젠과 같은 적절한 이탈 그룹이다)를 화학식(III(c))의 아민 유도체와 반응시킨 후; 연속하여 염기, 예를 들면, 탄산칼륨, 수소화나트륨, N,N-디이소프로필-에틸아민 등의 존재하여 반응 불활성 용매, 예를 들면 아세트니트릴, 1,4-디옥산 등중 수득한 화학식(IV(c))의 중간체를 화학식(V(c))의 중간체와 반응시켜 수득한다.



<283>

<284>

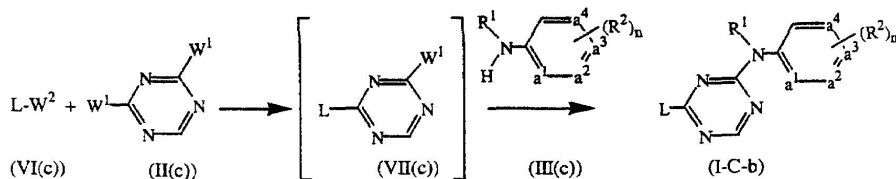
상기 반응 도식의 순서는 또한 역행, 즉 우선 화학식(II(c))의 중간체를 화학식(V(c))의 중간체와 반응시킨 후, 생성된 중간체를 추가로 화학식(III(c))의 아민 유도체와 반응시켜; 화학식(I-C-a)의 중간체를 형성할 수 있다.

<285>

반응 생성물을 반응 매질로부터 분리할 수 있고, 필요한 경우, 추가로 예를 들면 추출법, 재결정법, 증류법, 연마법 및 크로마토그래피와 같이 통상 본 분야에 공지되어 있는 방법에 따라 정제할 수 있다.

<286>

화학식(I-C)의 화합물(여기에서, L은 C₁-10알킬, C₂-10알케닐, C₂-10알킬닐, C₃-7사이클로알킬로 임의로 치환된다)(상기 화합물은 화학식(I-C-b)에 의해 나타내진다)는 반응 불활성 용매, 예를 들면, 디에틸에테르중 마그네슘의 존재하여 화학식(VI(c))의 중간체(여기에서, W²는 할로젠 예로서, 브롬과 같은 적절한 치환체이다)의 그리냐르 시약을 제조한 후, 반응 불활성 용매, 예를 들면, 벤젠중에서 상기 그리냐르 시약을 화학식(II(c))의 중간체(여기에서, W¹은 할로젠 원자, 예로서 염소와 같은 적절한 이탈 그룹이다)와 반응시켜 화학식(VII(c))의 중간체를 제조할 수 있다. 예를 들면, 아르곤과 같은 불활성 대기하에 상기 반응을 용이하게 수행할 수 있다. 중간체(VII(c))는 그의 반응 매질로부터 분리될 수 있거나, 디이소프로필렌아미 등과 같은 적절한 염기의 존재하에 1,4-디옥산과 같은 반응-불활성 용매중에서 화학식(III(c))의 중간체와 추가로 동소(in situ) 반응시켜 화학식(I-C-b)의 화합물을 형성할 수 있다.



<287>

<288>

화학식(I-C)의 화합물은 추가로 본 분야의 공지된 그룹 전환 반응에 따라 서로 화합식(I-C)의 화합물로 전환에 의해 제조될 수 있다.

<289>

화학식(I-C)의 화합물을 상기 기재된 방법에 의해 상응하는 N-옥사이드 형태로 전환시킬 수 있다.

- <290> 일부의 중간체 및 출발 물질은 공지된 화합물이고 상업적으로 이용가능하거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- <291> 화학식(I-C)의 화합물 및 일부의 중간체는 R 또는 S 배위로 존재하는, 하나 이상의 입체학적 중심을 가질 수 있다.
- <292> 상기 기재된 방법에 의해 제조된 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물은 공지된 분할 방법에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 에난티오머의 라세믹 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 라세믹 화합물은 적절한 키랄산을 사용한 반응에 의해 상응하는 디아스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 언급한 디아스테레오머 염 형태는 예를 들면, 선택성 또는 분할성 결정화에 의해 연속하여 분리되고 에난티오머는 알칼리에 의해 그로부터 유리된다. 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 에난티오머 형태를 분리하는 다른 방법은 키랄 정지상을 사용하는 액상 크로마토그래피를 포함한다. 언급된 순수입체화학적 이성질체 형태는 반응이 입체특이적으로 발생하는 경우, 적절한 출발 물질의 상응하는 순수 입체화학적 이성질체로부터 유도될 수 있다. 바람직하게는 특성의 입체이성질체가 필요한 경우, 언급된 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성될 것이다. 이 방법은 에난티오머적으로 순수한 출발물질을 사용하는 것이 이롭다.
- <293> 상기 기재된 방법에서 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물의 작용 그룹이 보호 그룹에 의해 블럭되어야 한다는 것을 본 분야의 기술자는 이해할 수 있을 것이다.
- <294> 보호하기 위하여 바람직할 수 있는 작용 그룹은 하이드록시, 아미노 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 대한 적절한 보호 그룹은 트리알킬실릴 그룹(예: t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 벤질 및 테트라하이드로피라닐을 포함한다. 아미노에 대한 적절한 보호 그룹은 t-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐을 포함한다. 카복실산에 대한 적절한 보호 그룹은 C₁₋₆알킬 또는 벤질 에스테르를 포함한다.
- <295> 작용 그룹의 보호 및 탈보호는 반응 단계 전후에 발생할 수 있다.
- <296> 보호 그룹의 용도는 전체적으로 ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J W F McOmie, Plenum Press(1973)] 및 ['Protective Groups in Organic Synthesis' 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience(1991)]에 기재되어 있다.
- <297> 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물 및 예상외로 화학식(II'-a)의 중간체는 특히 인간에서 후천성 면역 결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome(AIDS)의 병인체인 인간 면역 결핍증 바이러스(Human Immunodeficiency Virus(HIV))에 대하여 항레트로바이러스 성질을 나타낸다. HIV 바이러스는 우선적으로 인간 T-4 세포를 감염시키고 그를 파괴시키거나 그들의 정상적인 작용, 특히 면역계의 코디네이션(coordination)을 변화시킨다. 결과, 감염된 환자는 수적으로 계속적으로 감소하고, 또한 비정상적으로 작용하는 는 T-4 세포를 갖는다. 따라서, 면역 방어계는 감염 및 종양과 싸울 수 없고 HIV 감염된 대상은 통상 폐렴과 같은 기회감염, 또는 암에 의해 죽는다. HIV 감염과 관련된 다른 이상은 혈소판감소증(thrombocytopenia), 다발성 경화증, 카포시육종(Kaposi's sarcoma) 및 진행성 탈수초증으로 특징화되는 중추 신경계의 감염을 포함하고, 이는 진행성 그 음장애, 운동실조증 및 지남력장애(disorientation)를 초래한다. 또한 HIV 감염은 말초신경병증, 진행성 전신성 림프선증(progressive generalized lymphadenopathy)(PGL) 및 AIDS-관련 증후군(AIDS-related complex(ARC)과 관련되어 있다.
- <298> 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물은 또한 본 분야에 공지되어 있는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제에 대하여 후천적인 내성을 갖는 HIV-1 균주에 대하여 활성을 나타낸다. 그는 또한 인간 α-1 산 당단백질에 대하여 거의 없거나 없는 결합 친화력을 갖는다.
- <299> HIV-감염의 치료에서 기술자는 본 명세서에 제시된 시험 결과로부터 일일 유효량을 결정할 수 있다. 일반적으로, 일일 유효량은 체중 1kg당 0.001mg 내지 50mg, 더욱 바람직하게는 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 10mg 인 것으로 판단된다. 당일동안 적절한 간격으로 2, 3 또는 4회 이상의 서브 투여량으로 필요한 투여량을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 서브-투여량은 사용되는 특정 화합물의 따라 예를 들면, 단일 제형당 1 내지 1000mg, 특히 5 내지 600mg의 활성 성분, 더욱 특히 단일 제형당 200 내지 400mg 또는 5 내지 200mg의 활성 성분을 포함하는 단일 제형로 제형화될 수 있다.
- <300> 본 분야에 공지된 바와 같이 정확한 투여량 및 투여 회수는 사용되는 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 특정 화합물, 치료받은 특정 질환, 치료받은 질환의 심각성, 특정 환자의 나이, 체중 및 일반적인 신체 상태 및 개인이 복용할 수 있는 다른 약제에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료받는 대상의 반응 및 본 발명의 화합물을 처방하

는 의사의 평가에 따라 상기 일일 유효량은 감소하거나 증가할 수 있다는 것은 자명하다. 따라서, 상기 언급된 일일 유효량은 가이드라인일 뿐 어느 한도로 본 발명의 용도 및 범위를 제한하는 것은 아니다.

<301> 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물은 또한 다른 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물 또는 다른 항레트로바이러스성 화합물과 배합되어 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 항-HIV 치료를 위한 배합된 제제로서 또한 (a) 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물 (b) 다른 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물 또는 다른 항레트로바이러스성 화합물, 및 (c) 하나 이상의 수용성 폴리머를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 다른 항레트로바이러스성 화합물은 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(예: 지도부딘(3'-아지도-3'-데옥시티미딘; AZT), 디다노신(디데옥시이노신; ddI), 잘시타빈(디데옥시시티딘, ddC) 또는 라미부딘(3'-티아-2'-3'-디데옥시시티딘, 3TC) 등); 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(예: 수라민, 펜타아미딘, 티모펜틴, 카스타노스퍼민, 에파비렌즈, 텍스트란(텍스트란 설페이트), 포스카네트-소듐(트리소듐 포스포노 포르메이트), 네비라핀(11-사이클로프로필-5,11-디하이드로-4-메틸-6H-디피리도[3,2-b:2',3'-e][1,4]디아제핀-6-온), 타크린(테트라하이드로아미노아크리딘) 등); TIBO(테트라하이드로이미다조-[4,5,1-jk][1,4]-벤조디아제핀-2(1H)-온 및 티온)-형의 화합물(예: (S)-8-클로로-4,5,6,7-테트라하이드로-5-메틸-6-(3-메틸-2-부테닐)이미다조-[4,5,6-jk][1,4]-벤조디아제핀-2(1H)-티온); α-APA(α-아닐리노 페닐 아세트아미드)형의 화합물(예: α-[(2-니트로페닐)아미노]-2,6-디클로로벤젠-아세트아미드 등); TAT-억제제(예: RO-5-3335 등); 프로테아제 억제제(예: 인디나비르, 리타노비르, 사퀴노비르, ABT-378 등); 또는 면역조절제(예: 레바미솔, 티모펜틴 등)일 수 있다.

<302> 용어 "고체 분산물"은 하나의 성분이 나머지 다른 성분 또는 성분들을 통해 다소 균일하게 분산되는 적어도 두 개의 성분을 포함하는 고체 상태(액상 또는 기체 상태와는 대조적임)의 시스템을 정의한다. 성분들의 상기 분산물은 화학적 및 물리적으로 균일하거나 균질인 시스템이거나 열역학적으로 정의된 바와 같이 하나의 상으로 구성된 경우, 이하 고체 분산물을 "고체액"으로 명명할 것이다. 고체액은 그들이 투여된 유기체에 대하여 그 안의 성분이 통상 용이하게 생이용가능하기 때문에 바람직한 물리적인 시스템이다. 위즙과 같은 액상 매질과 접촉한 경우 상기 고체 용액이 액상 용액을 형성할 수 있다는 용이함에 의해 이러한 잇점이 설명될 수 있을 것이다. 용해의 용이함은 적어도 부분적으로는 고체 용액으로부터 성분을 용해시키기 위해 요구되는 에너지가 결정 또는 미세결정성 고체 상으로부터 성분을 용해시키기 위해 요구되는 에너지보다 적다는 사실에 기인할 수 있다.

<303> 용어 "고체 분산물"은 또한 전체적으로 고체 용액보다 덜 균질인 분산물을 포함한다. 그러한 분산물은 전체적으로 물리화학적으로 균일하지 않거나 하나 이상의 상을 포함한다. 예를 들면, "고체 분산물"은 또한 무정형, 미세결정성 또는 결정성(a), 또는 무정형, 미세결정성 또는 결정성(b), 또는 둘 모두가 (b), 또는 (a), 또는 (a) 및(b)를 포함하는 고체 용액을 포함하는 또다른 상에 다소 균일하게 분산되어 있는 영역 또는 소부위를 갖는 입자에 관한 것이다. 상기 영역은 대체로 입자 크기와 비교하여 작은 물리적 성질, 작은 크기에 의해 뚜렷이 구분되고, 전체적으로 입자를 통해 균일하고 무작위적으로 분포되는 입자내 부위이다.

<304> 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 입자는 또한 하나 이상의 수용성 폴리머를 포함한다.

