



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0116046
 (43) 공개일자 2011년10월24일

(51) Int. Cl.
C07H 19/24 (2006.01) *A61K 31/7064* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7020990
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2010년02월09일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년09월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/023586
 (87) 국제공개번호 WO 2010/093608
 국제공개일자 2010년08월19일
 (30) 우선권주장
 61/151,248 2009년02월10일 미국(US)

(71) 출원인
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
 (72) 발명자
버틀러, 토마스
 미국 94065 캘리포니아 레드우드 시티 발틱 씨클 #605 601
초, 에이슉
 미국 94040 캘리포니아 마운튼 뷰 노틀 데임 드라이브 1656
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 항바이러스 치료를 위한 카르바-뉴클레오시드 유사체

(57) 요약

본 발명은 티에노[3,4-d]피리미딘-7-일 및 푸로[3,4-d]피리미딘-7-일 리보시드, 리보시드 포스페이트 및 그의 전구약물 뿐만 아니라 중간체 및 제조 방법을 제공한다. 제공된 화합물, 조성물 및 방법은 플라비비리다에 바이러스 감염의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

김, 초웅, 유.

미국 94070 캘리포니아 샌 칼로스 엘리자베스 스트
리트 1750

주, 지

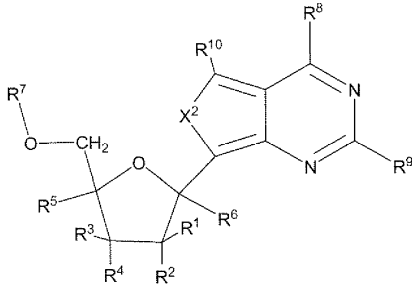
미국 94404 캘리포니아 포스터 씨티 리겔 레인 812

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르:

<화학식 I>



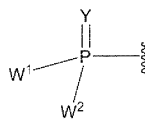
상기 식에서,

각각의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶은 독립적으로 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶ 중 임의의 2개는 함께 -O(CO)O-이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂N(R¹¹)₂이고;

R⁷은 H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹),

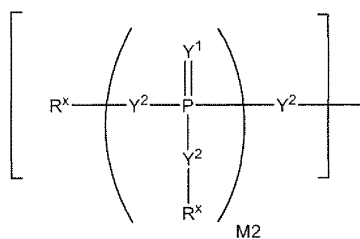


-SO₂N(R¹¹)₂ 또는 이고;

각각의 Y 또는 Y¹은 독립적으로 O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) 또는 N-NR₂이고;

W¹ 및 W²는 함께 -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-이거나; 또는 W¹ 또는 W² 중 하나는 R³ 또는 R⁴와 함께 -Y³-이고 W¹ 또는 W² 중 다른 하나는 하기 화학식 Ia이거나; 또는 W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 화학식 Ia의 기이고:

<화학식 Ia>



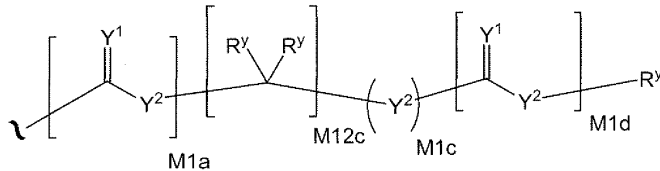
상기 식에서,

각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) 또는 $S(O)_2$ 이고;

각각의 Y^3 은 독립적으로 O, S 또는 NR이고;

M2는 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고:



상기 식에서,

각각의 M1a, M1c 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(O)R$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ 또는 W^3 이거나; 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 함께 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 또는 C_2-C_{20} 치환된 헤테로시클릴이고;

W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ 또는 $-SO_2W^5$ 이고; W^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클 이고, 여기서 W^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환되고;

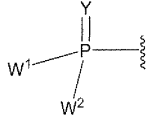
각각의 X^2 는 독립적으로 O, S, S(O) 또는 $S(O)_2$ 이고;

각각의 R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(O)R^{11}$, $-CH(O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리 중 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있고;

여기서 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있고;

단, X^2 가 S이고, 각각의 R^9 및 R^{10} 이 H이고, R^8 이 NH_2 , OH, SH 또는 SCH_3 인 경우에, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐 또는 아릴(C_1-C_8)알킬이거나, 또는 R^7 은 $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$

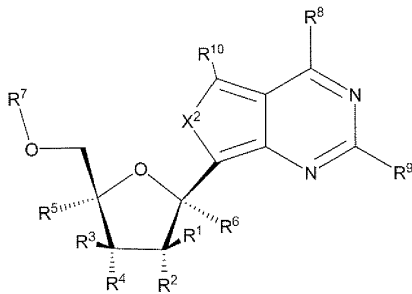


또는 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II에 의해 나타내어지는 화합물:

<화학식 II>



상기 식에서, 각각의 Y 및 Y^1 은 O이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X^2 가 S이고, R^8 이 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} 또는 SR^{11} 인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 H, OR^a , N_3 , 할로젠, CN, 메틸, 히드록시메틸, 치환된 메틸, 에테닐, 치환된 에테닐, 에티닐 또는 치환된 에티닐인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 F 또는 OR^a 인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 OR^a 이고, R^3 이 H인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 CH_3 인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 CN 또는 OR^a 인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶이 H인 화합물.

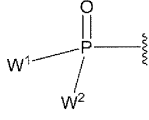
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 OH 또는 NH₂인 화합물.

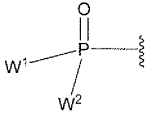
청구항 11

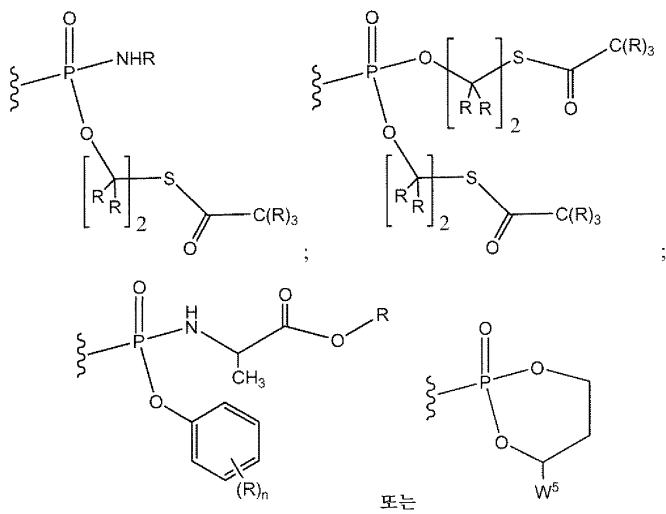
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹가 H 또는 NR¹¹R¹²인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 H 또는  인 화합물.

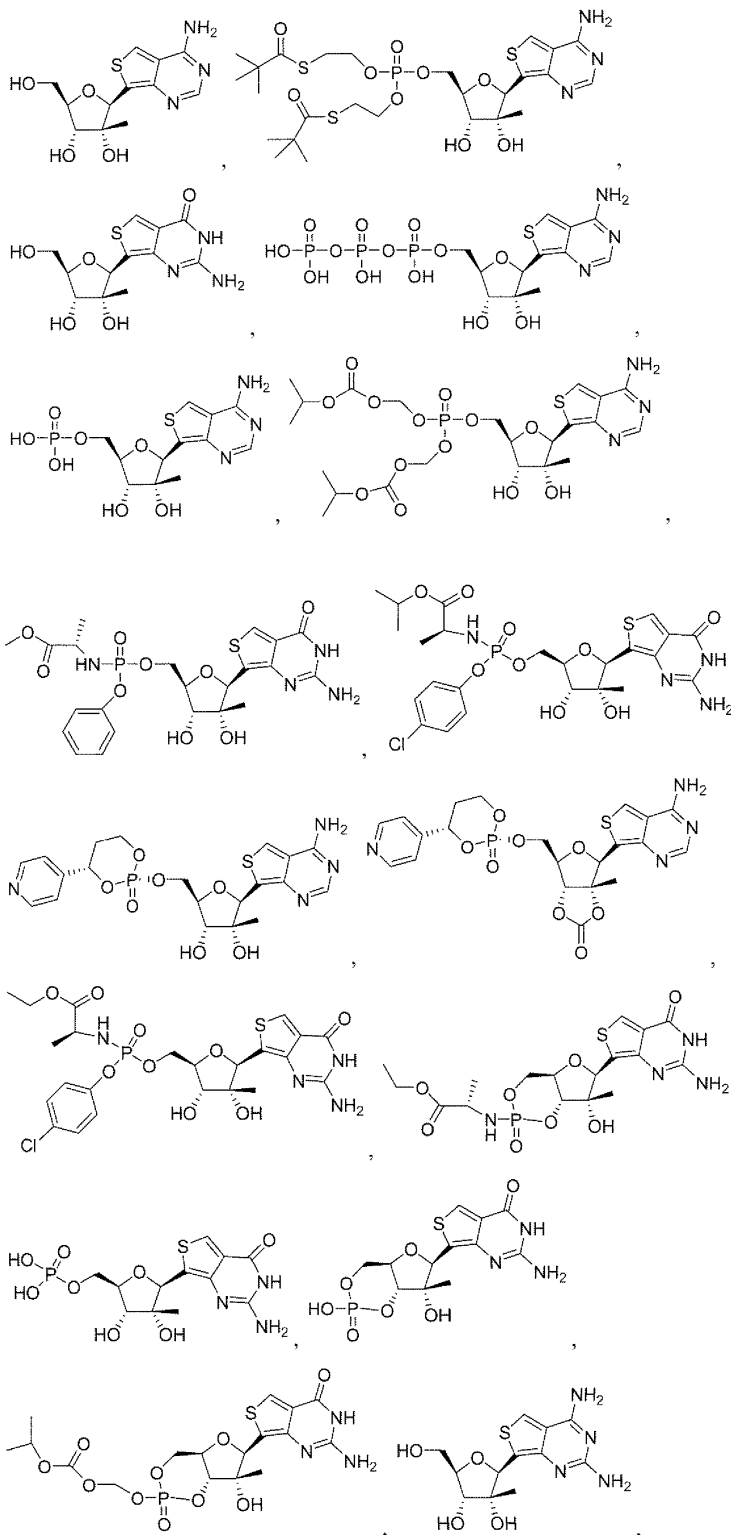
청구항 13

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  가



로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14



청구항 15

치료 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 하나 이상의 추가의 치료제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 또는 HCV의 치료를 위한 다른 약물, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

플라비비리다에 바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것 포함하는, 플라비비리다에 바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 바이러스가 뎅기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 바이러스 감염이 C형 간염 바이러스에 의해 야기되는 것인 방법.

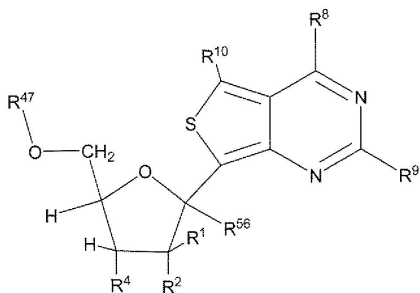
청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 HCV의 치료를 위한 다른 약물, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 더 포함하는 방법.