<305> 본 발명에 따른 입자중 수용성 폴리머는 20℃에서 2%(w/v) 수용액에 용해된 경우, 바람직하게 1 내지 5000mPa.s, 더욱 바람직하게 1 내지 700mPa.s, 및 가장 바람직하게 1 내지 100mPa.s의 겔보기 점도를 갖는 폴리머이다. 예를 들면, 수용성 폴리머는 하기 그룹을 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다:

- <306> - 알킬셀룰로오스, 예를 들어 메틸셀룰로오스;
- <307> - 하이드록시알킬셀룰로오스, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 하이드록시부틸셀룰로오스;
- <308> - 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스, 예를 들어 하이드록시에틸 메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스;
- <309> - 카복시알킬셀룰로오스, 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스;
- <310> - 카복시알킬셀룰로오스의 알칼리 금속 염, 예를 들어 소듐 카복시메틸셀룰로오스;
- <311> - 카복시알킬알킬셀룰로오스, 예를 들어 카복시메틸 에틸셀룰로오스;
- <312> - 카복시알킬셀룰로오스 에스테르;
- <313> - 전분;
- <314> - 펙틴, 예를 들어 소듐 카복시메틸아밀로펙틴;

- <315> -키틴 유도체, 예를 들어 키토산;
- <316> -디-, 올리고- 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 트레할로스, 사이클로덱스트린 또는 그의 유도체, 알긴산, 그의 알칼리 금속 염 및 암모늄 염, 카라기난, 갈락토만난, 트라가칸트, 아가-아가, 아라비아 검, 구아 검 및 크산탄 검
- <317> - 폴리아크릴산 및 그의 염;
- <318> - 폴리메타크릴산 및 그의 염 및 에스테르, 메타크릴레이트 공중합체;
- <319> - 폴리비닐알콜;
- <320> - 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체.
- <321> 바람직한 수용성 폴리머는 Eudrgit E^R 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이다.
- <322> 상기 Eudrgit E^R (Roehm GmbH, 독일)는 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 더욱 특히, 폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트)(1:2:1)이다. 이 염기성 폴리메타크릴레이트는 pH 5이하의 위액에서 가용성이다. 무-용매 Eudrgit E^R 고체 물질인 Eudrgit E^R 100이 바람직하다.
- <323> 상기 HPMC는 충분한 하이드록시프로필 및 메톡시 그룹을 포함하여 그것이 물에 용해될 수 있도록한다. 약 0.8 내지 약 2.5의 메톡시 치환도를 갖고 약 0.05 내지 약 3.0의 하이드록시프로필 분자 치환도를 갖는 HPMC가 일반적으로 수용성이다. 메톡시 치환도는 셀룰로오스 분자의 안하이드로글루코오스 유닛당 존재하는 메틸에테르 그룹의 평균 수를 언급한다. 하이드록시프로필 분자 치환도는 셀룰로오스 분자의 각 안하이드로글루코오스 유닛과 반응하는 프로필렌 옥사이드의 평균 물수를 언급한다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 하이드록시프로필 옥사이드에 대한 미국 공식 명칭이다(참조, Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29th edition, page 1435). 4자리의 "2910"중, 앞의 두자리는 메톡실 그룹의 대략적인 퍼센트이고 뒤의 두자리는 하이드록시프로필 그룹의 대략적인 퍼센트 조성을 나타낸다; 5mPa.s는 20℃에서 2% 수용액의 겔보기 점도를 나타내는 값이다.
- <324> HPMC의 분자량인 통상 밀링된 압출물의 방출 프로파일 및 그의 물리적 성질에 영향을 준다. 따라서 적절한 분자량의 HPMC를 선택하여 원하는 방출 프로파일을 디자인할 수 있다; 입자로부터 활성 성분의 즉시 방출을 위해, 저분자의 폴리머가 바람직하다. 고분자 HPMC는 다소 지효성 방출(sustained release)의 약제학적 제형을 생성할 수 있다. 수용성 셀룰로오스 에테르의 분자량은 20℃에서 통상 2중량부의 상기 폴리머를 포함하는 수용액의 겔보기 점도로서 표현된다. 적절한 HPMC는 약 1 내지 100mPa.s, 특히 약 3 내지 약 15mPa.s, 바람직하게 5mPa.s의 점도를 갖는 것을 포함한다. 5mPa.s의 점도를 갖는 가장 바람직한 형태의 HPMC는 이하 및 하기 실험부에서 논의되는 바와 같이 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 우수한 경구 제형이 제조될 수 있는 입자를 생성할 수 있기 때문에 시판용 HPMC 2910 5mPa.s이다.
- <325> (a)(즉, 항바이러스 화합물): (b) (즉, 수용성 폴리머)의 중량 대 중량비는 1:1 내지 1:899, 바람직하게 1:1 내지 1:100, 더욱 바람직하게 1:1 내지 1:5이다. (화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물):(HPMC 2910 5mPa.s)의 경우, 상기 비는 바람직하게 약 1:1 내지 약 1:3이고, 가장 바람직하게 약 1:1.5(또는 2:3)이다. 수용성 폴리머(들)에 대한 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 가장 바람직한 중량비는 실험에 의해 본 분야의 기술자에 의해 결정될 수 있을 것이다. 최소 범위는 실제 고찰에 의해 결정된다. 실제로, 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 치료학적 유효량(단일 제형당 약 1mg 내지 약 1000mg, 바람직하게 단일 제형당 약 200mg 내지 약 400mg 또는 5 내지 200mg)이 투여되는 경우, 최소 범위의 비는 실제 크기의 제형내로 프로세싱될 수 있는 혼합물의 최대량에 의해 결정된다. 수용성 폴리머의 양이 상대적으로 높은 경우, 치료학적 수준에 도달하기 위해 요구되는 혼합물의 절대량은 과도하게 높기 때문에 캡슐제 또는 정제내로 프로세싱되기 어려울 것이다. 예를 들면, 정제는 약 1g의 최대 중량을 갖고, 압출물은 최대 약 90%(w/w)를 나타낼 수 있다. 결과적으로, 수용성 폴리머에 대한 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 최소 범위의 양은 약 1:899(1mg 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물 + 899mg 수용성 폴리머)일 것이다.
- <326> 또한, 비가 높은 경우, 수용성 폴리머와 비교하여 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 양이 상대적으로 높은 것을 의미하고, 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물은 수용성 폴리머중에 충분히 용해되지 않을 것이며 따라서 요구되는 생이용성을 얻지 못할 위험이 있다. 화합물이 수용성 폴리머내로 용해되는 정도를 가시적으로 체크할 수 있다: 압출물이 투명한 경우, 상기 화합물은 수용성 폴리머중에 완전히 용해된 것이다. 1:1의

최대 범위는 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물 및 특정 수용성 폴리머에 대하여 경시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이는 포함된 시험 시간을 제외하고 용이하게 입증될 수 있기 때문에 (a):(b)의 비가 1:1 초과인 고체 분산물 또한 본 발명의 범위내 포함된다.

<327> 성분의 고체 분산물을 제조한 후 임의로 상기 분산물을 분쇄하거나 밀링하여 본 발명에 따른 입자를 제조할 수 있다. 용융-압출법, 분무-건조법 및 용해-증발법을 포함하는 고체 분산물을 제조하는 다양한 기술이 존재하고, 용융-압출법이 바람직하다.

<328> 용융-압출법은 하기 단계를 포함한다:

<329> a) 성분(a) 및 (b)를 혼합하고;

<330> b) 임의로 그렇게 수득된 혼합물과 첨가제를 혼합하거나,

<331> c) 균질의 용융을 수득할 때까지 그렇게 수득한 혼합물을 가열하고 배합하고.

<332> d) 하나 이상의 노즐을 통해 그렇게 수득한 용융을 포싱(forcing)시키고;

<333> e) 그것이 고체화될 때까지 냉각시킨다.

<334> 용어 "용융" 및 "용융"은 광범위하게 해석되어야 한다. 이들 용어는 고체 상내로부터 액체 상태로의 변형을 의미할 뿐 아니라, 유리 상태 또는 고무 상태로의 변화를 언급하며, 이 중에서 혼합물의 하나의 성분이 나머지 한 성분에 다소 균일하게 포함될 수 있다. 특별한 경우, 하나의 성분은 용융될 것이고, 나머지 성분(들)은 용융중에 용해되어 용액을 형성할 것이며, 냉각시 이것은 유리한 용해 특성을 갖는 고체 용액을 형성할 수 있다.

<335> 용융-압출법의 가장 중요한 파라미터중 하나는 용융-압출기가 작동하는 온도이다. 작동 온도는 용이하게 약 20℃ 및 약 300℃, 더욱 바람직하게 약 70℃ 및 250℃ 사이의 범위일 수 있다는 것을 발견하였다. 최소 범위의 온도는 수용성 폴리머중 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 용해도 및 혼합물의 점도에 따라 달라진다. 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물이 수용성 폴리머에 완전히 용해되지 않은 경우, 압출물은 요구되는 생이용성을 갖지 않을 것이다; 혼합물의 점도가 고도로 높은 경우, 용융 압출 공정은 난해할 것이다. 300℃ 이상의 온도에서 수용성 폴리머는 허용되지 않는 수준으로 분해될 수 있다. 300℃ 이하의 온도에서 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물이 분해되는 것을 염려할 필요는 없음을 인지할 수 있다. 본 분야의 기술자는 사용되는 가장 적절한 온도 범위를 용이하게 인식할 수 있을 것이다.

<336> 심지어 열 인자에 장기가 접촉된 상태로 남아 있는 경우 상대적으로 낮은 온도에서도 수용성 폴리머는 분해를 시작할 수 있기 때문에 방출 속도 또한 중요하다.

<337> 본 분야의 기술자는 상기 주어진 범위내에서 용융-압출 공정의 파라미터를 최적화할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 작업 온도 또한 압출기의 종류 또는 사용되는 압출기내 구성의 종류에 의해 결정될 수 있을 것이다. 압출기내 성분을 용융시키고, 혼합하고, 용해시키기 위해 요구되는 대부분의 에너지는 열 인자에 의해 제공될 수 있다.

<338> 그러나, 압출기내 물질의 마찰은 또한 혼합물에 상당량의 에너지를 공급할 수 있고 성분의 균질의 용융을 형성할 수 있도록 도울 것이다.

<339> 본 분야의 기술자는 본 발명의 목적 물질의 제조용의 가장 적절한 압출기, 예를 들면, 싱글 스크류, 트윈 스크류 압출기 또는 멀티-스트류 압출기를 용이하게 인지할 것이다.

<340> 성분의 용액을 분무-건조법은 또한 상기 성분의 고체 분산물을 생산하고 특히, 수용성 폴리머가 압출 조건을 견디지 못할 정도로 충분히 안정적이지 못하거나 잔류성 용매가 고체 분산물로부터 유효하게 제거될 수 없는 경우 용융-압출 공정에 유용한 대체 방법일 수 있다. 그러나 또다른 가능한 제조법은 성분의 용액을 제조하고, 상기 용액을 큰 표면에 부어 박층 필름을 형성시키고, 그로부터 용매를 증발시키는 것으로 구성된다.

<341> 고체 분산물 제품은 1500 μ m 미만, 바람직하게 400 μ m미만, 더욱 바람직하게 250 μ m 미만, 가장 바람직하게 125 μ m 미만의 입자 크기를 갖는 입자로 밀링되거나 그라운드된다. 입자 크기가 특정 제형이 대량 생산될 수 있는 속도를 결정하는 중요한 인자임이 증명되었다. 예를 들면, 캡슐제에 대하여, 입자 크기는 100 내지 1500 μ m 범위일 수 있고; 정제에 대하여, 입자의 크기는 바람직하게 250 μ m미만이다. 입자의 크기가 작을수록, 그들의 질에 대하여 부작용 없이 정제화 속도는 가속화될 수 있다. 입자 크기 분호는 70%(중량에 의해 측정) 이상의 입자는 약 50 μ m 내지 약 1400 μ m, 특히 약 50 μ m 내지 200 μ m, 더욱 특히 약 50 μ m 내지 약 150 μ m, 가장 바람직하게 약 50 μ m

125 μ m 범위의 지름을 갖는다. 본 명세서에서 언급된 크기의 입자를 [CRC Handbook, 64th ed., page F-114]에 기재된 명목 표준 시브(nominal standard test)를 통해 체질하여 수득할 수 있다. 명목 표준 시브는 메쉬/홀 너비(μ m), DIN 4188(mm), ASTM E 11-70(N00, TylerR(메쉬) 또는 BS 410(메쉬)값에 의해 특징화된다. 본 명세서, 및 청구범위를 통해, 입자의 크기는 메쉬/홀 너비(μ m) 및 ASTM E 11-70 표준내 상응하는 Sieve No.를 참고로 하여 지칭된다.

- <342> 일부 또는 모든 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물이 미세결정성 또는 결정성으로 존재하는 것보다 본래 더욱 빠른 용해 속도를 갖기 때문에 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물이 비결정성상으로 존재하는 입자가 바람직하다.
- <343> 바람직하게, 고체 분산물은 (a) 및 (b)를 포함하는 고체 용액 형태로 존재한다. 또한, 무정형 또는 미세결정성 (a) 또는 무정형 또는 미세결정성(b)가 (a) 및 (b)을 포함하는 고체 용액중에 다소 균일하게 분산되어 있는 분산물의 형태일 수 있다.
- <344> 바람직한 입자는 성분의 용융-압출 및 분쇄하고 임의로 체질에 의해 수득될 수 있는 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 2중량부의 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물 및 3중량부의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 HPMC 2910 5mPa.s를 포함하고, 상기 성분을 혼화하고, 20 $^{\circ}$ C-300 $^{\circ}$ C 범위의 온도에서 혼화물을 압출시키고 압출물을 분쇄하고, 임의로 그렇게 수득한 입자를 체질하여 수득할 수 있는 고체 용액으로 구성된 입자에 관한 것이다. 제조는 수행하기 용이하고 유기 용매가 없는 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물 입자를 생산한다.
- <345> 상기 기재된 입자는 추가로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들면, 가소화제, 향미제, 착색제, 방부제 등을 포함할 수 있다. 상기 부형제는 열-민감성이 아니어야 하고, 즉, 용융-압출기의 작동 온도에서 상당하게 감성(degradation) 또는 분해되지 않아야 한다.
- <346> 본 제제(화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물: HPMC 2910 5mPa.s)에서, 가소화제의 양은 바람직하게 0% 내지 15%(w/w) 순으로, 바람직하게 5%(w/w)미만으로 소량이다. 이하 언급되는 바와 같이 가소화제는 (a), (b) 및 가소화제의 용융이 형성되는 온도를 저하시키기 때문에 가소화제는 다른 수용성 폴리머와 함께 더욱 상이하고, 다량으로 사용될 수 있다. 적절한 가소화제는 약제학적으로 허용가능하고 저분자 폴리알콜, 예를 들면, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,2 부틸렌 글리콜, 2,3-부틸렌 글리콜, 스틸렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜; 1,000g/mol 미만의 분자량을 갖는 다른 폴리에틸렌 글리콜; 200g/mol 미만의 분자량을 갖는 폴리프로필렌 글리콜; 글리콜 에테르 예를 들면, 모노프로필렌 글리콜 모노이소프로필 에테르; 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르; 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 에스테르형 가소화제 예를 들면, 소르비톨 락테이트, 에틸 락테이트, 부틸 락테이트, 에틸 글리콜레이트, 알릴 글리콜레이트; 및 아민 예를 들면, 모노에탄아민, 디에탄아민, 트리에탄아민, 모노이소프로판아민; 트리에틸렌테트라아민, 2-아민-2-메틸-1,3-프로판디올 등을 포함한다. 이중 저분자 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 저분자 폴리프로필렌 글리콜 및 특히 프로필렌 글리콜이 바람직하다.
- <347> 압출물을 수득한 후, 밀링 및 체질할 수 있고, 이는 약제학적 제형을 제조하기 위한 성분으로서 사용될 수 있다.
- <348> 본 발명의 입자는 치료학적 유효량의 입자를 포함하는 약제학적 제형으로 제형화될 수 있다. 우선, 정제 및 캡슐제와 같은 경구용 약제학적 제형이 지시되지만, 본 발명의 입자는 직각 투여용과 같이 약제학적 제형을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 바람직한 제형은 정제로서 형상화된 경구 투여용으로 적용되는 것이다. 이는 통상의 성분 또는 부형제를 사용하고 통상의 정제화 기기를 사용하여 통상의 정제 기술에 의해 제조될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 항바이러스성 유효량은 단일 제형당 약 1mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 200 내지 400mg 또는 5 내지 200mg이고 이는 사용되는 특정 화합물에 따라 달라진다. (a):(b)의 중량 대 중량비가 최대 약 1:1로 인식되는 경우, 하나의 제형은 적어도 10 내지 800mg일 것이다. 포유동물이 상기 투여량을 용이하게 삼킬 수 있도록 하기 위해, 제형을 적절한 모양, 특히 정제로 하는 것이 유리하다. 용이하게 삼킬 수 있는 정제는 원형보다는 타원인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 것은 볼록한 평구의 정제이다. 이하 더욱 구체적으로 설명되는 바와 같이, 추가로 정제상에 필름 코팅에 의해 용이하게 삼킬 수 있을 것이다.
- <349> 경구 흡수시 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물을 즉시 방출시키고 우수한 생이용성을 갖는 정제는 위에서 신속하게 분해되고(즉시 방출) 그에 의해 유리되는 입자가 서로로부터 분리되어 용해, 화학식(I-A), (I-B), 또는 (I-C)의 화합물의 국소적인 높은 농도 및 약물이 침전하는 기회를 주지 않는(생이용성) 방식으로 디자인된

다. 봉해제 및 희석제의 혼합물을 통해 전체적으로 균일하게 입자를 분포시켜 원하는 효능을 수득할 수 있다.