청구항 22

(a) 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:

<화학식 V>

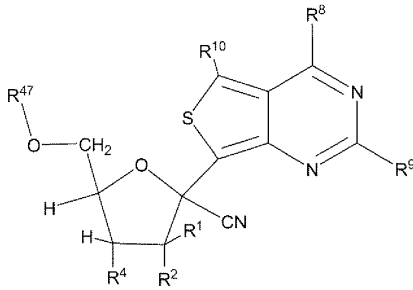


(상기 식에서, R⁵⁶은 OH, -OC(O)OR⁵⁸ 또는 -OC(O)R⁵⁸임);

(b) 화학식 V의 화합물을 시아나이드 시약 및 루이스 산으로 처리하여 하기 화학식 IV의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 IV에 의해 나타내어지는 화합물 또는 그의 허용되는 염 또는 에스테르의 제조 방법:

<화학식 IV>



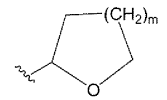
상기 식에서,

R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

각각의 R² 또는 R⁴는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

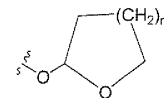
각각의 R⁴³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

각각의 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷은 독립적으로 -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ 또는



거나; 또는 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷ 중 임의의 2개는 함께 -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- 또는 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

각각의 R⁵⁵는 독립적으로 -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ 또는



이고;

각각의 R⁴⁵, R⁵⁸ 또는 R⁵⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;

각각의 R⁴⁶은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이고;

각각의 X⁴²는 O 또는 CH₂이고;

각각의 m은 1 또는 2이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은 독립적으로 H, 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹ 이고;

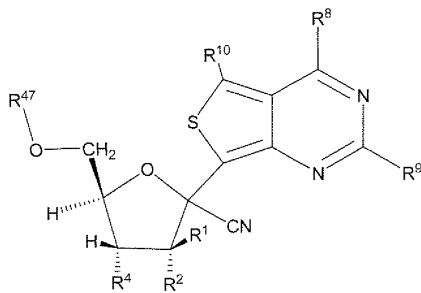
각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₃-C₈)카르보시클릴, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬, 아릴(C₁-C₈)알킬 또는 Si(R³)₃이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 함께 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_nSi(R⁴³)₂-이고;

여기서 각각의 R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체된다.

청구항 23

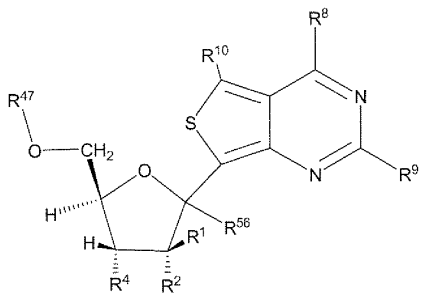
제22항에 있어서, 화학식 IV의 화합물이 하기 화학식 IVb이고:

<화학식 IVb>



화학식 V의 화합물이 하기 화학식 Vb인 것인 방법:

<화학식 Vb>

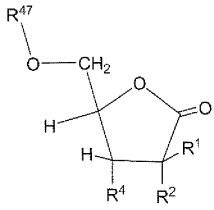


청구항 24

제22항에 있어서,

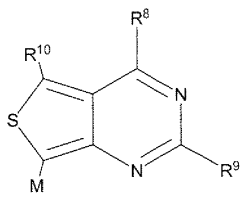
(e) 하기 화학식 VI의 화합물을 제공하는 단계:

<화학식 VI>



(f) 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 유기금속 화합물로 처리하여 R⁵⁶이 OH인 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:

<화학식 VII>



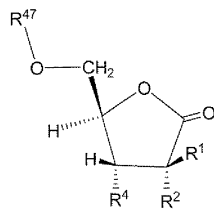
(상기 식에서, M은 MgX³ 또는 Li이고 X³은 할로젠임)

를 포함하는, R⁵⁶이 OH인 화학식 V의 화합물의 제조를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 화학식 V의 화합물이 R⁵⁶이 OH인 화학식 Vb이고 화학식 VI의 화합물이 하기 화학식 VIb의 화합물인 방법:

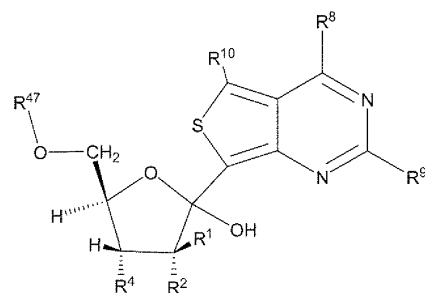
<화학식 VIb>



청구항 26

하기 화학식 IX에 의해 나타내어지는, 화학식 I의 항-바이러스성 화합물의 합성에 유용한 화합물 또는 그의 허용되는 염 또는 에스테르:

<화학식 IX>



상기 식에서,

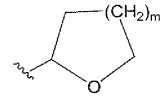
R^1 은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

각각의 R^2 또는 R^4 는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

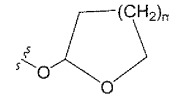
각각의 R^{43} 은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

각각의 R^{44} 또는 R^{47} 은 독립적으로 $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ 또는 이거나;

또는 R^{44} 또는 R^{47} 중 임의의 2개는 함께 $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이고;



각각의 R^{55} 는 독립적으로 $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)R^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ 또는 이고;



각각의 R^{45} , R^{58} 또는 R^{59} 는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;

각각의 R^{46} 은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 이고;

각각의 X^{42} 는 O 또는 CH₂이고;

각각의 m은 1 또는 2이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

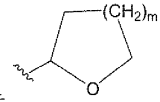
여기서,

R^1 은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

각각의 R^2 또는 R^4 는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

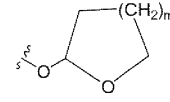
각각의 R^{43} 은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

각각의 R^{44} 또는 R^{47} 은 독립적으로 $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_mR^{55}$ 또는 이거나;



또는 R^{44} 또는 R^{47} 중 임의의 2개는 함께 $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ 또는 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이고;

각각의 R^{55} 는 독립적으로 $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ 또는 이고;



각각의 R^{45} , R^{58} 또는 R^{59} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로시클릴, C_7-C_{20} 아릴알킬 또는 C_7-C_{20} 치환된 아릴알킬이고;

각각의 R^{46} 은 독립적으로 C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴 (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ 또는 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 이고;

각각의 X^{42} 는 O 또는 CH_2 이고;

각각의 m은 1 또는 2이고;

각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

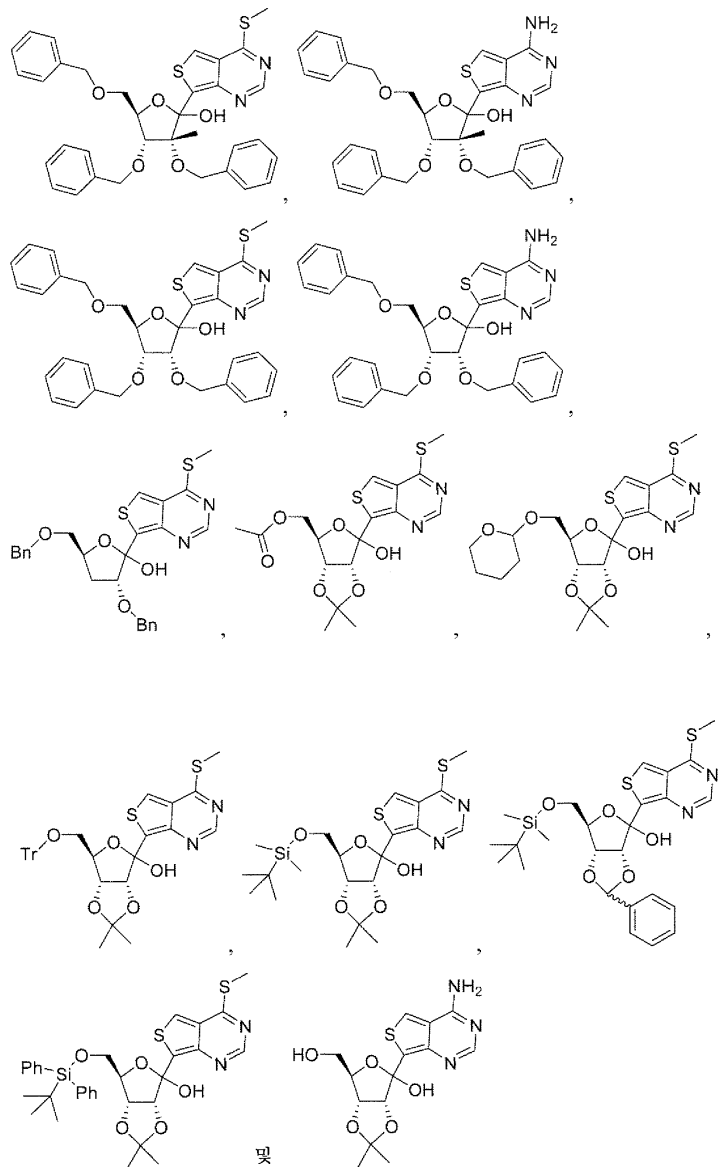
각각의 R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_3-C_8) 카르보시클릴, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아릴 (C_1-C_8) 알킬 또는 $Si(R^3)_3$ 이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S(O)_n-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체될 수 있거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이고;

여기서 각각의 R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 $-O-$, $-S(O)_n-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체된다.

청구항 27

제26항에 있어서,

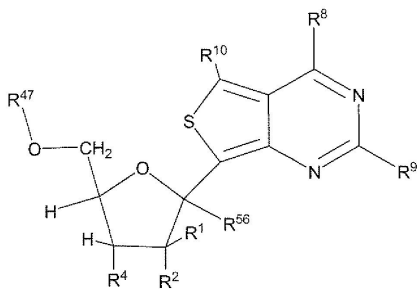


또는 그의 염 또는 에스테르.

<청구항 27>

(a) 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:

<화학식 V>

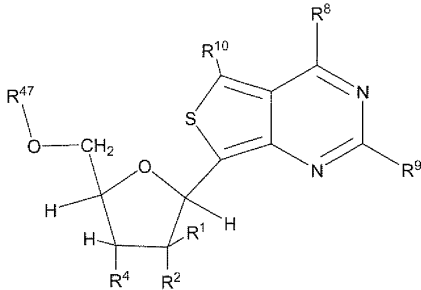


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물

(상기 식에서, R⁵⁶은 OH, -OC(O)OR⁵⁸ 또는 -OC(O)R⁵⁸임);

(b) 화학식 V의 화합물을 루이스 산, 및 HSi(R⁴³)₃인 환원제로 처리하여 화학식 X의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 X의 화합물 또는 그의 허용되는 염 또는 에스테르의 제조 방법:

<화학식 X>



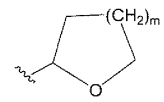
상기 식에서,

R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

각각의 R² 또는 R⁴는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

각각의 R⁴³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

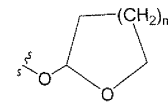
각각의 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷은 독립적으로 -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ 또는



거나;

또는 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷ 중 임의의 2개는 함께 -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- 또는 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

각각의 R⁵⁵는 독립적으로 -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ 또는



이고;

각각의 R⁴⁵, R⁵⁸ 또는 R⁵⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;

각각의 R⁴⁶은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이고;

각각의 X^{42} 는 0 또는 CH_2 이고;

각각의 m 은 1 또는 2이고;

각각의 n 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

각각의 R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_3-C_8) 카르보시클릴, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아릴 (C_1-C_8) 알킬 또는 $Si(R^{43})_3$ 이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S(O)_n-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체될 수 있거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이고;

여기서 각각의 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 $-O-$, $-S(O)_n-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체된다.

청구항 28

플라비비리다에 바이러스 감염의 치료용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 29

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 플라비비리다에 바이러스 감염을 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로, 플라비비리다에 바이러스 감염에 대하여 항바이러스 활성, 보다 특히 뉴클레오시드 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 플라비비리다에 과를 포함하는 바이러스는 페스티바이러스, 플라비바이러스 및 헤파시바이러스를 비롯하여 3종 이상의 구별가능한 속을 포함한다 (문헌 [Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43]). 페스티바이러스가 여러 경제적으로 중요한 동물 질환, 예컨대 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV), 전형적인 돼지 열 바이러스 (CSFV, 돼지 콜레라) 및 양의 보더 질환 (BDV)을 초래하는 반면에, 인간 질환에서의 그의 중요성은 덜 특징지어져 있다 (문헌 [Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98]). 플라비바이러스는 중요한 인간 질환, 예컨대 뎅기열 및 황열에 관여하는 반면에, 헤파시바이러스는 인간에서 C형 간염 바이러스 감염을 초래한다. 플라비비리다에 과에 의해 야기되는 다른 중요한 바이러스 감염에는 웨스트 나일 바이러스 (WNV), 일본 뇌염 바이러스 (JEV), 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 옴스크 출혈열 바이러스 및 지카 바이러스가 포함된다. 이와 함께, 플라비비리다에 바이러스 과로부터의 감염은 전세계적으로 상당한 사망률, 이환율 및 경제적 손실을 초래한다. 따라서, 플라비비리다에 바이러스 감염에 대한 효과적인 치료를 개발할 필요가 있다.

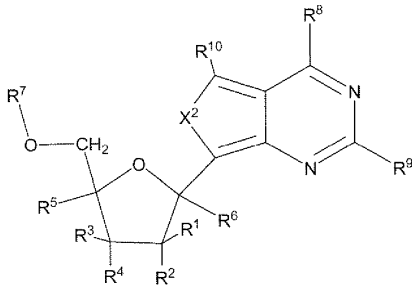
- [0003] C형 간염 바이러스 (HCV)는 세계적인 만성 간 질환의 주요 원인이어서 (문헌 [Boyer, N. et al., J Hepatol. 32:98-112, 2000]), 현행 항바이러스 연구의 중요한 초점은 인간에서 만성 HCV 감염의 개선된 치료 방법의 개발에 대한 것이다 (문헌 [Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463]). 수많은 HCV 치료가 문헌 [Bymock et al. in Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000)]에서 검토되었다.
- [0004] RNA-의존성 RNA 폴리머라제 (RdRp)는 신규 HCV 치료제의 개발을 위해 가장 많이 연구된 표적 중 하나이다. NS5B 폴리머라제는 이른 인간 임상 시험에서 억제제를 위한 표적이다 (Sommadossi, J, WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). 이러한 효소는 선택적 억제제를 확인하기 위한 스크리닝 검정으로, 생화학적 및 구조적 수준에서 광범위하게 특징화되었다 (문헌 [De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp.Ther. 297:1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89]). 생화학적 표적, 예컨대 NS5B는, HCV가 실험실에서 복제되지 않고 세포-기반 검정 및 전임상 동물 시스템을 개발하는데 어려움이 있기 때문에, HCV 요법의 개발에서 중요하다.
- [0005] 현재, 인간에서 만성 HCV 감염의 치료에 사용되는 두가지 주된 항바이러스 화합물, 리바비린, 뉴클레오시드 유사체, 및 인터페론-알파 (α) (IFN)가 있다. 리바비린 단독은 바이러스성 RNA 수준을 감소시키는데 효과적이지 않고, 유의한 독성을 가지고 있으며, 빈혈을 유발하는 것으로 알려져 있다. IFN 및 리바비린의 조합물은 만성 C형 간염의 관리에 효과적인 것으로 보고되었지만 (문헌 [Scott, L. J., et al., Drugs 2002, 62, 507-556]), 이 치료는 주어진 환자의 절반 미만에서 지속적인 이점을 나타낸다. C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 뉴클레오시드 유사체의 사용이 개시된 다른 특허 출원에는 WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 및 WO2008/141079가 포함되지만 HCV 감염에 대한 추가적 치료는 아직 환자에게 사용할 수 없다.
- [0006] 만성 HCV 감염된 환자의 바이러스 치료는 만성적으로 감염된 환자의 매일 생성되는 바이러스의 엄청난 양 및 HCV 바이러스의 높은 자발적 이변성 때문에 달성하기가 어렵다 (문헌 [Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9]). 실험적 항-바이러스성 뉴클레오시드 유사체는 생체내 및 시험관내 모두에서 HCV 바이러스의 독자 생존 가능한 돌연변이를 유발한다는 것이 알려져 있다 (문헌 [Migliaccio, et al., J. Biol. Chem. 2003, 926; Carroll, et al., Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009, 926; Brown, A. B., Expert Opin. Investig. Drugs 2009, 18, 709-725]). 따라서, 개선된 항바이러스 특성, 특히 바이러스의 내성 균주에 대한 증강된 활성; 개선된 경구 생체이용률; 보다 적은 바람직하지 않은 부작용 및 연장된 생체내 유효 반감기를 갖는 약물 (문헌 [De Francesco, R. et al. (2003) Antiviral Research 58:1-16])이 긴급히 필요하다.
- [0007] 특정 7-리보실-티에노[3,4-d]피리미딘이 개시되어 있지만 (문헌 [Moscow, et al.; International Journal of Cancer 1997, 72, p 184-190; Otter, et al., Nucleosides & Nucleotides 1996, p 793-807; Patil, et al., J. Heterocyclic Chemistry 1993, p 509-515; Patil, et al., Nucleosides & Nucleotides 1990, p 937-956; Rao, et al.; Tetrahedron Letters 1988, p 3537-3540; Hamann, et al., Collection Symposium Series 2008, 10, p 347-349; Hamann, et al., Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, p 2321-2326]), 상기 화합물이 플라비비리다에 바이러스 감염의 치료에 유용하다는 어떠한 언급도 되어있지 않다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0008] 발명의 개요
- [0009] 본 발명은 플라비비리다에 과의 바이러스를 억제하는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 바이러스성 핵산 폴리머라제, 특히 HCV RNA-의존성 RNA 폴리머라제 (RdRp), 보다 특히 세포 핵산 폴리머라제를 억제하는 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 인간 및 다른 동물에서 플라비비리다에 감염을 치료하기에 유용하다.
- [0010] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르를 제공한다:

[0011] <화학식 I>



[0012]

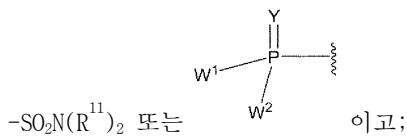
[0013] 상기 식에서,

[0014] 각각의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶은 독립적으로 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶ 중 임의의 2개는 함께 -O(CO)O-이고;

[0015] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0016] 각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂N(R¹¹)₂이고;

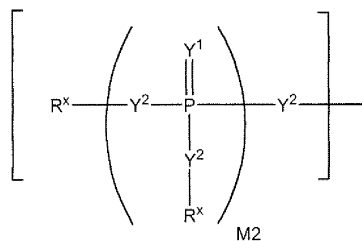
[0017] R⁷은 H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹),



[0018] 각각의 Y 또는 Y¹은 독립적으로 O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) 또는 N-NR₂이고;

[0019] W¹ 및 W²는 함께 -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-이거나; 또는 W¹ 또는 W² 중 하나는 R³ 또는 R⁴와 함께 -Y³-이고 W¹ 또는 W² 중 다른 하나는 하기 화학식 Ia이거나; 또는 W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 화학식 Ia의 기이고:

[0020] <화학식 Ia>



[0021]

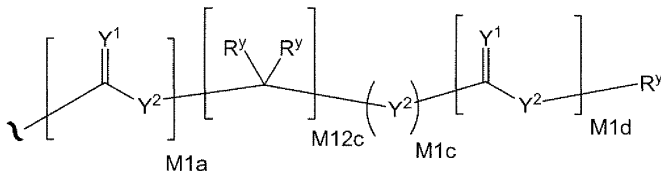
[0022] 상기 식에서,

[0023] 각각의 Y²는 독립적으로 결합, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) 또는 S(O)₂이고;

[0024] 각각의 Y³은 독립적으로 O, S 또는 NR이고;

[0025] M₂는 0, 1 또는 2이고;

[0026] 각각의 R^x 는 독립적으로 R^y 또는 하기 화학식이고:



[0027]

[0028] 상기 식에서,

[0029] 각각의 M1a, M1c 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0030] M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

[0031] 각각의 R^y 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ 또는 W^3 이거나; 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y 는 함께 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0032] 각각의 R은 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴 또는 C_2-C_{20} 치환된 헤테로시클릴이고;

[0033] W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ 또는 $-SO_2W^5$ 이고; W^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클 이고, 여기서 W^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환되고;

[0034] 각각의 X^2 는 독립적으로 0, S, S(O) 또는 S(O)₂이고;

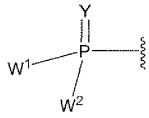
[0035] 각각의 R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO₂, CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} 또는 SR^{11} 이고;

[0036] 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리 중 임의의 1개의 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있고;

[0037] 여기서 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} 또는 R^{12} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a$ -로 임의로 대체될 수 있고;

[0038] 단, X^2 가 S이고, 각각의 R^9 및 R^{10} 이 H이고, R^8 이 NH₂, OH, SH 또는 SCH₃인 경우에, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_4-C_8) 카르보시클릴알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이거나,

또는 R⁷은 -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂N(R¹¹)₂



또는 이다.