- <350> 적절한 봉해제는 큰 팽창계수를 갖는 것이다. 그러한 예는 친수성, 불용성 또는 조악한 크로스포비돈(가교결합된 폴리비닐피롤리돈) 및 크로스카르멜로오스(가교결합된 소듐 카복시메틸셀룰로오스)와 같이 수용성 가교결합된 폴리머이다. 본 발명에 따른 즉시 방출 정제내 봉해제의 양은 통상 약 3 내지 약 15%(w/w) 및 바람직하게 7 내지 9%, 더욱 특히 8.5%(w/w) 범위일 수 있다. 투여시 대량의 위에 입자가 확실하게 스프레드될 수 있도록 하기 위해 정제내의 이 양은 통상의 것보다 다량일 수 있다. 그의 성질에 의해 봉해제는 벌크로 사용되는 경우 지효성 방출 제제를 생산할 수 있기 때문에, 희석제 또는 충전제로 명명되는 불활성 물질로 희석시키는 것이 유리하다.
- <351> 다양한 물질인 희석제 또는 충전제로서 사용될 수 있다. 예로서 분무-건조된 또는 무수 락토오스, 수크로오스, 텍스트로오스, 만니톨, 소르비톨, 전분, 셀룰로오스(예: 미세결정성 셀룰로오스 Avicel™), 탈수화 또는 무수 디베이직 칼슘 인산, 및 본 분야에 공지된 다른 것, 및 그의 혼합물이다. 바람직한 것은 시판되는 미세결정성 셀룰로오스(25%)를 갖는 락토오스 모노하이드레이트(75%)의 분무 건조된 혼합물이고, 이는 Microcelac™으로 시판된다. 정제중 희석제 또는 충전제의 양은 통상 약 20% 내지 약 40%(w/w) 범위일 수 있고 바람직하게 약 25% 내지 약 32%(w/w)일 수 있다.
- <352> 정제는 하나 이상의 다양한 부형제, 예를 들면, 결합제, 완충제, 윤활제, 글라이드제(glidants), 농후제, 감미제, 향미제, 및 착색제를 포함한다. 일부의 부형제는 다중 목적을 위해 사용될 수 있다.
- <353> 윤활제 및 글라이드제가 특정 제형의 제조에 사용될 수 있고 정제를 제조하는 경우 통상 사용될 것이다. 윤활제 및 글라이드제의 예는 수소화된 식물성 오일, 예로서 수소화된 면실유, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 콜로이드성 실리카, 활성, 그의 혼합물, 및 본 분야에 공지된 다른 것이다. 관심의 대상이 되는 윤활제 및 글라이드제의 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리카를 포함하는 마그네슘 스테아레이트의 혼합물이다. 바람직한 윤활제는 수소화된 식물성 오일형 I, 가장 바람직하게는 수소화된, 무취의 면실유(Akofine N™(Sterotex™))으로부터 시판된다. 윤활제 또는 글라이드제는 통상 총 중량의 0.2 내지 7.0%이다. 착색제 및 색소와 같은 다른 부형제가 또한 본 발명의 정제에 첨가될 수 있다. 착색제 및 색소는 티타늄 디옥사이드 및 식품에 적절한 색소이다. 착색제는 본 발명의 정제의 임의 성분이지만, 사용되는 경우, 착색제는 총 중량에 기초하여 3.5% 이하의 양으로 존재할 수 있다.
- <354> 향미제는 조성물중 임의적이고 합성된 향유 및 방향성 또는 천연 오일, 식물잎, 꽃, 과일 등으로부터의 추출물, 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 이는 43
- <355> 본 분야에 공지된 바와 같이, 정제 혼합물은 정제화되기 앞서 건식-과립화 또는 습식-과립화될 수 있다. 정제화 과정은 표준적이고 원하는 혼합물 또는 성분의 혼합물로부터 통상의 정제 프레스를 사용하여 적절한 모형으로 정제를 성형하여 용이하게 수행한다.
- <356> 본 발명의 정제는 맛을 개선시키고, 삼키는 것을 용이하게 하고 외형을 세련되도록 하기 위하여 추가로 필름-코팅할 수 있다. 본 분야에 다수의 적절한 폴리머성 필름 코팅 물질이 공지되어 있다. 바람직한 필름-코팅 물질은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 HPMC, 특히 HPMC 29105mPa.s.이다. 다른 적절한 필름 코팅-형성 폴리머가 사용될 수 있고 하이드록시프로필셀룰로오스, 및 아크릴레이트 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 필름-형성 폴리머외에도, 필름 코팅은 추가로 가소화제(예: 프로필렌 글리콜) 및 임의로 색소(예: 티타늄 디옥사이드)를 포함한다. 필름-코팅 현탁액은 또한 항-접착제로서 활석을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 즉시 방출형 정제에서 필름 코팅은 작고 총 정제 중량의 약 3%(w/w) 미만이다.
- <357> 바람직한 제형은 입자의 중량이 제형의 총 중량의 적어도 40%, 희석제가 20 내지 40% 범위이고, 봉해제가 3 내지 10% 범위이고 나머지는 상기 기재된 하나 이상의 부형제에 의해 나타내어 지는 것이다.
- <358> 본 발명은 또한 성분을 혼화하고, 20-300℃의 범위의 온도에서 상기 혼화물을 압출시키고, 압출물을 분쇄하고, 임의로 입자를 임의로 체질하는 것을 특징으로하는 추가로 앞서 기재된 바와 같은 입자를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <359> 본 발명은 또한
- <360> (a) 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 그의 입체이성체중 두개 이상의 혼합물, 및
- <361> (b) 하나 이상의 약제학적 허용가능한 수용성 폴리머의 용융-압출에 의해 수득될 수 있는 고체 분산물에 관한

것이다.

- <362> 본 발명의 또다른 목적은 상기 기재된 바와 같은 치료학적 유효량의 입자를 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하고, 상기 혼합물을 정제로 압축하거나 캡슐제로 상기 혼합물을 충전시키는 것을 특징으로하는, 상기 기재된 바와 같이 약제학적으로 허용가능한 제형을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- <363> 또한, 본 발명은 바이러스 감염으로 고생하는 포유동물에게 경구 투여하기 위한, 바람직하게 포유동물에 1일 1회 투여될 수 있는 약제학적 제형의 제조에 사용하기 위한 입자에 관한 것이다.
- <364> 본 발명은 바이러스 감염으로 고생하는 포유동물에게 경구 투여하기 위한, 바람직하게 포유동물에 1일 1회 투여될 수 있는 약제학적 제형의 제조를 위한 상기 기재된 바에 따른 입자의 용도에 관한 것이다.
- <365> 바람직하게, 1일 1회 투여될 수 있는 단일 경구 제형으로 항바이러스성 유효량의 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 바이러스 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <366> 본 발명은 또한 용기, 상기 기재된 바와 같은 화학식(I-A), (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 경구 제형, 및 상기 패키지와 관련된 문서를 포함하는 시판용으로 적절한 약제학적 패키지에 관한 것이다.
- <367> 실험부
- <368> 1. 화학식(I-A)의 화합물
- <369> 1. A. 중간체 화합물의 제조
- <370> 실시예 1. A.1
- <371> a) 1,1-디에틸에테르(10ml)중 2,6-디클로로벤질클로라이드(0.102mol) 용액을 1,1-디에틸에테르(60ml)중 마그네슘(0.102mol)에 적가하였다. 1,1-디브로모에탄 2방울을 가하여 반응을 개시하였다. 대부분의 마그네슘이 사라진 후, 1,1-디에틸에테르(30ml)중 2,4,6-트리클로로피리미딘(0.051mol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂/헥산 1/2)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 3.3g(21%)의 2,4-디클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]피리미딘(중간체 1; 용점(mp.): 106-107°C)을 수득하였다.
- <372> b) 2-프로판올(100ml)중 중간체(1)(0.0081mol)을 완전히 용해될 때까지 가열하였다. 이어서 용액을 압력 튜브내로 옮기고 NH₃ 가스를 20분동안 버블링하였다. 이어서 혼합물을 16시간동안 80°C로 가열하였다. 용매를 증발시켜 두개의 화합물의 잔류물을 수득하였다: 2-클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-4-피리미딘아민(중간체 2) 및 4-클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-2-피리미딘아민(중간체 3).
- <373> 실시예 1. A2
- <374> a) 우레아(0.03mol)을 에탄올중 NaOC₂H₅중 (±)-에틸 2,6-디클로로-페닐-α-메틸-β-옥소부탄오에일트(0.02mol)의 혼합물(1M; 0.040mol; 40ml)에 가하였다. 용매를 증발시키고, 물을 가하고 혼합물을 0.3N HOAc로 중성화시켰다. 침전물을 여과하고 추가로 에테르 이어서 H₂O로 연마한 후, 여과하고 건조시켜, 2.2g(39%)의 6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-5-2,4(1H, 3H)-피리미딘디온(중간체 4)를 수득하였다.
- <375> b) 포스포릴 클로라이드(50ml)중 중간체(4)(0.0095mol)의 혼합물을 교반하고 밤새 환류시켰다. 이어서 과도의 포스포릴 클로라이드를 증발시켰다. 빙수를 잔류물에 가하였다. 백색의 침전물을 형성시키고, 여과하고 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 2.06g(67%)의 2,4-디클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-5-메틸-피리미딘(중간체 5)를 수득하였다.
- <376> c) 4-클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-5-메틸-2-피리미딘아민(중간체 6)
- <377> 및 2-클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-5-메틸-2-피리미딘아민(중간체 7)을 실시예 A1b에 기재된 방법에 따라 중간체 5로부터 제조하였다.
- <378> 실시예 1. A3
- <379> a) 에탄올(200ml)중 2,6-디클로로벤제탄이미드아미드 HCl(1:1)(0.0042mol)의 교반된 용액에, 에탄올(10ml)중

나트륨 용액(0.013mol)을 우선 적가하고 이어서 프로판디오산, 디에틸 에스테르(0.0109mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 4시간동안 환류시킨 후 밤새도록 실온에서 교반하였다. 또다른 동량의 프로판디오산, 디에틸 에스테르(밤새도록 교반 및 환류)를 가한 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 물에 용해시키고 1N HCl로 산성화시켰다. 교체를 여과하고 물로 세척하고 건조시켜, 0.87g(76.4g)의 2-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-4,6-피리미딘디올(중간체 8)을 수득하였다.

<380> 실시예 1.A4

<381> 4-아미노-1-부탄올(1.57ml)을 아르곤하에서 1,4-디옥산(20ml)중 중간체(1)(0.008mol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제 구배: CH₂Cl₂/CH₃OH: 100/0 내지 98/2)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 2.05g의 4-[[2-클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-4-피리미딘일]-아미노]-1-부탄올(중간체 10) 및 4-[[4-클로로-6-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-2-피리미딘일]아미노]-1-부탄올(중간체 11)의 혼합물을 수득하였다.

<382> 실시예 1. A5

<383> a) 수산화칼륨/에탄올(10%; 0.035mol)을 테트라하이드로푸란(100ml)중 2,6-디클로로페놀(0.035mol) 용액에 가하였다. 혼합물을 교반하고 2,4,6-트리클로로피리미딘(0.044mol)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 1N NaOH 용액으로 종결시켰다. 수층을 EtOAc로 수회 추출한 후 유기층을 결합하고 3N NaOH 및 포화된 NaCl로 세척하고, 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂/헥산으로부터 재결정화하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜, 5.98g의 2,4-디클로로-6-[(2,6-디클로로페녹시)피리미딘아민(55%)(중간체 12)을 수득하였다.

<384> b) 아르곤 대기하에 반응. 2,4,6-트리메틸아닐린(0.0678mol)을 1,4-디옥산(100ml)중 2,4-디클로로피리미딘(0.0664mol)에 가하였다. N,N-디(1-메틸에틸)-에탄아민(0.0830mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 4일동안 교반하고 환류시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂중에 용해시키고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척한 후, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 용매를 증발시켜 17.1g의 고체 잔류물을 수득하였다. 이 고체를 CH₂Cl₂:헥산 (1:1; 150 ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 100ml로 농축시킨 후, 여과하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 다소 덜 극성이 분획을 3시간동안 CH₂Cl₂중에서 교반하고 여과하여, 0.44g의 4-클로로-N-(2,4,6-트리에틸페닐)-2-피리미딘아민(중간체 10)을 수득하였다. 제 2 분획을 아세토니트릴로부터 재결정화하고, 여과하고 건조시켜, 2-클로로-N-(2,4,6-트리메틸-페닐)-4-피리미딘아민(중간체 14)를 수득하였다.