- [0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 모든 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체 및 무정형 형태를 포함한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 감염성 플라비비리다에 바이러스에 대하여 활성을 갖는 화학식 I의 신규 화합물을 제공한다. 이론에 의해 제한되는 것을 원하지 않으면서, 본 발명의 화합물은 바이러스성 RNA-의존성 RNA 폴리머라제를 억제하고 따라서 바이러스의 복제를 억제할 수 있다. 그들은 인간 바이러스, 예컨대 C형 간염에 감염된 인간 환자를 치료하기에 유용하다.
- [0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 본원은
- [0043] a) 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 포함하는 제1 제약 조성물; 및
- [0044] b) 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5a 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제2 제약 조성물
- [0045] 을 포함하는 조합 제약 작용제를 제공한다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 본원은 HCV에 감염된 세포를 유효량의 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르와 접촉시키는 것을 포함하는, HCV 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본원은 HCV에 감염된 세포를 유효량의 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르; 및 하나 이상의 추가의 치료제와 접촉시키는 것을 포함하는, HCV 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0048] 또 다른 실시양태에서, 본원은 덴기 바이러스, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 쿤진 바이러스, 머레이 계곡 뇌염 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 옴스크 출혈열 바이러스, 소 바이러스성 설사 바이러스, 지카 바이러스 및 C형 간염 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염으로 인한 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 바이러스 감염으로 인한 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0049] 또 다른 실시양태에서, 본원은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 HCV를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, 본원은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르; 및 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것 포함하는, 상기 환자에서 HCV를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0051] 본 발명의 또 다른 측면은 유효량의 화학식 I의 화합물, 및 항-HCV 특성을 갖는 제2 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 제제를 HCV에 감염된 동물에게 투여하는 것, 즉 상기 동물을 상기 조성물 또는 제제로 치료하는 것을 포함하는, 상기 감염된 동물에서 HCV 감염의 증상 또는 영향을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0052] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 HCV 감염된 세포의 성장을 억제하는데 효과적인 양의 화학식 I의 화합물을 HCV에 감염된 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, HCV를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I 화합물을 제조하는데 유용한 본원에 개시된 방법 및 신규 중간체를 제공한다.

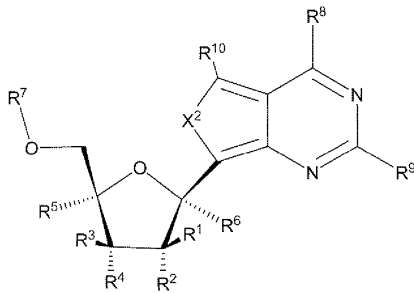
[0054] 다른 측면에서, 본 발명의 화합물의 합성, 분석, 분리, 단리, 정제, 특성화 및 시험을 위한 신규 방법을 제공한다.

[0055] 예시적 실시양태의 상세한 설명

[0056] 지금부터 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 그의 예를 설명, 구조식 및 화학식과 함께 예시한다. 본 발명이 열거된 실시양태와 관련하여 기재되지만, 본 발명이 이러한 실시양태로 제한되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0057] 또 다른 측면에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르는 하기 화학식 II에 의해 나타내어진다:

[0058] <화학식 II>



[0059] 상기 식에서, 모든 변수는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0061] 화학식 II의 한 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 바람직한 실시양태에서, R¹은 메틸이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R¹은 H이다.

[0062] 화학식 II의 한 실시양태에서, R²는 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 (C₂-C₈)치환된 알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R²는 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a 또는 할로젠이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서 R²는 H, OH, NH₂, N₃, CN 또는 할로젠이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R²는 OR^a 또는 할로젠이고, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R²는 OR^a 또는 F이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R²는 OH이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R²는 OR^a이고, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R²는 OR^a이고, R¹은 H이고, R³, R⁵, 또는 R⁶ 중 적어도 하나는 H가 아니다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R²는 F이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R²는 OR^a이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 특히 바람직한 측면에서, R²는 OH이고, R¹은 메틸이다.

[0063] 화학식 II의 한 실시양태에서, R³은 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-

C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³은 H 또는 F이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R³은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R³은 H이고, R²는 OR^a 또는 할로젠이고, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³은 H이고, R²는 OR^a 또는 F이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³은 H이고, R²는 OR^a이고, R¹은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R³은 H이고, R²는 OH이고, R¹은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R³ 및 R¹은 H이고, R²는 OR^a이다. 또 다른 실시양태에서, R³ 및 R¹은 H이고, R²는 OR^a이고, R⁵ 또는 R⁶ 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0064] 화학식 II의 한 실시양태에서, R⁴는 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a 또는 할로젠이고, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a 또는 할로젠이고, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a 또는 할로젠이고, R¹은 H이고, R⁵ 또는 R⁶ 중 적어도 하나는 H가 아니다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a 또는 할로젠이고, R³은 H이고, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a 또는 F이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a 또는 F이고, R³은 H이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 및 R²는 독립적으로 OR^a이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 및 R²는 독립적으로 OR^a이고, R³은 H이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 또는 R² 중 하나는 OR^a이고, R⁴ 또는 R² 중 다른 하나는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 또는 R² 중 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 H가 아니고, R⁴ 또는 R² 중 다른 하나는 OH이고, R³은 H이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 및 R²는 OH이고, R³은 H이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 및 R²는 OR^a이고, R³은 H이고, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁴ 및 R²는 OH이고, R³은 H이고, R¹은 H이다.

[0065] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, R⁴ 및 R²는 함께 -O(CO)O-이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³은 H이고, R¹은 메틸이다.

[0066] 화학식 II의 한 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또

다른 측면에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이고, R⁵는 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁵는 H, N₃, CN, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁵는 H, N₃, CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이고, R⁴는 OR^a이고, R³은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁴는 OR^a이고, R³은 H이고, R²는 F 또는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁴는 OR^a이고, R³은 H이고, R²는 OR^a이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³, R⁵ 및 R⁶은 H이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³, R⁵ 및 R⁶은 H이고, R² 및 R⁴는 OH이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R³, R⁵ 및 R⁶은 H이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹, R³ 및 R⁶은 H이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이고, R⁵는 N₃이다.

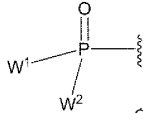
[0067] 화학식 II의 한 실시양태에서, R⁶은 할로젠, OR^a, N₃, CN, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈) 알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a, CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a, CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이고, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a, CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a, CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이고, R¹은 메틸이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a 또는 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a 또는 CN이고, R¹은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a 또는 CN이고, R¹은 메틸, 에테닐 또는 에티닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a 또는 CN이고, R¹은 메틸이다.

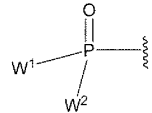
[0068] 화학식 II의 한 실시양태에서, R² 및 R⁴는 둘 다 OR^a이고, R¹, R³, R⁵ 또는 R⁶ 중 적어도 하나는 H가 아니다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R² 및 R⁴는 둘 다 OR^a이고, R¹은 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R² 및 R⁴는 둘 다 OR^a이고, R³은 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R² 및 R⁴는 둘 다 OR^a이고, R⁵는 OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R² 및 R⁴는 둘 다 OR^a이고, R⁶은 OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다.

[0069] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, 각각의 R¹ 및 R²는 H이고, R³ 또는 R⁴ 중 하나는 OR^a이고, R³ 또는 R⁴ 중 다른 하나는 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된

알킬닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이거나 R⁵ 또는 R⁶ 중 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 둘 다 R¹ 및 R²는 H이고, R³ 또는 R⁴ 중 하나는 OR^a이고, R³ 또는 R⁴ 중 다른 하나는 (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R¹ 및 R²는 둘 다 H이고, R³ 또는 R⁴ 중 하나는 OR^a이고, R⁵ 또는 R⁶ 중 하나는 OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다.

[0070]

화학식 II의 한 실시양태에서, R⁷은 H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ 또는  이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R⁷은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이고, 여기서 R¹¹은 (C₁-C₈)알킬이다. 이러한 실

시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은  이다.

[0071]

화학식 II의 한 실시양태에서, X²는 O 또는 S이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹⁰은 H, 할로젠, 또는 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹⁰은 H 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹⁰은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이고, R¹⁰은 H, 할로젠, 또는 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이고, R¹⁰은 H 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이고, R¹⁰은 H이다.

[0072]

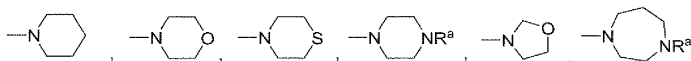
화학식 II의 또 다른 실시양태에서, 각각의 R⁸ 또는 R⁹는 독립적으로 H, 할로, NR^{11,12}, N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR^{11,12}, N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR^{11,12}, -C(=S)NR^{11,12}, -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 각각의 R⁸ 또는 R⁹는 독립적으로 H, NR^{11,12}, N(R¹¹)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, 각각의 R⁸ 또는 R⁹는 독립적으로 H, NR^{11,12}, OR¹¹ 또는 SR¹¹이고, 여기서 R¹¹ 및 R¹²는 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁸은 NH₂이고, R⁹는 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁸ 및 R⁹의 NH₂이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁸은 OH이고, R⁹는 NH₂이다.

[0073]

화학식 II의 한 실시양태에서, R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다.

[0074]

화학식 II의 또 다른 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, 잔기 -NR^{11,12}는 헤테로사이클:



[0075]

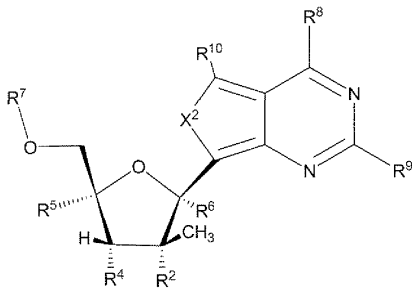
[0076] 등에 의해 나타내어질 수 있다.

[0077] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a, R^{11}$ 또는 R^{12} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이고, 여기서 상기 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬이 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ 또는 OR^a 로 임의로 치환된다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11}$ 또는 R^{12} 는 잔기 예컨대 $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ 등을 나타낼 수 있다.

[0078] 화학식 II의 또 다른 실시양태에서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a, R^{11}$ 또는 R^{12} 는 (C_1-C_8) 알킬이고, 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^a-$ 로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11}$ 또는 R^{12} 는 잔기 예컨대 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ 등을 나타낼 수 있다.

[0079] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르는 하기 화학식 III에 의해 나타내어진다:

[0080] <화학식 III>



[0081] 상기 식에서, 모든 나머지 변수는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0082] 화학식 III의 한 실시양태에서, R^2 는 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , SR^a 또는 할로젠이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 H, OH, NH_2 , N_3 , CN 또는 할로젠이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 OR^a 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 OH 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^2 는 F이다.

[0083] 화학식 III의 한 실시양태에서, R^4 는 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐 또는 (C_2-C_8) 알키닐이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R^4 는 OR^a 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^4 는 OR^a 이고, R^2 는 OR^a 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^4 는 OR^a 이고, R^2 는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^4 및 R^2 는 독립적으로 OR^a 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R^4 또는 R^2 중 하나는 OR^a 이고, R^4 또는 R^2 중 다른 하나는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, 각각의 R^4 및 R^2 는 OH이다.

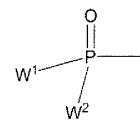
[0084] 화학식 III의 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^2 는 함께 $-O(CO)O-$ 이다.