<385> 실시예 1.A6

<386> 아세토니트릴(5ml)중 4-[(4-클로로-2-피리미딘일)아미노]벤조니트릴(0.005ml) 및 니트릴 테트라플루오로보레이트(0.0025mol)의 혼합물을 4시간동안 실온에서 교반하였다. CH₂Cl₂(0.5ml)중에 클로로에탄오일 클로라이드(0.001375mol) 용액을 얼음 배쓰에 적가하였다. 혼합물을 2시간동안 실온에서 교반하였다. CH₂Cl₂(0.5ml)중추가 클로로에탄오일 클로라이드(0.00625mol)을 가하였다. 혼합물을 밤새도록 냉장고에 방치하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 Na₂CO₃ 포화 용액으로 처리하고 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 분리된 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0.1)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.22g(36.5%)의 2-클로로-N-[6-[(2,6-디클로로-페닐)-메틸]-2-[(4-시아노-페닐)아미노]-4-피리미딘일]아세트아미드(중간체 13)를 수득하였다.

<387> 실시예 1.A7

<388> 아세토니트릴(5ml)중 4-[(4-클로로-2-피리미딘일)아미노]벤조니트릴(0.005ml) 및 니트릴 테트라플루오로보레이트(0.0025mol)의 혼합물을 4시간동안 실온에서 교반하였다. 균열된 얼음상에서 물질을 포화된 중탄산염(50ml)로 퀀칭시켰다. 혼합물을 실온에 이르게 하고, 황색 고체를 여과하였다. 고체를 실리카겔상에 흡착시키고 칼럼 크로마토그래피(용리제: 헥산중 30%, 50%, 60%, 70% CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 원하는 분획의 용매를 증발시키고 잔류물을 건조시켜, 0.89g(64%)의 3-니트로-4-[(4-클로로-2-피리미딘일)아미노]벤조니트릴(중간체 15)를 수득하였다.

<389> 실시예 1.A8

<390> 2-프로판올(25ml)중 2.0M NH₃ 용액 및 디옥산(25ml)중 0.5M NH₃ 용액중 2,6-디클로로-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-

4-피리미딘아민(0.00346mol) 혼합물을 24시간동안 110-115℃에 압력 샘플중에 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 바이오테그(Biotage)(용리제: 1:1 CH₂Cl₂: 헥산)상에서 크로마토그래피하였다. 원하는 분획회수하고 용매를 증발시켜 0.523g의 2-클로로-N4-(2,4,6-트리메틸페닐)-4,6-피리미딘-디아민(중간체 53) 및 0.101g의 6-클로로-N4-(2,4,6-트리메틸페닐)-2,4-피리미딘-디아민(중간체 16)을 수득하였다.

<391> 실시예 1. A9

<392> a) 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(0.07440mol) 및 테트라하이드로푸란 (100ml)을 혼합하고 Ar 대기하에-75℃으로 냉각시켰다. 4-아미노벤조니트릴(0.07440mol)을 가하고 용액을-75℃에서 4시간동안 교반하였다. 트리에틸아민(0.07440mol)을 적가하고 반응 혼합물을 서서히 가온시켜 실온으로 하고 3일동안 교반하였다. 1,4-디옥산(100ml)을 가한 후, 생성된 침전물을 여과에 의해 회수하고, 테트라하이드로푸란으로 세척하고, 건조시켜 12.74g의 4-[(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]벤조니트릴(중간체 17)을 수득하였다.

<393> b) NaH(0.0113mol), CH₃CN(30ml) 및 2,6-디클로로페놀(0.0113mol)을 혼합하고 Ar 대기하에 15분동안 교반하였다. 중간체(17)(0.0113mol)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(30ml)로 쿨링하고 여과하였다. 침전물이 여액중 형성되었고 이를 여과하였다. 생성된 고체를 H₂O 및 CH₃CN으로 세척한 후, 건조시켜 0.62g(14.0%)의 4-[[4-클로로-6-(2,6-디클로로-페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(중간체 18)을 수득하였다.

<394> c) N,N-디이소프로필에틸아민(0.00714mol)을 Ar 흐름하에 1,4-디옥산(20ml)중 2-클로로-6-메틸벤젠아민(0.00714mol) 용액에 가하였다. 가하였다. 1,4-디옥산(5ml)중 중간체(17)(0.00714mol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 24시간동안 교반하고 환류시켰다. 용매를 증발시키고 CH₂Cl₂를 가하였다. 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하고, 생성된 침전물을 여과하여, 0.56g(21.1%)의 4-[(4-클로로-6-[(2-클로로-6-메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(중간체 19)를 수득하였다.

<395> 실시예 1. A10

<396> a) 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(0.0266mol)을 Ar 대기하에 1,4-디옥산(50ml)에 가하였다. 용액이 균질화될 때까지 교반한 후, 2,6-디클로로벤젠아민(0.0266mol) 및 K₂CO₃(0.0362mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 3일동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 물을 잔류물에 가하고 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 탄산칼륨으로 건조시키고, 여과하고 여액을 증발시켜, 7.52g(91.2%)의 N-(2,6-디클로로페닐)-4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-아민(중간체 20)을 수득하였다.

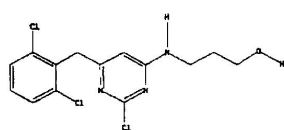
<397> b) 1,4-디옥산(50ml), 4-시아노아닐린(0.0243mol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.0243mol)을 Ar 흐름하에 중간체(20)(0.0243mol)에 가하였다. 반응 혼합물을 1주일동안 교반하고 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트중에 용해시켰다. 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 탄산칼륨으로 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 포화된 NaHCO₃의 혼합물중에서 교반하고, 침전물을 여과하여, 2.26g(23.8%)의 4-[(4-클로로-6-[(2,6-디클로로페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(중간체 21)을 수득하였다.

<398> 실시예 1. A11

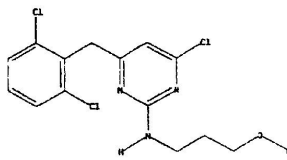
<399> 링크 아미드 수지(Rink Amide resin)(15g; Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, California; Product No. 01-64-0013)를 CH₂Cl₂(100ml), N,N-디메틸포름아미드(200ml)을 포함하는 반응 베셀중에서 세척하고, N,N-디메틸포름아미드:피페리딘(150ml:50ml)을 가하였다. 혼합물을 2시간동안 진탕시키고, N,N-디메틸포름아미드, CH₂Cl₂, 및 디메틸설폭사이드로 세척하였다. 중간체(17)(0.06mol), N,N-디이소프로필에틸아민(10.5ml) 및 디메틸설폭사이드(200ml)을 가하고 반응 혼합물을 3일동안 진탕시킨 후, N,N-디메틸포름아미드 및 CH₂Cl₂로 세척하여, 수지 결합 중간체(17)을 수득하였다.

<400> 1.B. 화학식(I-A)의 화합물의 제조.

<401> 실시예 1. B1



(*1.A4)
및



<402>

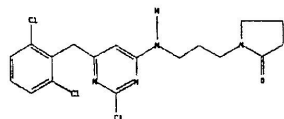
(0.0084mol)을 실링 튜브에서 배합하고 아르곤하에 160℃에서 16시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10(20ml)중에 용해시키고 5g의 실리카겔을 가하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카겔(용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 내지 97/3)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.31g(18.1%)의 4-[(4-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-6-[(3-하이드록시프로필)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 4)을 수득하였다. (*은 중간체가 합성된 실시예 번호이다).

<403>

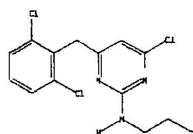
실시예 1. B2

<404>

1-메틸-2-피롤리디논(3ml)중



(*1.A4) 및



(*1.A4)

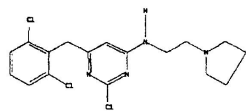
(0.00399mol) 및 4-아미노벤조니트릴(0.0012mol)을 아르곤하에 130℃에서 16시간동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 H_2O (200ml)로 킁칭시켰다. 침전물을 형성하고 16시간동안 교반하고, 셀라이트상에서 여과에 의해 분리하였다. 잔류물을 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10%, 200ml)중에 용해시키고, K_2CO_3 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 이 생성 물질을 추가로 실리카겔(구배 용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 내지 95/5)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.43g(21.7%)의 4-[(6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2-[(3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필)-아미노]-4-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(융점 104-114℃)을 수득하였다.

<405>

실시예 1. B3

<406>

N_2 대기하에 HCl /디에틸 에테르(1N; 2.44ml)을 1-메틸-2-피롤리디논(4ml)중



<407>

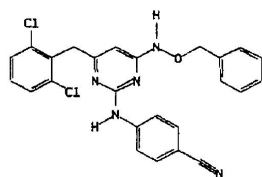
(*1.A4)(0.00277mol) 용액내로 교반하였다. 반응 혼합물을 5분동안 가열하였다. 다음으로, 4-아미노벤조니트릴(0.0061mol)을 가하고 반응 혼합물을 16시간동안 100℃에서 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸아세테이트(10ml)로 희석시켰다. 유기층을 NaOH (1N; 2x100ml), H_2O (2x100ml), 염수(50ml)로 각각 세척하고, 건조시키고, 여액을 증발시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용리제: CH_2Cl_2 중 10% NH_4OH 를 포함하는 7.5%의 CH_3OH)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 건조시켜, 0.160g(12.0%)의 4-[[4-[(2,6-디클로로-페닐)메틸]-6-[[2-(1-피롤리디닐)에틸]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 14, 융점 80-85℃)을 수득하였다.

<408>

실시예 1. B4

<409>

질소 대기하에 CH_2Cl_2 중



<410>

<411>

의 슬러리를 신속하게 교반하고 0℃으로 냉각시켰다. BBr_3 (0.015mol)을 주사기에 의해 혼입시켰다. 반응 혼합물을 신속하게 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃으로 재냉각시키고 NaOH (수용액, 1N, 25ml)으로 킁칭시켰다. 이중상 부분 킁칭 혼합물로 침전물을 수득하고 여과하고 건조시켜, 2.5g(91%)의 4-[[4-[(2,6-디클로로-페

닐)메틸]-6-(하이드록시아미노)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 디하이드로브로마이드. 펜타하이드레이트(화합물 12, 융점 240-244℃)를 수득하였다.

<412> 실시예 1. B5

<413> 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(0.152mol)을 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.0008mol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2일동안 교반한 후 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔(용리제: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 헥산으로 연마시켜, 0.15g(42%)의 N'-[2-[(4-시아노-페닐)아미노]-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-4-피리미디닐]-N,N-디메틸메탄아미드(융점 175-180℃)를 수득하였다.

<414> 실시예 1. B6

<415> 피페리딘(0.12mL)을 테트라하이드로푸란(20mL)중 중간체(13)(0.00047mol)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 피페리딘(0.14mL)을 가하였다. 혼합물을 추가로 2시간동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.1)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.05g(21.5%)의 N-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2-[(4-시아노-페닐)아미노]-4-피리미디닐]-1-피페리딘-아세트아미드(융점 175-180℃)를 수득하였다.

<416> 실시예 1. B7

<417> 피리딘(0.014mol)을 CH_2Cl_2 중 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디클로로페닐)-메틸]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.0013mol)의 혼합물에 가하였다. CH_2Cl_2 (0.5mL)중 옥타노일 클로라이드 용액을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. CH_2Cl_2 중 추가의 옥타노일 클로라이드(3.5당량)를 적가하였다. 혼합물을 교반하였다. 이어서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 NaHCO_3 포화 수용액으로 처리하고 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 분리된 유기층을 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 재결정하여 CHCl_3 및 헥산으로부터 재결정하여, 0.443g(68.6%)의 N-6-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2-[(4-시아노-페닐)아미노]-4-피리미디닐]옥탄아미드(융점 135-137℃)를 수득하였다.

<418> 실시예 1. B8

<419> a) 물(300mL)중 2-프로판올(0.086mol)중 5.4N HCl 및 중간체 14(0.082mol)의 혼합물을 교반하고 30분동안 40-45℃로 가온하였다. 4-아미노-벤조니트릴(0.242mol)을 40-45℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 4.5시간 동안 환류시킨 후, 실온으로 냉각시켰다 혼합물을 NaHCO_3 을 소량씩 가하여 알킬화하였다. 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 이 분획을 에탄올 p.a.(100mL)중 교반하고, 여과하고, 에탄올(50mL)로 세척하여, 23.1g(86%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)-아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 17)을 수득하였다.

<420> b) 물(30mL)중 2-프로판올(0.0095mol)중 HCl 및 4-[[4-클로로-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.021mol)의 혼합물을 가하고 반응 혼합물을 교반하고 밤새도록 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, NaHCO_3 으로 중화시켰다. 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_3CN 으로부터 결정화하고 여과하고 건조시켰다. 잔류물을 끓는 CH_2Cl_2 (20mL)중에서 교반한 후, 여과하고, 건조시켜, 0.3g의 4-[[2-[(시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸벤조니트릴(화합물 25)을 수득하였다.

<421> 실시예 1. B9

<422> a) 1,4-디옥산(10mL)중 디에틸 에테르(4.5mL)중 1M HCl 및 2,6-디브로모-4-메틸-벤젠아민(0.006mol) 및 4-[[4-클로로-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.003mol)을 튜브안에서 결합시키고 모든 디에틸 에테르가 증발할 때까지 Ar 하에서 가열하였다. 튜브를 실링하고 2.5일동안 170℃에서 가열하였다. 실리카겔을 가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제 구배: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 100:0:0 내지 99:0.9:0.1)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.22g(15.9%)의 4-[[4-[(2,6-디브로모-4-메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<423> b) 아르곤 증기하에 플라스크에서 4-[[4-[(4-클로로-5-메틸-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(0.01541mol), 4-아

미노-3,5-디메틸-벤조니트릴(0.00219mol), 1-메틸-2-피롤리딘(4ml), 1,4-디옥산(15ml) 및 디이소프로필에틸아민(0.0154mol)을 결합하고 16시간동안 160-230℃에서 가열하였다. CH₂Cl₂ 및 1N NaOH를 가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하고 여과하여 갈색 고체(!)을 수득하였다. CH₂Cl₂ 여액을 분리하고 증발시키고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용리제: 2% CH₃OH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 결합하고, 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂중 교반하였다. 고체 침전물을 여과하고 갈색 고체와 결합하고 CH₃CN으로부터 재결정하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜, 1.57g(29%)의 4-[[2-[(4-시아노페닐)아미노]-5-메틸-4-피리미디닐]아미노]-3,5-디메틸벤조니트릴(화합물 52)을 수득하였다.