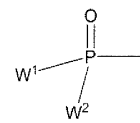
[0085] 화학식 III의 한 실시양태에서, R^5 는 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , 할로젠, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐 또는

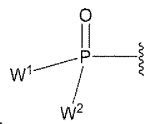
(C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H, N₃, CN, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H, N₃, CN, 메틸, 에테닐 또는 에티닐이고, R⁴는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H이고, R² 및 R⁴는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁵는 H이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이다.

[0087] 화학식 III의 한 실시양태에서, R⁶은 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁴는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R² 및 R⁴는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R² 및 R⁴는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이다.

[0088] 화학식 III의 한 실시양태에서, R⁵는 H이고, R⁶은 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알킬닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁴는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R² 및 R⁴는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R⁴는 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R² 및 R⁴는 독립적으로 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R² 및 R⁴는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이다.



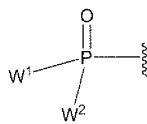
[0089] 화학식 III의 한 실시양태에서, R⁷은 H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ 또는 이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R⁷은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이고, 여기서 R¹¹은 (C₁-C₈)알킬이다. 이러한 실



시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 이다.

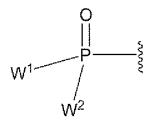
[0090] 화학식 III의 한 실시양태에서, X²는 O 또는 S이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹⁰은 H, 할로젠, 또는 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹⁰은 H 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R¹⁰은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이고, R¹⁰은 H, 할로젠, 또는 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이고, R¹⁰은 H 또는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X²는 S이고, R¹⁰은 H이다.

[0091] 화학식 III의 한 실시양태에서, X²는 S이고, R⁴는 OR^a이고, R⁵는 H이고, R⁶은 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이고, R²는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R²는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이고, R²는 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R²는 F이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, R²는 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이고, 각각의 R² 및 R⁴는 OH이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R⁷은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이고, 여기서 R¹¹은 (C₁-C₈)알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이고, 여기서 R¹¹은 (C₁-C₈)알킬이다.



한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 이다.

[0092] 화학식 III의 한 실시양태에서, X²는 S이고, R² 및 R⁴는 함께 -O(CO)O-이고, R⁵는 H이고, R⁶은 H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, 할로젠, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐 또는 (C₂-C₈)알키닐이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 OR^a이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁶은 CN이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, R⁷은 H이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 -C(=O)R¹¹이고, 여기서 R¹¹은 (C₁-

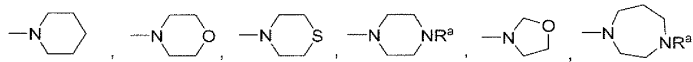


C₈)알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, R⁷은 이다.

[0093] 화학식 III의 또 다른 실시양태에서, 각각의 R⁸ 또는 R⁹는 독립적으로 H, 할로, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R⁸ 또는 R⁹는 독립적으로 H, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹이다. 바람직한 실시양태에서 각각의 R⁸ 또는 R⁹는 독립적으로 H, NR¹¹R¹², OR¹¹ 또는 SR¹¹이고, 여기서 R¹¹ 및 R¹²는 H이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R⁸은 NH₂이고, R⁹는 H이다. 또 다른

바람직한 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 NH₂이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R⁸은 OH이고, R⁹는 NH₂이다.

[0094] 화학식 III의 한 실시양태에서, R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, 잔기 -NR¹¹R¹²는 헤테로사이클:

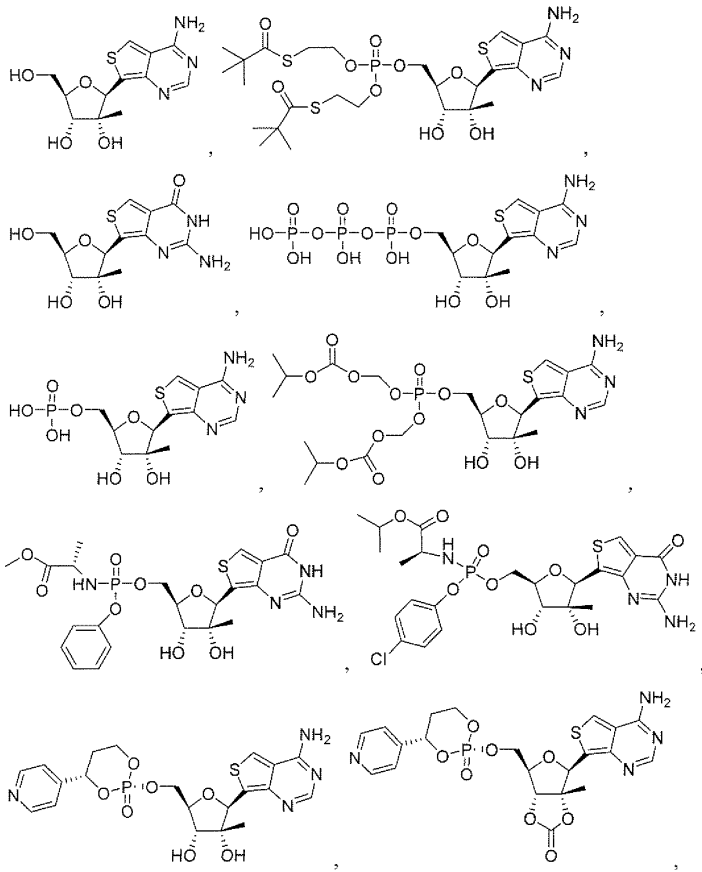


[0096] 등에 의해 나타내어질 수 있다.

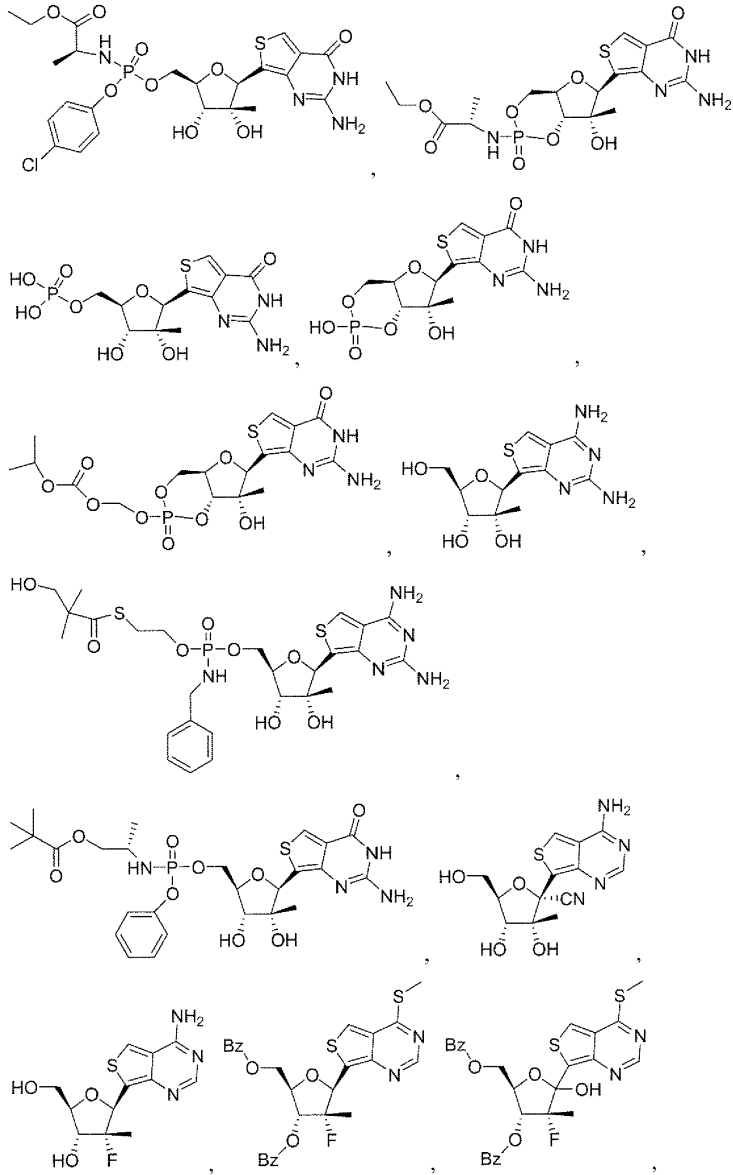
[0097] 화학식 III의 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R⁵, R^a, R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고, 여기서 상기 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 임의로 치환된다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, R², R⁴, R⁵, R^a, R¹¹ 또는 R¹²는 잔기 예컨대 -CH(NH₂)CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃, -CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CH(N₃)CH₃, -(CH₂)₆NH₂ 등을 나타낼 수 있다.

[0098] 화학식 III의 또 다른 실시양태에서, R², R⁴, R⁵, R^a, R¹¹ 또는 R¹²는 (C₁-C₈)알킬이고, 여기서 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로, R², R⁴, R⁵, R^a, R¹¹ 또는 R¹²는 잔기 예컨대 -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH₂SCH₃, -(CH₂)₆OCH₃, -(CH₂)₆N(CH₃)₂ 등을 나타낼 수 있다.

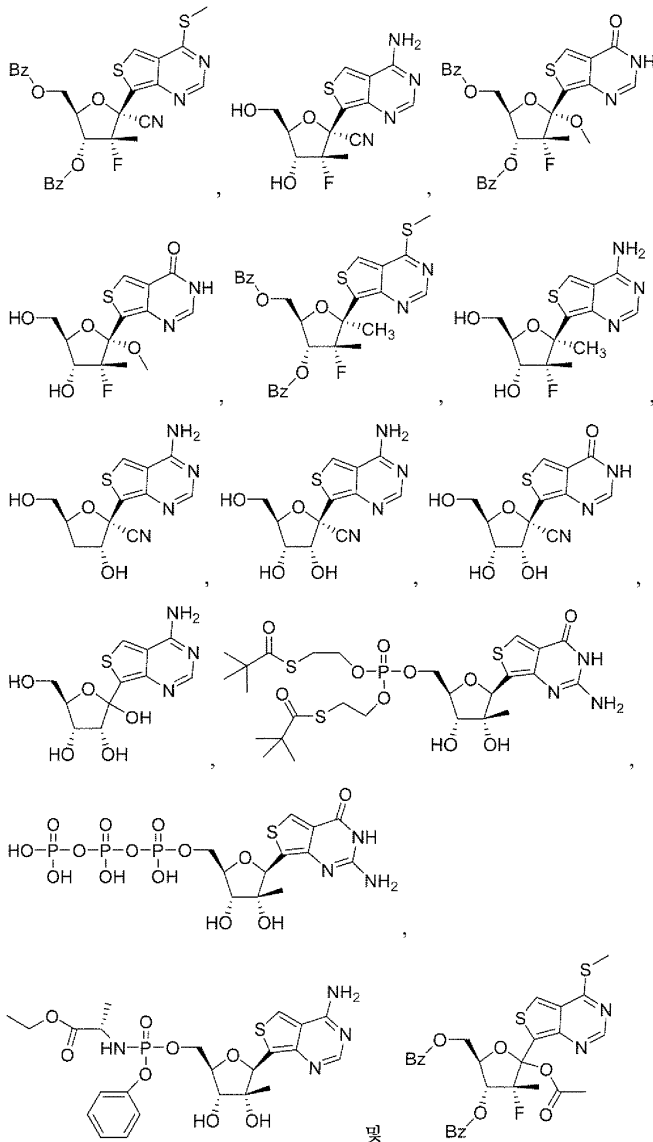
[0099] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 내지 III는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르이다:



[0100]



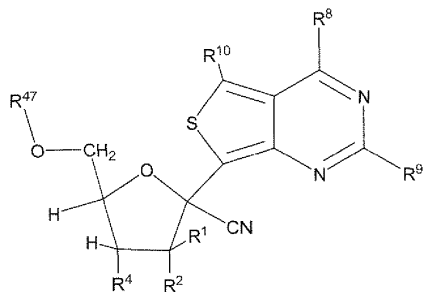
[0101]



[0102]

[0103] 하기 화학식 IV에 의해 나타내어진 화합물 또는 그의 허용되는 염 또는 에스테르를 제조하기 위한 방법을 제공하며:

[0104] <화학식 IV>



[0105]

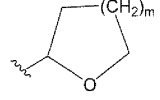
[0106] 상기 식에서,

[0107] R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

[0108] 각각의 R² 또는 R⁴는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

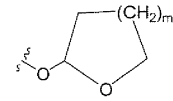
[0109] 각각의 R⁴³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

[0110] 각각의 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷은 독립적으로 -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ 또는 이거나;



[0111] R⁴⁴ 또는 R⁴⁷ 중 임의의 2개는 함께 -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- 또는 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

[0112] 각각의 R⁵⁵는 독립적으로 -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)R⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ 또는 이고;



[0113] 각각의 R⁴⁵, R⁵⁸ 또는 R⁵⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;

[0114] 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0115] 각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이고;

[0116] 각각의 X⁴²는 O 또는 CH₂이고;

[0117] 각각의 m은 1 또는 2이고;

[0118] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0119] 각각의 R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은 독립적으로 H, 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹ 이고;

[0120] 각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₃-C₈)카르보시클릴, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬, 아릴(C₁-C₈)알킬 또는 Si(R⁴³)₃이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 함께 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

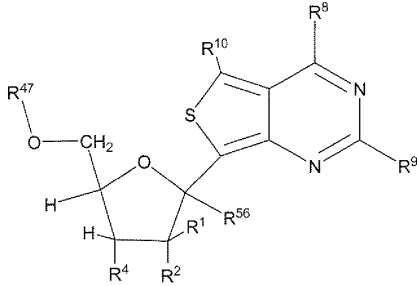
[0121] 여기서 각각의 R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 임의로 치환되고; 여기서

각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체되고;

[0122] 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0123] (a) 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:

[0124] <화학식 V>



[0125]

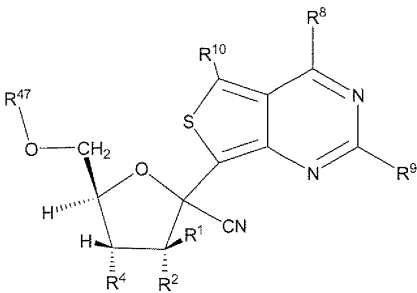
[0126] (상기 식에서, R⁵⁶은 OH, -OC(O)OR⁵⁸ 또는 -OC(O)R⁵⁸임);

[0127] (b) 화학식 V의 화합물을 시아나이드 시약 및 루이스 산으로 처리하여 화학식 IV의 화합물을 형성하는 단계.

[0128] 화학식 IV의 화합물은 화학식 I의 항-바이러스성 화합물의 제조에 유용하다.

[0129] 상기 방법의 한 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IVb이고:

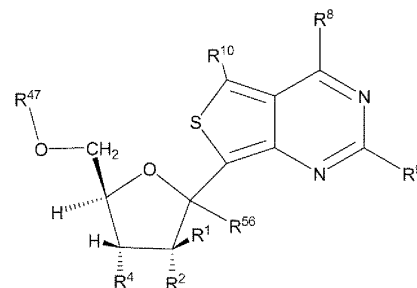
[0130] <화학식 IVb>



[0131]

[0132] 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Vb이다:

[0133] <화학식 Vb>



[0134]

[0135] 전형적으로, 화학식 Vb로부터의 화학식 IVb의 화합물을 제조하는 방법은 적합한 비양성자성 용매에서 약 -78 내지 80°C에서 약 10 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 CH₂Cl₂, 아세트니트릴, CH₂ClCH₂Cl 또는 다른 할로카본 용매를 포함한다. 보다 전형적으로, 방법은 약 -10 내지 약 65°C에서 약 10 분 내지 4 시간 동안 수행된다. 화학식 Vb의 화합물 대 시아나이드 시약의 몰비는 약 1:1 내지 1:10, 보다 전형적으로 약 1:2 내지 1:6이다. 화학식 Vb의 화합물 대 루이스 산의 몰비는 약 1:0.1 내지 약 1:10, 보다 전형적으로 약 1:0.7 내지 약 1:6이다.

- [0136] 전형적이지만 비-제한적인 시아나이드 시약은 $(R^{43})_3SiCN$, $R^{45}C(O)CN$ 및 $R^{43}C(O)CN$ 을 포함하고, 여기서 R^{43} 및 R^{45} 는 상기와 같이 정의된다. 바람직한 시아나이드 시약은 $(CH_3)_3SiCN$ 이다. 또 다른 바람직한 시아나이드 시약은 $R^{43}C(O)CN$ 이고, 여기서 R^{43} 은 (C_1-C_8) 알콕시 또는 (C_1-C_8) 치환된 알콕시이다.
- [0137] 화학식 Vb의 화합물의 화학식 IVb의 화합물로의 전환은 루이스 산에 의해 촉진된다. 시판되는 것을 비롯하여 많은 루이스 산이 이 전환을 촉진할 수 있다. 이 전환을 촉진하는데 적합한 붕소를 포함하는 루이스 산의 비제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 에테르의 보론 트리플루오라이드 에테레이트; 붕소 트리플루오라이드-tert-부틸 메틸 에테레이트; 보론 트리플루오라이드 및 보론 트리플루오라이드 메틸 술피드 착체이다. 이 전환을 촉진하는데 적합한 트리알킬실릴 기를 포함하는 루이스 산의 비제한적 예는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트, 다른 트리메틸실릴 폴리플루오로알킬술포네이트, tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 및 트리에틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트이다. 이 전환을 촉진하는데 적합한 루이스 산의 추가적 비제한적 예는 $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, ZnI_2 , $SnCl_4$, $InCl_3$, Sc (트리플루오로메탄술포네이트) $_3$, 은 트리플루오로메탄술포네이트, 아연 트리플루오로메탄술포네이트, 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트, 탈륨 트리플레이트, 란탄 트리플루오로메탄술포네이트, 인듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 세륨(IV) 트리플루오로메탄술포네이트, 에르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 가돌리늄(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 루테튬(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 네오디뮴(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 프라세오디뮴(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 사마륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 디스프로슘(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 유로퓸 트리플루오로메탄술포네이트, 홀뮴(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 툴륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 이트륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포산 니켈 염, 하프늄 트리플루오로메탄술포네이트, 비스무트(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 갈륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 세륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 텔루륨(IV) 트리플루오로메탄술포네이트, 지르코늄(IV) 트리플루오로메탄술포네이트, 비스무트 트리플루오로메탄술포네이트, 철(II) 트리플루오로메탄술포네이트, Sn (트리플루오로메탄술포네이트) $_2$, $InBr_3$, $AuCl_3$, 몬모릴로나이트 점토, Cu (트리플루오로메탄술포네이트) $_2$, 바나딜 트리플루오로메탄술포네이트, 및 Ti 및 Vn의 살렌 착체 (문헌 [Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771])이다. 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트이고 화학식 IVb의 화합물의 수율은 50% 이상이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트이고 화학식 IVb의 화합물의 수율은 70% 이상이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트이고 화학식 IVb의 화합물의 수율은 90% 이상이다.
- [0138] 화학식 IVb의 화합물을 제조하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학식 Vb의 R^{56} 은 OH이다. 이러한 실시양태의 추가의 독립적인 측면은 다음과 같다:
- [0139] (a) R^1 은 H이다. R^1 은 CH_3 이다.
- [0140] (b) R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^8 은 OR^{11} 이다. R^8 은 SR^{11} 이다.
- [0141] (c) R^9 은 H이다. R^9 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^9 은 SR^{11} 이다.
- [0142] (d) R^2 는 OR^{44} 이다. R^2 는 F이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 독립적으로 OR^{44} 이다. R^2 는 OR^{44} 이고, R^2 는 F이다. R^4 는 OR^{44} 이고, R^2 는 F이고, R^{44} 는 $C(O)R^{45}$ 이다. R^4 는 OR^{44} 이고, R^{2b} 는 F이고, R^{44} 는 $C(O)R^{45}$ 이고, 여기서 R^{45} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^{44} 는 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^{44} 는 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 페닐이다. R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^{44} 는 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 치환된 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 독립적으로 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 CH_2R^{46} 이고, 각각의 R^{46} 은 독립적으로 치환된 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개

의 R^{44} 는 함께 $-C(R^{59})_2$ -이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 $-C(CH_3)_2$ -이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 $-CH(R^{59})-$ 이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^4 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^{44} 는 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이고, R^2 는 F이다. R^4 는 H이다.

[0143] (e) R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 페닐이다. R^{47} 은 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2$ -이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2$ -이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2$ -이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2$ -이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2$ -이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2$ -이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 여기서 R^{45} 는 페닐 또는 치환된 페닐이고, R^2 는 F이다.

[0144] (f) 시아나이드 시약은 $(R^{43})_3SiCN$ 이다. 시아나이드 시약은 $(CH_3)_3SiCN$ 이다. 시아나이드 시약은 $R^{45}C(O)CN$ 이다. 시아나이드 시약은 $R^{43}C(O)CN$ 이다. 시아나이드 시약은 $R^{43}C(O)CN$ 이고, 여기서 R^{43} 은 (C_1-C_8) 알콕시 또는 (C_1-C_8) 치환된 알콕시이다.

[0145] (g) 루이스 산은 붕소를 포함한다. 루이스 산은 BF_3 또는 BCl_3 을 포함한다. 루이스 산은 $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ 또는 $BCl_3-S(R^{53})_2$ 이고, 여기서 각각의 R^{53} 은 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로시클릴, C_7-C_{20} 아릴알킬 또는 C_7-C_{20} 치환된 아릴알킬이고;

여기서 각각의 R^{53} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴(C_1-C_8)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O- 또는 $-S(O)_n-$ 으로 임의로 대체되거나; 또는 2개의 R^{53} 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 산소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 1개의 탄소 원자는 -O- 또는 $-S(O)_n-$ 으로 임의로 대체될 수 있다. 루이스 산은 $BF_3 \cdot O(R^{53})_2$ 이고, R^{53} 은 (C_1-C_8) 알킬이다. 루이스 산은 $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ 을 포함하고, 여기서 R^{57} 은 2개 이상의 할로젠으로 치환되고 (C_1-C_8) 알킬 또는 치환된 (C_1-C_8) 알킬이다. 루이스 산은 $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ 이고, R^{57} 은 3개 이상의 불소로 치환된 (C_1-C_8) 알킬이다. 루이스 산은 트리메틸실릴트리플레이트이다. 루이스 산은 전이 금속 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 티탄 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 $TiCl_4$ 를 포함한다. 루이스 산은 란타나이드 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 스칸듐 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 바나듐 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 주석 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 $SnCl_4$ 를 포함한다. 루이스 산은 아연 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 $ZnCl_2$ 를 포함한다. 루이스 산은 사마륨 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 니켈 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 구리 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 알루미늄 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 금 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 아연 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 인듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함하고, 루이스 산은 스칸듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 이트륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다.

[0146] 화학식 IVb의 화합물을 제조하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학식 Vb의 R^{16} 은 $-OC(O)R^{58}$ 또는 $-OC(O)OR^{58}$ 이다. 이러한 실시양태의 추가의 독립적인 측면은 다음과 같다:

[0147] (a) R^1 은 H이다. R^1 은 CH_3 이다.

[0148] (b) R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^8 은 OR^{11} 이다. R^8 은 SR^{11} 이다.

[0149] (c) R^9 은 H이다. R^9 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^9 은 SR^{11} 이다.

[0150] (d) R^2 는 OR^{44} 이다. R^2 는 F이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 독립적으로 OR^{44} 이다. R^2 는 OR^{44} 이고, R^2 는 F이다. R^4 는 OR^{44} 이고, R^2 는 F이고, R^{44} 는 $C(O)R^{45}$ 이다. R^4 는 OR^{44} 이고, R^{2b} 는 F이고, R^{44} 는 $C(O)R^{45}$ 이고, 여기서 R^{45} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^{44} 는 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^4 는 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 페닐이다. R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^4 는 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 치환된 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 독립적으로 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 각각의 R^{44} 는 CH_2R^{46} 이고, 각각의 R^{46} 은 독립적으로 치환된 페닐이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(R^{59})_2-$ 이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 $-C(CH_3)_2-$ 이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 $-CH(R^{59})-$ 이다. 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^4 는 OR^{44} 이고, 여기서 R^{44} 는 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이고, R^2 는 F이다. R^4 는 H이다.

[0151] (e) R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, R^{46} 은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 페닐이다. R^{47} 은 CH_2R^{46} 이고, R^{46} 은 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는

치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 여기서 R^{45} 는 페닐 또는 치환된 페닐이고, R^2 는 F이다.

[0152] (f) 시아나이드 시약은 $(R^{43})_3SiCN$ 이다. 시아나이드 시약은 $(CH_3)_3SiCN$ 이다. 시아나이드 시약은 $R^{45}C(O)CN$ 이다. 시아나이드 시약은 $R^{43}C(O)CN$ 이다. 시아나이드 시약은 $R^{43}C(O)CN$ 이고, 여기서 R^{43} 은 (C_1-C_8) 알콕시 또는 (C_1-C_8) 치환된 알콕시이다.

[0153] (g) 루이스 산은 붕소를 포함한다. 루이스 산은 BF_3 또는 BCl_3 을 포함한다. 루이스 산은 $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ 또는 $BCl_3-S(R^{53})_2$ 이고, 여기서 각각의 R^{53} 은 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, (C_2-C_8) 치환된 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 치환된 아릴, C_2-C_{20} 헤테로시클릴, C_2-C_{20} 치환된 헤테로시클릴, C_7-C_{20} 아릴알킬 또는 C_7-C_{20} 치환된 아릴알킬이고; 여기서 각각의 R^{53} 의 각각의 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 아릴 (C_1-C_8) 알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O- 또는 $-S(O)_n-$ 으로 임의로 대체되거나; 또는 2개의 R^{53} 은 이들 둘 다가 부착되어 있는 산소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 1개의 탄소 원자는 -O- 또는 $-S(O)_n-$ 으로 임의로 대체될 수 있다. 루이스 산은 $BF_3-O(R^{53})_2$ 이고, R^{53} 은 (C_1-C_8) 알킬이다. 루이스 산은 $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ 을 포함하고, 여기서 R^{57} 은 2개 이상의 할로젠으로 치환되고 (C_1-C_8) 알킬 또는 치환된 (C_1-C_8) 알킬이다. 루이스 산은 $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ 이고, R^{57} 은 3개 이상의 불소로 치환된 (C_1-C_8) 알킬이다. 루이스 산은 트리메틸실릴트리플레이

트이다. 루이스 산은 전이 금속 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 티탄 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 $TiCl_4$ 를 포함한다. 루이스 산은 란타나이드 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 스칸듐 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 바나듐 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 주석 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 $SnCl_4$ 를 포함한다. 루이스 산은 아연 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 $ZnCl_2$ 를 포함한다. 루이스 산은 사마륨 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 니켈 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 구리 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 알루미늄 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 금 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 아연 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 인듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 스칸듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 이트륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다.

[0154] (i) R^{58} 은 (C_1-C_8) 알킬 또는 치환된 (C_1-C_8) 알킬이다. R^{58} 은 (C_1-C_8) 알킬이다. R^{58} 은 메틸이다.

[0155] R^{56} 이 $-OC(O)R^{58}$ 또는 $OC(O)OR^{58}$ 인 화학식 Vb의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0156] (c) R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물을 제공하는 단계; 및

[0157] (d) R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물을 $YC(O)R^{58}$ 또는 $YC(O)OR^{58}$ (여기서, Y는 할로젠, 시아노, 이미다졸-1-일; 피라졸-1-일로부터 선택됨), $-O-C(O)R^{58}$ 또는 $-O-C(O)OR^{58}$ 로 처리하여, R^{56} 이 $-OC(O)R^{58}$ 또는 $OC(O)OR^{58}$ 인 화학식 Vb의 화합물을 형성하는 단계.

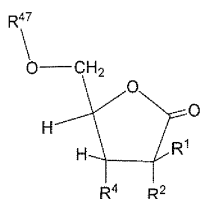
[0158] R^{56} 이 $-OC(O)R^{58}$ 또는 $OC(O)OR^{58}$ 인 화학식 Vb의 화합물을 제조하는 방법의 한 실시양태에서, R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물 대 $YC(O)R^{58}$ 또는 $YC(O)OR^{58}$ 의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:6.5이다. 전형적으로, R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물은 비양성자성 용매, 예컨대 피리딘, THF 또는 에테르 (이들로 제한되지 않음) 중에서 약 -30 내지 약 125°C에서 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 $YC(O)R^{58}$ 또는 $YC(O)OR^{58}$ 로 처리된다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, Y는 할로젠이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Y는 Cl이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Y는 시아노이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Y는 이미다졸-1-일이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Y는 피라졸-1-일이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Y는 $-O-C(O)R^{58}$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, Y는 $-O-C(O)OR^{58}$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^{58} 은 C_1-C_6 알킬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^{58} 은 CH_3 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^{58} 은 C_1-C_6 알킬이고 Y는 $-O-C(O)R^{58}$ 이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R^{58} 은 CH_3 이고 Y는 $-O-C(O)R^{58}$ 이다.

[0159] R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물과 $YC(O)R^{58}$ 또는 $YC(O)OR^{58}$ 의 반응은 적합한 염기의 존재 하에 촉매되거나 가속화될 수 있다. 적합한 염기의 비제한적 예는 트리에틸아민, 디-이소프로필아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, DBU, NaH 및 KH를 포함한다. $YC(O)R^{58}$ 또는 $YC(O)OR^{58}$ 대 염기의 몰비는 전형적으로 약 1:1 내지 1:4이다.

[0160] R^{56} 이 OH인 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0161] (e) 하기 화학식 VI의 화합물을 제공하는 단계:

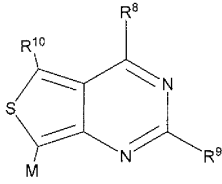
[0162] <화학식 VI>



[0163]

[0164] (f) 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 유기금속 화합물로 처리하여 R⁵⁶이 OH인 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:

[0165] <화학식 VII>

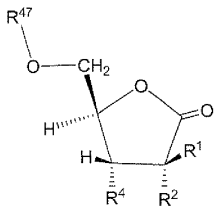


[0166]

[0167] (상기 식에서, M은 MgX³ 또는 Li이고 X³은 할로젠임).

[0168] R⁵⁶이 OH인 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 R⁵⁶이 OH인 화학식 Vb이고, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VIb의 화합물이다:

[0169] <화학식 VIb>



[0170]

[0171] 이러한 실시양태의 추가의 독립적인 측면은 다음과 같다:

[0172] (a) R¹은 H이다. R¹은 CH₃이다.

[0173] (b) R⁸은 NR¹¹R¹²이다. R⁸은 OR¹¹이다. R⁸은 SR¹¹이다.

[0174] (c) R⁹은 H이다. R⁹은 NR¹¹R¹²이다. R⁹은 SR¹¹이다.

[0175] (d) R²는 OR⁴⁴이다. R²는 F이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 독립적으로 OR⁴⁴이다. R²는 OR⁴⁴이고, R²는 F이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, R²는 F이고, R⁴⁴는 C(O)R⁴⁵이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, R^{2b}는 F이고, R⁴⁴는 C(O)R⁴⁵이고, 여기서 R⁴⁵는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 독립적으로 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(R⁵⁹)₂-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이고, R²는 F이다. R⁴는 H이다.

[0176] (e) R⁴⁷은 C(O)R⁴⁵이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. R⁴⁷은 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, 각각의 R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 독립적으로 페닐 또는

치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t\text{-부틸})$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 여기서 R^{45} 는 페닐 또는 치환된 페닐이고, R^2 는 F이다.

[0177] R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물을 제조하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 하기 독립적 측면을 포함한다:

[0178] (a) R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^8 은 OR^{11} 이다. R^8 은 SR^{11} 이다.

[0179] (b) R^9 는 H이다. R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^9 는 SR^{11} 이다.

[0180] (c) 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아릴(C_1-C_8)알킬 또는 $Si(R^{43})_3$ 이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그들 둘다가 부착된 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 이고, 여기서 R^{43} 중 적어도 2개가 CH_3 또는 페닐이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 $Si(CH_3)_3$ 이다. $NR^{11}R^{12}$ 의 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 으로부터 선택되거나, $NR^{11}R^{12}$ 의 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이다. $NR^{11}R^{12}$ 의 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 으로부터 선택되거나, $NR^{11}R^{12}$ 의 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이고; 각각의 R^{43} 은 메틸이다.