<424> c) 1,4-디옥산(2.5ml)중 2-[(4-시아노페닐)아미노]-4-피리미디닐 트리플루오로메탄설포네이트(0.0022mol) 및 2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)-벤젠아민(0.0044mol)을 결합하고 40시간동안 170℃에 아르곤하에 실링된 튜브에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 실리카겔을 가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제 구배: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 100:0:0 내지 97:2.7:0.3)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₃CN으로부터 재결정하고, 여과하고 증발시켜, 0.086g(9.2%)의 4-[[4-[(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)-페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 23)을 수득하였다.

<425> 실시예 1.B10

<426> 1,4-디옥산(30ml)중 NaH(0.006mol) 현탁액에 2,4,6-트리메틸-페놀(0.006mol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 15분동안 교반하고 투명한 용액을 형성하였다. 4-[(4-클로로-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(0.004mol)을 가하고 반응 혼합물을 15분동안 아르곤하에서 환류까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 0.5ml 물을 가하고, 4g의 실리카겔을 가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제 구배: CH₂Cl₂:CH₃OH 100:0:0 내지 97:3)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 1.18g(89.4%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 20)을 수득하였다.

<427> 실시예 1.B11

<428> 끓는 에탄올(8ml)중 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.0015mol)을 교반하였다. 2-프로판올(0.0015mol)중 6M HCl을 가하고 실온에서 밤새도록 염을 결정화하였다. 침전물을 여과하고, 2-프로판올로 세척하고 건조시켜, 0.47g(86%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸-페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 하이드로클로라이드(1:1)(화합물 31)을 수득하였다.

<429> 실시예 1.B12

<430> CH₃OH(30ml) 및 H₂O(10ml)중 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.00303mol) 및 NaBO₃·4H₂O(0.00911mol) 혼합물을 교반하고 4일동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 침전물을 실리카겔(용리제: 100:0:0 내지 95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH 구배)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.586g(56%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(화합물 40)을 수득하였다. 여액(!)을 역상 HPLC(용리제 구배: ((H₂O중 0.5% 암모늄아세테이트)/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃OH/CH₃CN(0분) 75/25/0, (44분)0/50/50(57분)0/0/100, (61.1-70분) 75/25/0). 3개의 분획 그룹을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.18g의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조아미드, N3-옥사이드(화합물 49) 및 0.030g의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조아미드, N1-옥사이드를 수득하였다.

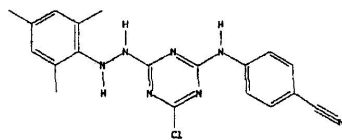
<431> 실시예 1.B13

<432> a) 1,4-디옥산(0.5M, 0.00548mol)중 4-[[4-클로로-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(*A9c)(0.00137mol) 및 NH₃를 6일동안 100℃에서 압력 베셀에서 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 CH₂Cl₂중에 용해시키고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0, 99/1 및 98/2)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 재결정화하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜, 0.29g(61.4%)의 4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]

벤조니트릴을 수득하였다.

<433>

b) 이 화합물의 대체 방법으로서, 2-프로판올(2.0M; 60ml)중 4-[[4-클로로-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(0.0230mol) 및 1,4-디옥산(0.5M; 20ml)중 NH₃의 혼합물을 21시간동안 95℃에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트중에 용해시키고, 1N NaOH, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 여액을 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴로 재결정화하여, 2.52g(66.1%)의 4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.



<434>

c) 1,4-디옥산(0.015mol)중 (0.00150mol) 및 0.5M NH₃을 압력 플라스크내로 가하였다. 반응 혼합물을 40℃으로 가열하였다. 5일 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 2-프로판올(0.015mol)중 2.0M NH₃을 가하고 반응물을 40℃으로 되돌렸다. 수층을 2회 더 추출하고, 유기상을 결합시켰다. 불용성물질을 여과하고 디에틸 에테르로 세척하고, 대부분의 물질을 여액내로 용해시켰다. 여액을 유기상과 결합시키고 용액을 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 4:1 CH₂Cl₂: 디에틸에테르 내지 100% 디에틸에테르 용리하여, 플래쉬 크로마토그래피하였다. 생성된 물질을 테트라하이드로푸란/CH₃CN중에 재결정하고, 여과하고 건조시켜, 0.36g(67%)의 4-[[4-아미노-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아조]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

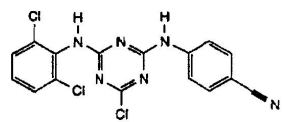
<435>

실시예 1.B14

<436>

O-(트리메틸실릴)-하이드록실아민(0.0282mol)을

1,4-디옥산(10ml)중



(*1A10b)(0.00282mol)에 가하였다. 반응 혼합물을 2일동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트중에 용해시키고, 1N HCl로 세척하고, NaHCO₃ 포화 수용액 및 염수로 세척하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(II) 용리제 구매: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 내지 96/4 및 (II) 용리제 구매: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0, 99/1 및 98/2)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴로부터 재결정화하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜, 0.32g(29.2%)의 4-[[[6-(2,6-디클로로페닐아미노)-4-(하이드록실아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<437>

실시예 1.B15

<438>

테트라하이드로푸란(10ml) 및 2,5-디메틸페놀(0.00818mol)을 NaH(0.00859mol)에 가하였다. 혼합물을 30분동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 테트라하이드로푸란(100ml)중 중간체(17)(0.00818mol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 16시간동안 교반하였다. 이어서 용매를 증발시키고, 1,4-디옥산(50ml)중 NH₃을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 16시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물을 H₂O/CH₂Cl₂로 처리하고, 교반하고 여과하였다. 침전물을 여액중에 형성하고 여과하여 0.42g의 분획 1을 수득하였다. 생성된 여액을 K₂CO₃상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: CH₃OH/CH₂Cl₂ 2.5/97.5)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 2.89g의 분획 2를 수득하였다. 분획 1 및 2를 결합하고 CH₃CN으로부터 재결정화하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜, 1.16g(42.7%)의 4-[[4-아미노-6-(2,5-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<439>

실시예 1.B16

<440>

아르곤하에 반응 베슬에 실시예 A 11에서 제조된 수지 결합 중간체(17)(0.00015mol), 디메틸설폭사이드중 실버 트리플레이트 용액(1ml), 4-브로모-2-클로로-6-메틸페놀(0.0027mol), 디메틸설폭사이드(3ml), 및 1.0M 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 및 디실라잔(1,1,1-트리메틸-N-(트리메틸실릴)-실란아민, 소듐 염)(3ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 12시간동안 95℃에서 가열하였다. 샘플을 여과하고, 수지를 N,N-디메틸포름아미드(3x), CH₂Cl₂,

N,N-디메틸포름아미드, CH₃OH 및 CH₂Cl₂(3x)로 세척하였다. 샘플을 CH₂Cl₂(5ml, 이어서 3ml)중 10% 트리플루오로아세트산으로 2회 분할하였다. 용매를 N₂하에 증발시켰다. 역상 HPLC에 의해 정제하여 0.0055g의 4-[[4-아미노-6-(4-브로모-2-클로로-6-메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<441> 실시예 1.B17

<442> 아르곤하에 플라스크에 실시예 A 11에서 제조된 수지 결합 중간체(17)(0.00015mol), CsCO₃(0.975g), 4-클로로-2,6-디메틸페놀(0.0038mol), 디메틸설폭사이드(2ml) 및 디메틸설폭사이드(1ml)중 1ml의 실버 트리플레이트(0.075g) 용액을 가하였다. Ar을 1분동안 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 플라스크를 20시간동안 95℃에서 가열하였다. 샘플을 여과한 후, N,N-디메틸포름아미드(2x), 물(3x), N,N-디메틸포름아미드(2x), CH₃OH(1x), 및 CH₂Cl₂(3x)로 세척하였다. 이어서, 샘플을 CH₂Cl₂(3ml)중 10% 트리플루오로아세트산으로 분할하여 0.0043g의 4-[[4-아미노-6-(4-클로로-2,6-디메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<443> 실시예 1.B18

<444> 아르곤하에 플라스크에 중간체(17)(0.00752mol), 1,4-디옥산(20ml)중 n,2,4,6-테트라메틸-벤젠아민(0.00752mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.00752mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 20시간동안 교반하고 환류시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산(0.005mol)중 0.5M NH₃ 및 2-프로판올(0.040mol)중 2.0M NH₃을 포함하는 압력 베슬에 이동시키고 혼합물을 24시간동안 115℃에서 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 CH₂Cl₂중에 용해시키고, 1N NaOH 및 물로 세척하고 탄산칼륨으로 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 아세트니트릴로 2회 재결정화하고 여과하고 건조시켜 1.0g(37%)의 4-[[4-아미노-6-[메틸-(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(화합물 76)을 수득하였다.

<445> 실시예 1.B19

<446> 4,6-디클로로-N-(2,6-디브로모-4-메틸페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민(0.00651mol)을 1,4-디옥산(30ml)중에 용해시켰다. 연속하여, 4-아미노벤조니트릴(0.0066mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.0066mol)을 가하고, 투명한 용액을 4일동안 환류까지 가열하였다. 반응물을 밤새도록 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 냉 1M NaOH로 처리하였다. 층을 분리하고, 유기상을 신선한 1M NaOH로 재추출하였다. 결합된 수층을 고체의 NaOH로 처리하여 pH>10으로 유지시키고 에틸 아세테이트(2x)로 역세척(backwash)시켰다. 결합된 유기상을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 분리하고 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂)상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 결합하고, CH₃CN로 처리하고, CH₃CN로 연마하고 여과하고 건조시켜, 0.30g(8.0%)의 4-[[4-아미노-6-[(2,6-디브로모-4-메틸페닐)-아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<447> 실시예 1.B20

<448> 샘플을 조금씩 와동시키면서 Ar하에 중간체(17), 1-(2,3-디하이드로-4-하이드록시-7-메틸-1H-인덴-5-일)에탄논, Cs₂CO₃, 및 1,4-디옥산을 반응 베슬에 가하고 48시간동안 100℃에서 가열하였다. 샘플을 냉각시키고 이소프로판올중 NH₃을 가하였다. 반응물을 48시간동안 실링된 튜브중에서 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물(3ml)을 가하여 Cs₂CO₃를 용해시켰다. 샘플을 여과하고 HPLC에 의해 정제하여, 4-[[4-[(5-아세틸-2,3-디하이드로-7-메틸-1H-인덴-4-일)옥시]-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

<449> 1.C. 화학식(I-A)의 화합물의 HIV 활성

<450> 실시예 1.C.1

<451> 시험관내 항-HIV제의 평가를 위해 신속, 고감도 및 자동화된 분석법을 사용하였다. 표적 세포주로서 앞서 HIV 감염에 대하여 고도로 민감하고 허용인 것으로 나타난 HIV-1 형질전환된 T4 세포주, MT-4(Kohyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985)를 사용하였다. HIV-유도된 세포병변효과의 억제를 엔드 포인트(end point)로서 사용하였다. HIV- 및 모의 감염된 세포 둘 모두의 생육성(viability)를 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)의 동소(in situ) 감소에 의해 분광학적으로 평가하였다. 50% 세포독성 농도(CC₅₀(μ m))를 50%로 모의-감염된 대조 샘플의 흡광도를 감소시키는 화합물의 농도로서 정의하였다. HIV-감

염된 세포에 의해 획득된 보호화(%)를 하기 식에 의해 계산하였다:

$$\frac{(ODT)_{HIV} - (ODC)_{HIV}}{(ODT)_{HIV} - (ODC)_{HIV}} (\%)$$

여기에서,

(OD_T)_{HIV}는 HIV-감염된 세포중 시험 화합물의 주어진 농도로 측정된 광학 밀도이고; (OD_C)_{HIV}는 대조군 비처리 HIV-감염된 세포에 대하여 측정된 광학 밀도이며; (OD_C)_{MOCK}는 대조군 비처리된 모의-감염된 세포에 대하여 측정된 광학 밀도이고; 모든 광학 밀도값은 540nm에서 측정하였다. 상기 식에 따라 50% 보호화를 얻는 투여량을 50% 억제 농도(IC₅₀(μM))로서 정의하였다. CC₅₀에 대한 IC₅₀의 비를 선택적 지수(Selectivity Index(SI))로 정의하였다. 화학식(I-A)의 화합물은 HIV-1을 유효하게 억제시키는 것으로 나타났다. 특정 IC₅₀, CC₅₀ 및 SI 값을 표 1에 나타낸다.

표 1

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	화합물 번호	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
3	0.027	49.7	1860	28	0.0063	45.8	7275
4	0.016	37.4	2558	29	0.0007	0.5	705
8	0.315	>100	>317	30	0.0036	> 100	> 27777
9	0.094	56.2	598	34	0.010	> 100	> 9523
10	0.020	24.4	1192	35	0.0021	1.9	911
11	0.037	58.6	1587	36	0.0033	5.2	1580
14	0.005	7.8	1557	37	0.0030	9.6	3188
12	0.003	9.0	2857	38	0.0028	0.4	144
13	0.006	53.6	8642	39	0.0031	4.8	1547
5	0.017	50.6	2910	41	0.011	8.7	771
6	0.035	12.2	346	42	0.0011	> 100	> 90909
1	0.001	47.9	59935	43	0.0026	0.4	151
2	0.042	43.4	1038	44	0.0008	0.4	541
15	0.004	>100	>27027	45	0.012	9.3	753
16	0.058	45.2	786	46	0.002	0.4	208
7	0.518	52.0	100	47	0.010	> 100	> 9803
17	0.001	2.08	2314	48	0.0031	2.2	711
31	0.0006	1.3	2111	51	0.0027	2.1	767
19	0.0007	0.8	1153	52	0.0007	0.4	619
20	0.0029	> 100	>34482	18	0.0035	48.1	13743
21	0.0012	> 100	>83333	32	0.0022	11.1	5064
22	0.0032	8.7	2716	33	0.0006	7.7	12783
23	0.0085	19.9	2347	50	0.0031	5.8	1885
24	0.001	1.4	1367	40	0.075	0.8	10
25	0.0004	4.7	11632	27	0.022	> 100	4555
26	0.0006	5.8	9641	53	0.0034	18.6	5476
54	0.003	33.8	10899	69	0.002	1.7	859
55	0.005	49.9	10187	71	0.004	57.3	13349

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	SI
56	0.001	44.0	33826
57	0.001	6.3	4480
58	0.006	8.1	1372
59	0.004	40.6	11285
60	0.001	7.6	7614
66	0.001	32.1	24712
67	0.005	> 10.0	> 1851
68	0.002	12.2	6102

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	SI
73	0.003	48.0	16561
74	0.001	48.5	80824
75	0.010	8.2	860
76	0.003	51.7	16164
77	0.001	5.9	11848
78	0.003	47.0	17431
70	0.007	30.0	4534
72	0.001	54.1	45129

2. 화학식(I-B)의 화합물

2.A. 중간체 화합물의 제조

실시예 2. A1

아르곤 대기하에 반응. 1,4-디옥산(5ml)중 2,4,6-트리메틸벤젠아민 (0.00461mol) 용액을 1,4-디옥산(5ml)중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘(0.00439mol) 용액에 가하였다. N,N-비스(1-메틸에틸)에탄아민(0.00548mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 20시간동안 환류시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트중에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: 1:5, 1:2 및 1:1 CH₂Cl₂:헥산)상에서 칼럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 두개의 순수한 분획 그룹을 회수하고 용매를 증발시켜 0.35g(24%)의 5-브로모-4-클로로-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-피리미딘아민(중간체 1) 및 0.93g(65%)의 5-브로모-2-클로로-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-4-피리미딘아민(중간체 2)를 수득하였다.

실시예 2. A2

a) 4-하이드록시-5-클로로-2-메틸티오피리미딘(0.0156mol) 및 4-아미노벤조니트릴(0.078mol)을 용융로서 배합하고 6시간동안 180-200℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 연속하여 끓는 CH₂Cl₂ 및 CH₃CN으로 연마시켜 95% 순수한 화합물을 수득하고, 건조시켜, 1.27g(33%)의 4-[(5-클로로-4-하이드록시-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(중간체 4; mp.>300℃)을 수득하였다.

b) POCl₃(10ml)을 중간체(3)(0.0028mol)에 가하였다. 플라스크에 응축기를 설치하고 35분동안 80℃으로 가열하였다. 물질을 얼음상에서 쿨링하고 생성된 침전물을 회수하고 물(50ml)로 세척하였다. 샘플을 건조시켰다. 그의 분획을 추가로 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 4-[(4,5-디클로로-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(중간체 4)를 수득하였다.

c) 테트라하이드로푸란(75ml) 및 CH₂Cl₂(10ml)중 중간체(4)(0.0132mol)을 15분동안 교반하였다. 디에틸 에테르(0.0145mol)중 HCl을 서서히 가하고, 혼합물을 5분동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 3.98g의 4-[(4,5-디클로로-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴 모노하이드로클로라이드(중간체 5)를 수득하였다.

실시예 2. A3

a) 2,4,5,6-테트라클로로피리미딘(0.0134mol), 1,4-디옥산(30ml), 2,4,6-트리메틸 아닐린(0.0134mol), 및 N,N-비스(1-메틸에틸)에탄아민(0.0134mol)을 아르곤하에 플라스크에 가하고 16시간동안 55℃에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시킨 후, 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂/헥신 1/4, 및 1/2)상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.15g 4,5,6-트리클로로-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-피리미딘아민(중간체 6) 및 3.15g 2,5,6-트리클로로-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-4-피리미딘아민(중간체 7)을 수득하였다.

b) NH₃중 중간체 7(0.00474mol)의 혼합물(2-프로판올중 2.0M; 20ml)을 40시간동안 75-80℃에서 압력 베셀에서 가열하였다. 온도를 110-115℃으로 승온시켰다. 용매를 증발시켜 1.85g의 잔류물을 수득하였다. 샘플을 NH₃(1,4-디옥산중 0.5M; 20ml)과 18시간동안 125℃에서 가열하였다. 용매를 증발시켜, 1.7g의 두개 이성질체, 즉, 2,5-디클로로-N4-(2,4,6-트리메틸페닐)-4,6-피리미딘디아민(중간체 8) 및 5,6-디클로로-N4-(2,4,6-트리메틸

페닐)-2,4-피리미딘디아민(중간체 9)의 혼합물을 수득하였다.

<469>

실시예 2. A4

<470>

a) POCl_3 (90ml)중 4-[(1,4-디하이드로-4-오소-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(0.12mol)의 혼합물을 20분동안 아르곤하에 교반하고 환류시켰다. 반응 혼합물을 서서히 750ml 빙/수에 붓고, 고체를 여과에 의해 분리하였다. 고체를 500ml의 물에 현탁시키고, 현탁액의 pH를 20% NaOH 용액을 가하여 중성으로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 재 분리하고 200ml 2-프로판올중에 현탁시키고, 1000ml CH_2Cl_2 을 가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수층을 분리하고, 유기층을 건조시켰다. 여과에 의해 건조제를 제거하는 동안, 백색 고체가 여액중에서 형성되었다. 추가로 냉각기에서 여액을 냉각시키고 여과하여, 21.38g(77.2%)의 4-[(4-클로로-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(중간체 10)을 수득하였다.

<471>

b) 중간체 (10)(0.005mol), 1-브로모-2,5-피롤리딘디온(0.006mol) 및 트리클로로메탄(10ml)을 실링된 튜브에서 배합하고 밤새도록 100℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 실리카겔(2g)을 가하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: CH_2Cl_2 /헥산 9/1)상에서 플래쉬 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 1.31g(84.5%)의 4-[(5-브로모-4-클로로-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(중간체 11)을 수득하였다.

<472>

실시예 2.A.5

<473>

아르곤하 플라스크에 디에틸에테르(1M; 85.6ml)중 4-아미노-2,5,6-트리클로로피리미딘(0.08564mol), 4-아미노-벤조니트릴(0.1071mol), 1-메틸-2-피롤리딘(17ml)을 가하였다. 에테르가 제거될 때까지 질소 대기하에 130℃에서 혼합물을 오일 배스에 두었다. 추가의 10ml의 1-메틸-2-피롤리딘을 가하였다. 혼합물을 아르곤하에 16시간 동안 145℃에서 가열하였다. 1,4-디옥산 을 가하였다. 혼합물을 환류시키고, 냉각시킨 후, 여과하였다. 여액을 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 1N NaOH로 세척한 후, 여과하였다. 고체를 2-프로판올에 용해시키고 실리카겔상에서 증발시키고 용리제로서 헥산중 1-3% 2-프로판올을 사용하여 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 1.63g(6.8%)의 4-[(4-아미노-5,6-디클로로-2-피리미디닐)아미노]벤조니트릴(중간체 12)을 수득하였다.

<474>

2.B. 화학식(I-B)의 최종 화합물의 제조

<475>

실시예 2 B1

<476>

a) 아르곤하 중간체 (1)(0.00107mol)을 포함하는 플라스크에 에테르를 가하였다. HCl/디에틸에테르(1M; 0.00109mol)을 이 균질액에 가하였다. 용매를 증발시키고 1,4-디옥산(35ml) 및 4-아미노벤조니트릴(0.00322mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 4일동안 환류시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 여과하고 용매를 증발시켜, 0.79의 황색 오일을 수득하였다. 역상 HPLC에 의해 오일을 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 잔류물 1 및 2를 수득하였다.

<477>

잔류물 1을 실리카겔(용리제: 0 및 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.0079g(2.0%) 4-[[5-클로로-2-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-4-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 1)을 수득하였다.

<478>

잔류물 2를 실리카겔(용리제: 0 및 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.0044g(1.0%) 4-[[5-브로모-2-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-4-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 2)을 수득하였다.

<479>

b) 중간체 (2)(0.00285mol)을 포함하는 플라스크에 에테르를 가하였다. 디에틸에테르중 HCl(1M; 0.00855mol)을 이 균질액에 가하였다. 용매를 증발시키고 1,4-디옥산(20ml)을 가하였다. 최종적으로, 4-아미노벤조니트릴(0.00291mol) 및 1,4-디옥산(15ml)을 가하고 반응 혼합물을 교반하고 7일동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 1M NaOH로 세척하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (10ml)중에 용해시키고, 침전물을 여과하고 건조시켜, 0.15g(13%)의 4-[[5-브로모-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 3)을 수득하였다.

<480>

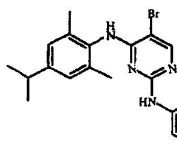
실시예 2 B2

- <481> a) 중간체(8) 및 중간체(9)[실시예 A3b에서 제조된 바와 같음] 및 4-아미노벤조니트릴(0.01422mol)의 3:1 혼합물을 5시간동안 180℃에 압력 베셀에서 가열하였다. 샘플을 CH₂Cl₂에 분배하고 NaHCO₃로 희석하고, K₂CO₃상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. CH₃CN을 교반하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 추가로 여액을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.17g의 4-[[4-아미노-5-클로로-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴 트리플루오로아세트레이트(1:1)(화합물 4)를 수득하였다.
- <482> 실시예 2.B3
- <483> 디에틸에테르중 HCl(1M; 0.0045mol)을 1,4-디옥산(5ml)중 중간체(4)의 현탁액에 가하고, 실링된 튜브중 아르곤 하에서 교반하였다. 혼합물을 가온하여 디에틸에테르를 증발시키고, 2,4,6-트리메틸벤젠아민(0.009mol)을 가하였다. 튜브를 실링하고, 반응 혼합물을 12시간동안 150℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 연속하여, 실리카겔(2.2g) 및 CH₃OH(50ml)을 가하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(용리제: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 99.5:0.45:0.08 내지 99:0.9:0.1이하)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 건조시키고, 0.80g(73.4%) 4-[[5-클로로-4-[(2,4,6-트리페닐페닐)아미노]-2-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 5)을 수득하였다.
- <484> 실시예 2.B4
- <485> 아르곤하 실링된 튜브중 1,3-디옥산(5.0ml)중 2,6-디브로모-4-메틸벤젠아민(0.0075mol) 및 중간체(5)(0.0025mol)를 16시간동안 160℃에서 가열하고 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔(2.0g)상에서 회전식 증발에 의해 농축시켰다. 90% 순도에 대하여 물질을 플래쉬 크로마토그래피(용리제: 1:1 헥산: CH₂Cl₂; 물을 타지 않은(neat) CH₂Cl₂; 0.5%, CH₂Cl₂중 1% (10% CH₃OH중 NH₄OH)에 의해 정제하였다. 재결정화하여 0.15g(12.2%dl 4-[[5-클로로-4-[(2,6-디브로모-4-메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 10; 95% 순도)을 수득하였다.
- <486> 실시예 2.B5
- <487> 아르곤하 실링된 튜브중에서 NaH(0.0075mol; 오일중 60% 현탁액)을 1,4-디옥산(5ml)중 2,4,6-트리메틸페놀(0.0075mol)에 가하였다. 혼합물을 15분동안 교반하고, 중간체(4)(0.0025mol)을 가하였다. 튜브를 실링하고, 반응 혼합물을 15시간동안 150℃으로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 실리카겔(2.0g)을 가한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제 구배: CH₂Cl₂: 헥산 9:1 내지 100:0이하; 이후 CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH 100:0:0 내지 97:2.7:0.3)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 건조시켜 0.73g(80.2%)의 4-[[5-클로로-4-[(2,4,6-트리메틸페녹시)-2-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 6)을 수득하였다.
- <488> 실시예 2.B6
- <489> 아르곤하 실링된 튜브중에 NaH, 오일중 60% 현탁액(0.003mol) 및 1-메틸-2-피롤리딘(3ml)을 1,4-디옥산(3ml)중 4-하이드록시-3-5- 디메틸벤조니트릴 (0.003mol) 현탁액에 가하였다. H₂ 를 증발시킨 후, 중간체(11)(0.001mol)을 가하였다. 튜브를 실링하고, 반응 혼합물을 16시간동안 160℃으로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 비이커로 이동시키고 메탄올(20ml)로 희석시켰다. 물(200ml)을 적가하였다. 수성 혼합물을 CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10(3x300ml)로 추출하였다. 유기층을 분리하고 건조하고여과하고 실리카겔(1g)상에 흡착시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔(용리제 구배: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 100:0:0 내지 98:1.8:0.2)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 뜨거운 CH₃CN으로 연마하고, 여과한 후 건조시켜, 0.20g(47.6%)의 4-[[5-브로모-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-2-피리미디닐]]아미노]벤조니트릴(화합물 17)을 수득하였다.
- <490> 실시예 2.B7
- <491> 아르곤하 압력 베셀에 디에틸 에테르(0.00140mol) 및 1,4-디옥산(8ml)중 중간체(12)(0.00286mol), 4-시아노-2,6-디메틸아닐린(0.00571mol), 1M HCl을 가하였다. 용매가 증발할 때까지 반응 혼합물을 질소 흐름하에 오일 베스에서 가열하였다. 1-메틸-2-피롤리딘(3ml)을 가하고 반응 혼합물을 3시간동안 220-240℃에서

가열하였다. 6시간동안 210-220℃에서 가열을 계속하였다. 잔류물을 1,4-디옥산에 용해시키고, 증발시키고, CH₂Cl₂ 및 1N NaOH에 분배하고, 여과하고 탄산칼륨으로 유기층을 건조시키고 증발시켰다. 원하는 분획을 분리하고 분취용 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜 0.0165g(동결후 1.1%)의 4-[[4-아미노-5-클로로-6-[(4-시아노-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 트리플루오로아세테이트(1:1)(화합물 19)를 수득하였다.

<492> 실시예 2.B8

<493> 1,4-디옥산(25ml)중 중간체(11)(0.0011mol), 2,6-디메틸-4-(2-프로필)벤젠아민(0.0011mol), N,N,N',N'-테트라메틸-1,8-나프탈렌디아민(0.0022mol) 및 에테르(2.3ml)중 1M HCl을 교반하고 16시간동안 95℃에서 가열하였다. 용매를 회전식 증발에 의해 제거하고 잔류물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 물질을 포함하는 결합된 분획을 동결시켜 0.23g의



<494> 를 수득하였다(48%), (mp. 198-201℃).

<495> 실시예 2.B9

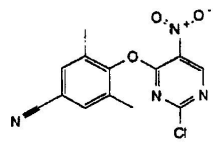
<496> N,N-디(메틸에틸)에탄아민(0.0024mol)을 4-아미노-2,5-디메틸-3,4-벤조니트릴(0.00219mol) 및 4-[[5-브로모-4,6-디클로로]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴 (0.00218mol)에 가하였다. 반응 바이알(vial)을 실링하고 1.5 일동안 교반하면서 155-160℃으로 가열하였다. 샘플을 실온으로 냉각시켰다. 샘플을 실리카겔(용리제:CH₂Cl₂)상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 처리하였다. 분취용 HPLC를 통해 정제를 완결하여 0.05g의 4-[[5-브로모-4-클로로-6-[(4-시아노-2,6-디메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(5.0%); mp. 259-260℃을 수득하였다.

<497> 실시예 2.B10

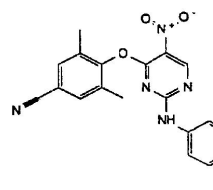
<498> 연속적으로 2,4,6-트리메틸벤젠아민(0.0022mol) 및 N,N-디(메틸에틸)에탄아민(0.0024mol)을 1,4-디옥산(10ml)중 4-[[5-브로모-4,6-디클로로]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.00218mol) 용액에 가하였다. 튜브를 실링하고 90시간동안 교반하면서 오일 배스에서 120-130에서 현탁액을 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 추가의 N,N-디(메틸에틸)에탄아민(15ml)을 가하고 64시간동안 샘플을 120-130℃으로 재가열하였다. 반응물을 6일 동안 150℃에서 가열하였다. 샘플을 실온으로 냉각시켰다. 샘플을 에틸 아세테이트로 희석하고 냉 1M NaOH로 추출하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 역세척시켰다. 결합된 유기상을 건조시키고 농축시켰다. 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂)상에서 플래쉬 크로마토그래피하였다. 샘플을 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 0.53g의 4-[[5-브로모-4-클로로-6-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(54.9%); mp. 220-221℃을 수득하였다.

<499> 실시예 2.B11

<500> 1,4-디옥산(30ml)중 4-아미노벤조니트릴(0.0043mol) 및

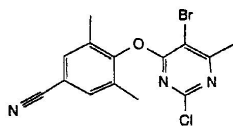


<501> (0.0021mol) 혼합물을 16시간동안 교반하였다. 용매를 회전식 증발에 의해 제거하였다. 고체 잔류물을 연마하고 잔류물을 40℃에서 16시간동안 진공하에 건조시켜 0.452g의



(5%); mp. >300℃을 수득하였다.

<502> 실시예 2.B12



<503>

압력 베셀에

<504>

(0.00567mol), 4-아미노벤조니트릴(0.01163mol) 및 1-메틸-2-피롤리딘온(20ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간동안 140℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세트니트릴 및 물을 가하였다. 생성된 침전물을 여과하고 고체를 아세트니트릴로 재결정화하여 1.27g의 4-[[5-브로모-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-6-메틸-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(52); mp. 260-262℃을 수득하였다.

<505>

실시예 2.B13

<506>

16시간동안 교반하면서 중간체(11)(0.001mol) 및 2,6-디메틸-4-아미노벤조니트릴(0.00473mol)을 배합하고 150℃에서 가열하였다. 샘플을 CH₃OH중에 용해시키고 실리카겔(1g)상에서 증발시키고 1:1 헥산:CH₂Cl₂, 4:1 CH₂Cl₂:헥산, 및 물을 타지 않은 CH₂Cl₂(2L)으로 용출시켰다. 원하는 분획을 증발시키고 잔류물을 45℃에서 16시간동안 진공 건조시켰다. 그렇게 수득한 것을 CH₂Cl₂중 4ml 바이알에 이동시키고 용매를 증발시켜, 0.120g의 4-[[5-브로모-6-[[4-시아노-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(28.6%); mp. 277-280℃을 수득하였다.

<507>

실시예 2.B14

<508>

4일동안 150℃에 압력 베셀에서 4-[[5-브로모-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-6-클로로-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(0.00250mol) 및 NH₃/1,4-디옥산 0.5M(0.015mol)을 가열하였다. 샘플을 2일동안 주위 상태에 방치시켰다. 침전물이 형성될 때까지 물을 서서히 혼합물에 가하였다. 혼합물을 2시간동안 교반하고 여과하였다. 고체를 CH₃CN으로부터 재결정하여 0.58g(분획 1)을 수득하였다. 여액을 증발시켰다(분획 2). 2개의 분획을 배합하고 CH₂Cl₂로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 분획의 생성된 잔류물을 CH₃CN으로부터 재결정하여 0.44g의 4-[[4-아미노-5-브로모-6-[[4-시아노-2,6-디메틸페닐옥시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(40.5%)를 수득하였다. 샘플을 0.2mmHg에 80℃에서 16시간동안 건조시켰다.

<509>

실시예 2.B16

<510>

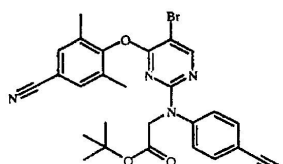
압력 베셀에 4-[[5-브로모-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-6-클로로-2-피리미디닐]-아미노]벤조니트릴(0.00064mol), 테트라하이드로푸란(3ml), 0-메틸하이드록실아민(0.06g), 테트라하이드로푸란 및 NaOH 1N(0.00067mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일동안 교반한 후, 1일동안 75℃에서, 1일동안 90℃에서 2일동안 110℃에서 교반하였다. 0-메틸하이드록실아민(0.60g)에 테트라하이드로푸란(4ml) 및 NaOH 50%(0.00719mol)을 가하였다. 액체를 반응 플라스크내로 경사분리(decant)시키고 반응 혼합물을 3일동안 110℃에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, NaHCO₃ 포화 수용액 및 물로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔(용리제: CH₂Cl₂/ CH₃OH 98/2)상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₃CN으로부터 재결정하고 여과하고 건조시켜, 0.15g의 4-[[5-브로모-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-6-(메톡시아미노)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(51%); mp. 185-186℃을 수득하였다. 샘플을 건조시켰다(0.2mmHg, 80℃, 16시간).

<511>

실시예 2.B17

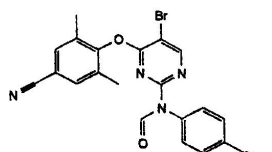
<512>

a) n-부틸리튬(2.01, 0.005mol)을 0℃에서 1-(메틸-에틸)-2-프로판아민(0.70ml, 0.005mol) 및 테트라하이드로푸란(30ml)의 교반된 용액에 가하였다. 30분동안 냉 교반시킨 후, 화합물(17)(0.005mol)을 가하였다. 1,1-디메틸에틸 브로모아세테이트(1.5ml, 10mmol)을 가하는 시점에 반응 혼합물을 30분동안 냉 교반하고 온도를 실온으로 승온시키고 반응을 3일동안 교반하였다. 분리 플라스크내에서 n-부틸리튬(2.0ml, 5mmol)을 테트라하이드로푸란(50ml)중 1-(메틸-에틸)-2-프로판아민(0.70ml, 5mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 가하고 실온 반응물로 이동시키는 시점에서 30분동안 반응시켰다. 이 과정을 반복하였다. 0.5ml의 H₂O로 킨칭하고, 샘플을 실리카겔상에서 회전식 증발에 의해 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피(헥산중 0,10,20% 에틸아세테이트로 용출시킴)에 의해 정제하여 백색의 고체



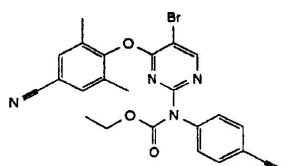
<513> (mp. 195-197℃)을 수득하였다.

<514> b) 40ml N,N-디메틸포름아미드의 화합물(17) 현탁액을 0.24g NaH로 처리하였다. 거품이 이는(effervescent) 혼합물을 90분동안 교반하였다. 10ml N,N-디메틸포름아미드중 1,4-디클로로-1,4-부탄디온을 제조하고 얼음 배쓰중에서 냉각시켰다. 화합물(17)로부터 제조된 혼합물을 차가운 1-(메틸에틸)-1-프로판아민 용액으로 이동시키고 42시간동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 또다른 0.24g의 NaH를 가하고, 반응물을 3일동안 교반하고, 에테르로 희석시키고, 얼음상에 부었다. 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 2개의 상 여액을 분리하고 산성의 수성 분획을 에테르로 2회 더 추출하였다. 결합된 에테르 분획을 소량의 증류수로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 시켰다. 적절한 분획의 동결화를 위해 즉시 냉각시키면서 역상 분취용 HPLC하여 0.07g의



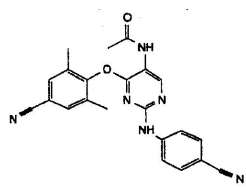
<515> (7.8%); mp. 232-233℃을 수득하였다.

<516> c) 아르곤하 플라스크에 NaH 60% 및 테트라하이드로푸란을 가하였다. 반응물을 10분동안 실온에서 교반하고 화합물(17)을 가하였다. 1시간동안 교반한 후 에틸 카본클로리데이트를 가하였다. 반응 혼합물을 추가로 16시간동안 실온에서 교반하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 부분적으로 이메틸설펡사이드에 용해시키고 여과하였다. 여액을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하고 동결시켜 0.47g(18%)의



<517> 를 수득하였다.

<518> d) 에탄산 무수물(10ml) 및 2-프로판온(10ml)중 4-[[5-아미노-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.00147mol)의 혼합물을 16시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 55℃으로 가열하고 추가의 에탄산 무수물(3ml)을 가하였다. 18시간후 혼합물을 열로부터 제거하고 실온에서 6일동안 교반하였다. 샘플을 회전식 증발에 의해 고체로 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(메틸 클로라이드중 0, 0.5, 1, 1.5, 2%(CH₃OH중 10% NH₄OH)로 용출)에 의해 정제하여



<519> ; mp. 290-295℃를 수득하였다. 고체를 60℃에서 16시간동안 진공 건조시켰다.

<520> 실시예 2.B18

<521> 테트라하이드로푸란(20ml)중 4-[[4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-5-니트로-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.0005mol)의 혼합물을 촉매로서 Pd/c 10%(0.100g)으로 밤새도록 수소화하였다. H₂(3 당량; 0.0015mol) 흡수후, 촉매를 여과하고 여액을 회전식 증발에 의해 제거하고 40℃에서 16시간동안 진공 건조시켜, 0.15g의 4-[[5-아미노-4-(4-시아노-2,6-디메틸페녹시)-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(84%); mp. >300℃을 수득하였다.

<522> 실시예 2.B19

<523> 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노-5-니트로-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(0.001mol), Pd/c 10%(0.025g), 에탄올(20ml), 및 하이드라진(0.030mol)을 배합하여 슬러리를 형성시키고 16시간동안 실온에서 교반하였다. 용

매를 회전식 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 테트라하이드로푸란(20mℓ) 및 메탄올(1mℓ)에 용해시켰다. 제 2분량의 하이드라진(0.5g)을 가하고 반응물을 16시간동안 실온에서 교반하였다. 제 3분량의 하이드라진(0.5mℓ)을 가하고 반응물을 추가로 16시간동안 실온에서 교반하였다. 실리카겔(1g)상에서 회전식 증발에 의해 샘플을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피(용리제: CH₂Cl₂중 0.5, 1, 2% 10% (CH₃OH중 10% NH₄OH))에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 0.24g의 4-[[5-아미노-4-[(2,4,6-트리페닐페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(70%); mp. 224-225℃을 수득하였다.

<524> 실시예 2.B20

<525> 화합물(3)(0.001mol), 트리메틸 실란카노니트릴(0.0012mol), Pd/(PPh₃)₂Cl₂(0.020g), CuI(0.010g) 및 CF₃COOH/H₂O(3mℓ)을 실링된 튜브에서 배합하고 10시간동안 110℃에서 가열하였다. 제 2분량의 촉매 Pd/(PPh₃)₂Cl₂(0.020g), CuI(0.010g) 및 CF₃COOH/H₂O(3mℓ)을 가하고 반응 혼합물을 10시간동안 110℃에서 교반하였다. 물질을 회전식 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하고 N₂ 흐름으로 건조시킨 후, 16시간동안 40℃에서 진공 건조시켰다. 수득물: 0.011g 4-[[5-에티닐-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴(70%); mp. 165-175℃을 수득하였다.

<526> 실시예 2.B21

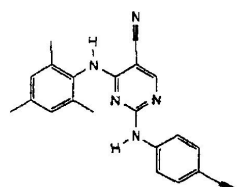
<527> 화합물(3)(0.000906mol), 트리부틸페닐 스타난(0.000906mol), Pd/(PPh₃)₄(0.002718mol) 및 1,4-디옥산(3mℓ)을 실링된 튜브에서 N₂하에 배합하고 16시간동안 110℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 회전식 증발에 의해 농축시켰다. 샘플을 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하고 Ar 흐름하에 건조시켰다. 진공건조시켜 4-[[5-페닐-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴; mp. 209-214℃을 수득하였다.

<528> 실시예 2.B22

<529> 화합물(3)(0.001mol), 테트라에테닐 스타난(0.22mol), 1,4-디옥산(2mℓ) 및 Pd/(PPh₃)₄(0.112g)를 실링된 튜브에서 Ar하에 배합하였다. 혼합물을 교반하고 16시간동안 100℃에서 가열하였다. 추가의 테트라에테닐 스타난 및 Pd/(PPh₃)₄을 가하였다. 반응물을 Ar하에 위치시키고, 교반하고 가열하였다. 반응물을 회전식 증발에 의해 농축시키고 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 물질을 N₂ 흐름으로 건조시키고, 4시간동안 60℃에서 진공건조시켜 0.422g의 4-[[5-에테닐-4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴; mp. 237-242℃을 수득하였다.

<530> 실시예 2.B23

<531> 화합물(3)(0.001225mol), CuCN(0.001470mol) 및 N,N-디메틸포름아미드(2mℓ)를 실링된 튜브에서 Ar하에 배합하고, 교반하고, 16시간동안 160℃에서 가열하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리제: CH₂Cl₂/헥산 1/1, 이후, 순수한 CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실온에서 CH₂Cl₂하에 연마하고 용매를 증발시켰다. 고체를 건조시켜(진공, 40℃, 24시간) 0.0864g의

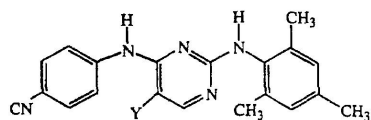


<532> (24%); mp. 254-259℃을 수득하였다.

<533> 표 2, 3, 4 및 5는 상기 실시예중 하나와 유사하게 제조된 화학식(I-B)의 화합물을 열거한다.

<534>

표 2

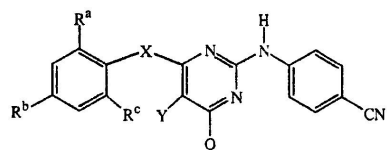


화합물 번호	실시예 번호	Y	물리적 데이터
1	2.B1a	Cl	-
2	2.B1a	Br	mp. 227-228°C
22	2.B11	NO ₂	mp. 224-226°C

<535>

<536>

표 3

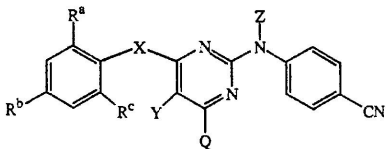


<537>

화합물 번호	실시예 번호	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	물리적 데이터
3	2.B1b	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Br	H	mp. 227-228 °C
4	2.B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	mp. 241-242 °C
5	2.B3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 224-226 °C
6	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	H	mp. 218-219 °C
7	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S	Cl	H	mp. 264-266 °C
8	2.B5	CH ₃	Br	CH ₃	O	Cl	H	mp. 237-238 °C
9	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 217-219 °C
10	2.B4	Br	CH ₃	Br	NH	Cl	H	mp. 262-263 °C
11	2.B4	Br	Br	F	NH	Cl	H	mp. 200-202 °C
12	2.B4	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 214-215 °C
13	2.B4	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 281-283 °C
14	2.B4	Cl	Cl	CH ₃	NH	Cl	H	mp. 243-245 °C
15	2.B5	Cl	Br	CH ₃	O	Cl	H	mp. 244-247 °C
16	2.B5	CH ₃	Cl	CH ₃	O	Cl	H	mp. 232-235 °C
17	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	mp. 288-289 °C
18	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	H	mp. 283-284 °C
19	2.B7	CH ₃	CN	CH ₃	NH	Cl	NH ₂	mp. 266-268 °C
20	2.B3	Cl	Cl	CH ₃	NH	Br	H	mp. 253-254 °C
21	2.B3	CH ₃	Br	CH ₃	NH	Br	H	mp. 243-245°C
23	2.B23	CH ₃	CN	CH ₃	NH	CN	H	mp. 275-290°C
24	2.B23	CH ₃	Br	CH ₃	NH	CN	H	mp. 291-299°C
25	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	mp. 248-250°C
26	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH ₂	mp. 255-256°C
27	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH ₂	-
28	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	NH-CH ₃	mp. 213-214°C
29	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	NH-C ₂ H ₅	mp. 263-264°C
30	2.B14	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	NH ₂	mp. 272-274°C
31	2.B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	NH ₂	mp. 199-202°C
32	2.B11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NH	NO ₂	H	mp. >300°C
33	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Br	H	mp. 207-215°C
34	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Cl	mp. 225-226°C
35	2.B5	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Cl	mp. 273-276°C
36	2.B6	CH ₃	CN	CH ₃	O	Cl	Br	mp. 281-282°C
37	2.B5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	Cl	Br	mp. 214-215°C

<538>

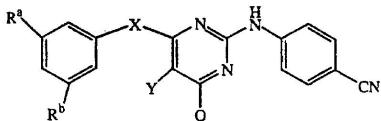
<539> 표 4



화합물 번호	실시예 번호	R ^a	R ^b	R ^c	X	Y	Q	Z	
38	2.B17C	CH ₃	CN	CH ₃	O	Br	H	C(=O)-CH ₃	mp. 194-196 °C

<540>

<541> 표 5



화합물 번호	실시예 번호	R ^a	R ^b	X	Y	Q	
39	2.B5	Cl	Cl	S	Br	H	mp. 198-200 °C

<542>

<543> 2.C 약리학적 실시예

<544> 실시예 2.C.1

<545> 화학식(I-A)의 화합물에 대하여 상기 기재된 바와 같은 동일한 시험(실시예 1.C.1)을 사용하여 실험관내에서 화학식(I-B)의 항-HIV 제제를 평가하였다. 화학식(I-B)의 화합물은 HIV-1를 유효하게 억제시켰다. 화학식(I-B)의 화합물의 특정 IC₅₀, CC₅₀ 및 SI값을 하기 표 6에 열거한다.

<546> 표 6

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
2	0.030	82.6	2730
3	0.006	4.4	738
1	0.004	10.9	2787
4	0.002	10.0	5555
5	0.002	0.4	178
6	0.009	> 100	> 11049
7	0.084	> 100	> 1182
8	0.012	> 100	> 8298
9	0.003	1.2	376

<547>

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
10	0.005	0.4	92
11	0.002	0.4	183
12	0.020	48.5	2393
13	0.0005	0.4	860
14	0.002	0.4	191
15	0.010	> 100	> 9661
16	0.010	> 100	> 10416
17	0.002	> 10	> 6451
18	0.001	> 10	> 7142

<548> 3. 화학식(I-C)의 화합물

<549> 이하, 용어 "RT"는 실온을 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란 및 "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미한다.

<550> 3. A. 중간체의 제조

<551> 실시예 3.A1

<552> [Synthesis 1981, 907]의 방법에 따라 출발 물질 2,4-디클로로-1,3,5-트리아진을 34.8%의 수득물로 제조하였다. 1,4-디옥산(120ml)중 2,4-디클로로-1,3,5-트리아진(0.0238mol) 용액을 활발하게 교반시키면서 제조하였다. 4-아미노벤조니트릴(0.0240mol)을 일부 가하고, 현탁액을 생성하였다. N,N-비스(1-메틸에틸)에탄아민(0.0241mol)을 가하였다. 48시간동안 RT에서 반응 혼합물을 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시켜 점성의 오렌지색 시럽을 생성시키고 EtOAc중에 용해시키고 냉 1M NaOH로 처리하였다. 결합된 수성상을 EtOAc로 역 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 여액을 증발시켜 5.27g의 황색 분말을 수득하고 실리카겔상(용리제: 100% CH₂Cl₂ 내지 90:10 CH₂Cl₂/Et₂O)에 의해 플래쉬 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 3.87g의 회백색 고체를 수득하고 CH₃CN으로부터 재결정하고, 여과하고 건조시켜,

3.57g(64.8%)의 4-[[4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(중간체 1)을 수득하였다.

<553> 3.B. 최종 화합물의 제조

<554> 실시예 3.B 1

<555> 1,4-디옥산(10ml)중에서 교반하여 중간체(1)(0.00160mol)을 부분적으로 용해시켰다. 연속하여, 2,4,6-트리메틸벤젠아민(0.00164mol) 및 N,N-비스-(1-메틸에틸)에탄아민(0.00134mol)을 가하고, 생성된 현탁액을 교반하면서 환류시까지 가열하였다. 혼합물을 4-50℃에서 정화(clear)시켰다. 환류에서 4.5일 후, 반응물을 RT로 냉각시키고 Et₂O로 희석시키고 냉 1M NaOH로 처리하였다. EtOAc를 가하여 2개의 층사이의 모든 물질을 용해시켰다. 유기상을 분리하고 냉 1M NaOH로 추출하였다. 결합된 수성 분획을 EtOAc로 세척하고 고체 NaOH를 가하여 pH를 >10으로 조정하였다. 결합된 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 건조조에 용매를 증발시키고 0.60g의 갈색의 왁스성 고체를 수득하였다. 이 분획을 실리카겔상(용리제: 100% CH₂Cl₂ 내지 80:20 CH₂Cl₂/Et₂O)에 의해 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 0.40g의 백색 왁스성 고체를 수득하고 CH₃CN으로부터 재결정하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜, 0.24g(45.4%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)아미노]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(화합물 1)을 수득하였다.

<556> 실시예 3.B2

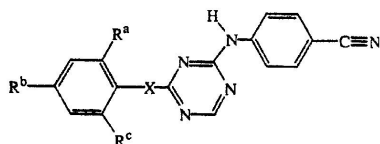
<557> NaH(0.0025mol) 및 THF(5ml)을 추가로 깔때기가 장치된 플라스크에 가하였다. THF(15ml)중 2,4,6-트리메틸페놀(0.00206mol) 용액을 15분동안 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분동안 교반하였다. 중간체(1)(0.00203mol)을 일부 가하였다. 반응 혼합물을 4일동안 교반하였다. 반응물을 얼음(75ml)상에 부어 쿨칭시켰다. 용융시, 최소량의 침전물이 형성되었다. 혼합물을 Et₂O 및 EtOAc로 처리하고, 분획을 분리하였다. 고체 NaOH로 처리하여 수성 분획의 pH를 >10으로 조정하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기상을 냉 1M NaOH로 처리하였다. 유기상을 MgSO₄상에서 건조시켰다. 진공 농축하여 0.65g의 백색 분말을 수득하였다. 이 분획을 CH₃CN으로부터 재결정하고, 여과하고 건조시켜, 0.50g(74.4%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페녹시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(화합물 2)을 수득하였다.

<558> 실시예 3.B3

<559> 중간체(1)(0.00203mol) 및 1,4-디옥산(15ml)을 플라스크에 가하고 교반하였다. 연속하여, 2,4,6-트리메틸벤젠티올(0.00204mol) 및 N,N-비스(1-메틸-에틸)에탄아민(0.00207mol)을 가하고 주변 온도에서 교반하였다. 1시간동안 교반한 후, THF(10ml)dmf rkgkdutek. 반응 혼합물을 64시간동안 환류시까지 가열하고 RT로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 냉 1M NaOH로 처리하였다. 고체 NaOH로 가하여 pH>10으로 유지시키면서 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기상을 MgSO₄상에서 건조시키고 농축시켜 0.75g의 황색 분말을 수득하였다. 잔류물을 CH₃CN으로부터 재결정하여, 0.64g(90.7%)의 4-[[4-[(2,4,6-트리메틸페닐)티오]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]벤조니트릴(화합물 3)을 수득하였다.

<560> 표 7은 상기 실시예중 하나와 유사하게 제조된 화학식(I-C)의 화합물을 열거한다.

<561> 표 7



<562>

화합물 번호	실시에 번호	X	R ^a	R ^b	R ^c	물리적 데이터
1	3.B1	-NH-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 248-249°C
2	3.B2	-O-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 220-221°C
3	3.B2	-O-	CH ₃	Br	Cl	mp. 221-222°C
4	3.B3	-S-	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 256-257°C
5	3.B2	-O-	Br	CH ₃	Br	mp. 255-257°C
6	3.B1	-NH-	Br	CH ₃	Br	mp. 285-286°C
7	3.B1	-NH-	CH ₃	Br	CH ₃	mp. 248-249°C

3.C. 약리학적 실시예

실시예 3.C.1

화학식(I-A)의 화합물에 대하여 상기 기재된 바와 같은 동일한 시험(실시예 1.C.1)을 사용하여 실험관내에서 화학식(I-C)의 항-HIV 제제를 평가하였다. 화학식(I-B)의 화합물은 HIV-1를 유효하게 억제시켰다. 화학식(I-B)의 화합물의 특정 IC₅₀, CC₅₀ 및 SI값을 하기 표 8에 열거한다.

표 8

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
1	0.0004	9.1	22722
2	0.0006	>100	>166666
3	0.0011	56.2	53536
4	0.0022	>100	>46511

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
5	0.0016	10.1	6452
6	0.0005	1.0	1901
7	0.0007	27.8	39722

4. 본 발명의 입자의 제조

8g의 화학식(I-A)의 화합물 17 및 12g의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 2910 5mPa.s(HPMC 2910 5mPa.s)를 혼합물일 균질화될 때까지 혼합하였다. 하기 작동 파라미터를 갖는 Gimac 싱글 스크류(screw) 압출기 L/D 24:1 내로 혼합물을 넣었다. 스크류 속도는 분당 30회이고, 온도는 70°C 내지 235°C 범위였다. 수득물은 17g(85%)였다. 용융 압출물(extrudate)을 밀링하고 150μm(포인트 6에서 조건 I) 및 500 내지 850μm(포인트 6에서 조건 I I)사이의 입자 크기를 갖는 분획을 회수하였다.

5. 용융 압출물중 항바이러스성 화합물의 열안정성

용융 압출후 화학식(I-A)의 화합물 17의 열안정성을 HPLC(고성능 액상 크로마토그래피)에 의해 측정하였다. 항바이러스성 화합물의 분해는 검출되지 않았고, 이는 용융 압출후 상기 화합물의 열안정성을 입증하였다.

6. 용해도 연구

포인트 4하에 기술된 용융 압출물 분획상에서 시험관내 용해도 연구를 수행하였다. 375mg의 각 분획을 직접 용해 매질에 가하였다. 500 내지 850μm사이의 입자 크기를 갖는 분획을 겔라틴 캡슐 nr. 0 EL에 충전시키고, 이어서 용해 매질(III)에 가하였다. 용해 매질은 기기 2(USP 23, <711> Dissolution, pp.1791-1793)(패들, 100rpm) 중 37°C에서 900ml 0.1N HCl이었다. 지정된 시간에 3ml 샘플을 제거하고, millex-LCR 필터상에서 샘플을 여과하고 286nm에서 흡광도를 측정하고 그로부터 농도를 계산하여 시험 매질중 화학식(I-A)의 활성 성분 화합물 17의 농도를 측정하였다.

<575> 하기 결과를 수득하였다:

시간 (분)	용해된 활성 성분 (%)		
	I	II	III
0	0.00	0.00	0.00
5	64.32	33.96	12.90
15	76.44	69.18	52.02
30	82.74	79.50	79.08
45	91.50	84.84	88.98
60	98.34	92.40	92.28

<576>

<577> I : 화학식(I-A)의 화합물 17: HPMC 2910 5mPa.s(1:1.5(w/w)); 150 μ m 이하의 입자 크기를 갖는 분획

<578> II : 화학식(I-A)의 화합물 17: HPMC 2910 5mPa.s(1:1.5(w/w)); 500 내지 850 μ m 사이의 입자 크기를 갖는 분획

<579> III : 화학식(I-A)의 화합물 17: HPMC 2910 5mPa.s(1:1.5(w/w)); 겔라틴 캡슐 nr. 0 EL에 충전된 500 내지 850 μ m 사이의 입자 크기를 갖는 분획

<580> 용융 압출물 분획 및 겔라틴 캡슐로 충전된 분획으로부터의 시험관내 용해도 연구는 약물 방출이 60분후 적어도 85%에 도달한다는 것을 나타낸다.

발명의 효과

<581> 상기 표 1, 6 및 8 참조