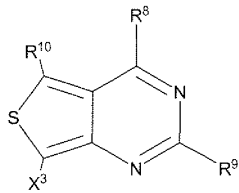
[0181] (d) M은 MgX^3 이다. M은 Li이다.

[0182] 전형적으로, R^{56} 이 OH인 화학식 Vb의 화합물을 제조하는 방법은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -100 내지 약 $50^\circ C$ 에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF, 디옥산 및 에테르를 포함한다. 보다 전형적으로, 적합한 용매는 THF이고 바람직한 온도는 약 -78 내지 $0^\circ C$ 이다. 화학식 VII의 화합물 대 화학식 VIb의 화합물의 몰비는 약 1:2 내지 2:1; 바람직하게는 약 1:1이다.

[0183] M이 MgX^3 또는 Li이고 X^3 이 할로젠인 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0184] (g) 하기 화학식 VIII의 화합물을 제공하는 단계:

[0185] <화학식 VIII>



[0186]

[0187] (여기서, X^3 은 Cl, Br 또는 I임); 및

[0188] (h) 화학식 VIII의 화합물을 유기마그네슘 또는 유기리튬 화합물을 포함하는 유기금속 시약으로 처리하여 화학식 VII의 화합물을 형성하는 단계.

[0189] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물로부터 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법은 하기 독립적 측면을 포함한다.

[0190] (a) R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^8 은 OR^{11} 이다. R^8 은 SR^{11} 이다.

[0191] (b) R^9 은 H이다. R^9 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^9 은 SR^{11} 이다.

[0192] (c) 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, $-C(=O)(C_1-C_8)$ 알킬, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ 알킬, 아릴 (C_1-C_8) 알킬 또는 $Si(R^{43})_3$ 이거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그들 둘다가 부착된 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 이고, 여기서 R^{43} 중 적어도 2개는 CH_3 또는 페닐이다. 각각의 R^{11} 또는 R^{12} 는 독립적으로 $Si(CH_3)_3$ 이다. 각각의 $NR^{11}R^{12}$ 의 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 으로부터 선택되거나, $NR^{11}R^{12}$ 의 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이다. $NR^{11}R^{12}$ 의 각각의 R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 $Si(R^{43})_3$ 으로부터 선택되거나, $NR^{11}R^{12}$ 의 R^{11} 및 R^{12} 는 함께 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$ 이고; 각각의 R^{43} 은 메틸이다.

[0193] (d) X^3 은 Cl이다. X^3 은 Br이다. X^3 은 I이다.

[0194] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물을 유기금속 시약으로 처리함으로써 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법은 유기마그네슘 화합물의 사용을 포함한다. 전형적으로, 금속치환 반응은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -78 내지 약 $50^\circ C$ 에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF, 디옥산 및 에테르를 포함한다. 한 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물 대 유기마그네슘 화합물의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:3, 바람직하게는 약 1:2이다. 한 실시양태에서, 유기마그네슘 화합물은 알킬마그네슘 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유기마그네슘 화합물은 2-프로필마그네슘 클로라이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 유기마그네슘 화합물은 알킬마그네슘 클로라이드, 브로마이드 또

는 요오다이드 및 염화리튬을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유기마그네슘 화합물은 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유기마그네슘 화합물은 약 1:1 몰비의 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 리튬 클로라이드이다. 바람직한 실시양태에서, 유기마그네슘 화합물은 1:1 몰비의 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬을 포함하고 화학식 VIII의 X^3 은 Br 또는 I이다.

[0195] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물을 유기금속 시약으로 처리하는 것에 의한 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물은 하나 초과인 유기마그네슘 화합물로 처리될 수 있다. 이 절차는 화학식 VIII의 화합물이 산성 수소를 갖는 치환기를 포함하는 경우에 바람직할 수 있다. 산성 수소를 갖는 치환기의 비제한적 예는 NH_2 , OH, SH, $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 등이다. 당업자는 화학식 VIII의 화합물의 치환기의 산성 수소 기가 유기마그네슘 화합물의 1 mol 당량을 소모할 것이라는 것을 인식할 것이다. 소모된 유기마그네슘 화합물은 금속치환 반응을 일으키는 유기마그네슘 화합물과 상이할 수 있다. 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않고, 화학식 VIII의 화합물을 약 1 mol 당량의 메틸마그네슘 클로라이드로 처리하는 것은 마그네슘 염을 형성함으로써 $NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, OH 또는 SH 치환기의 산성 수소를 중화시킬 수 있고, 화학식 VIII의 화합물의 X^3 기 (Cl, Br, 또는 I 기)를 또 다른 유기마그네슘 화합물, 예컨대 2-프로필마그네슘 클로라이드 또는 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬으로 금속치환시킬 수 있다. 유사하게, 추가적 산성 수소가 존재하는 경우에, 거의 당량의 추가의 유기마그네슘 화합물이 각각의 추가의 산성 수소를 중화시키는데 필요할 수 있고, 예를 들어 각각 추가적 NH_2 치환기는 약 2 당량의 추가의 유기마그네슘 화합물을 필요로 할 것이다. 전형적으로, 이 측면의 금속치환 반응은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -78 내지 약 50°C에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF, 디옥산 및 에테르를 포함한다.

[0196] 한 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물을 치환기 중 각각의 산성 수소에 대해 제1 유기마그네슘 화합물 약 1 mol 당량으로 처리하고 이어서 제2 유기마그네슘 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X^3 기를 금속치환함으로써 제조된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물 대 화학식 VIII의 분자의 치환기 중 각각의 산 수소의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.4이고, 제2 유기마그네슘 화합물 대 화학식 VIII의 화합물의 몰비는 약 1:0.8 내지 약 1:2이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물은 알킬마그네슘 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물은 메틸마그네슘 클로라이드를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제2 유기마그네슘 화합물은 알킬마그네슘 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제2 알킬마그네슘 화합물은 2-프로필마그네슘 클로라이드를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제2 유기마그네슘 화합물은 알킬마그네슘 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드 및 염화리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 제2 유기마그네슘 화합물은 1:1 몰비의 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬이다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물은 메틸마그네슘 클로라이드이고 제2 유기마그네슘 화합물은 2-프로필마그네슘 클로라이드를 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물은 메틸마그네슘 클로라이드이고 제2 유기마그네슘 화합물은 1:1 몰비의 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물은 메틸마그네슘 클로라이드이고, 제2 유기마그네슘 화합물은 약 1:1 몰비의 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬이고, 화학식 VIII의 X^3 은 Br 또는 I이다. 이러한 실시양태의 또 다른 바람직한 측면에서, 제1 유기마그네슘 화합물은 메틸마그네슘 클로라이드이고, 제2 유기마그네슘 화합물은 약 1:1 몰비의 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬이고, 화학식 VIII의 X^3 은 Br 또는 I이고, R^8 은 NH_2 이다.

[0197] 상기에 논의된 화학식 VIII의 치환기의 마그네슘 염은 치환기, 예컨대 그러나 이에 제한되지 않는 실릴 보호된 치환기의 보호 형태로 전환될 수 있다. 후속적으로, 화학식 VIII의 화합물의 X^3 기 (Cl, Br, 또는 I 기)는 동일한 또는 상이한 유기마그네슘 화합물, 예컨대 2-프로필마그네슘 클로라이드 또는 2-프로필마그네슘 클로라이드 및 염화리튬으로 금속치환될 수 있다. 유사하게, 추가적인 산성 수소가 존재하는 경우에, 약 1 당량의 추가의 유기마그네슘 화합물이 각각의 추가의 산성 수소를 중화시키는데 필요할 수 있고, 예를 들어 각각의 추가의 NH_2 치환기는 약 2 당량의 추가의 유기마그네슘 화합물을 필요로 할 수 있고, 생성된 마그네슘 염은 보호기, 예컨대 그러나 이에 제한되지 않는 실릴 보호기로 전환될 수 있다. 생성된 보호된 치환기의 비제한적 예는

$\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{SSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3][\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬}]$, $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2 \text{Si}(\text{R}^{43})_2]$ 및 $\text{N}[\text{Si}(\text{R}^{43})_3]_2$ 일 수 있다. 보호된 치환기를 갖는 모든 이러한 중간체는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 치환기의 중간체 마그네슘 염을 보호된 치환기로 전환하기 위한 실릴화 시약의 비제한적 예는 $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_3$, $\text{X}^3\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{X}^3$ 및 $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; 보다 구체적으로 $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_3$, $\text{ClSi}(\text{R}^{43})_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{R}^{43})_2\text{Cl}$ 및 $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$; 가장 특히 $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$, $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ 및 $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ 을 포함한다. 이러한 실릴화 시약은 반응의 온도가 충분히 제어되거나 치환기를 마그네슘 염으로 전환한 후에 그들이 첨가될 수 있는 경우에 초기 유기금속 작용제의 첨가 전에 존재할 수 있다. 전형적으로, 산성 수소를 갖는 화학식 VIII의 치환기의 보호된 치환기로의 전환은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -78 내지 약 50°C에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF, 디옥산 및 에테르를 포함한다.

[0198] 한 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 산성 수소를 갖는 치환기를 포함하는 화학식 VIII의 화합물을 치환기 중 각각의 산성 수소에 대해 약 1 mol 당량의 제1 유기마그네슘 화합물로 처리하고, 각각의 산 수소에 대해 약 1 내지 1.4 당량의 보호기 시약으로 처리하고, 1 내지 2 당량의 동일하거나 상이한 유기마그네슘 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X^3 기를 금속치환시킴으로써 제조된다.

[0199] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 VIII 중 산성 수소당 약 1 내지 1.4 당량의 보호기 시약의 혼합물을 치환기 중 각각의 산 수소에 대해 약 1 내지 1.4 당량의 제1 유기마그네슘 화합물로 처리하고, 이어서 1 내지 2 당량의 동일하거나 상이한 유기마그네슘 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X^3 기를 금속치환함으로써 제조된다.

[0200] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 VIII의 산성 수소당 약 1 내지 1.4 당량의 보호 시약의 혼합물을 치환기 중 각각의 산 수소에 대해 약 1 내지 1.4 당량의 유기마그네슘 화합물 및 1 내지 2 당량의 추가의 유기마그네슘 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X^3 기를 금속치환함으로써 제조된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 화학식 VIII의 X^3 은 Br 또는 I이고 화학식 VIII의 R^8 은 NH_2 이다.

[0201] 또 다른 실시양태에서, M이 Li인 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 VIII의 화합물을 유기리튬 화합물로 처리하는 것을 포함한다. 전형적으로, 금속치환 반응은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -100 내지 약 20°C에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF 및 에테르를 포함한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 화학식 VIII의 화합물 대 유기리튬 화합물의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:3, 바람직하게는 약 1:1.4이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 알킬리튬 화합물을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 n-부틸리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 이소-부틸리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 tert-부틸리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, 유기리튬 화합물은 알킬리튬 화합물을 포함하고 화학식 VIII의 X^3 은 Br 또는 I이다.

[0202] 화학식 VII의 화합물이 화학식 VIII의 화합물을 유기리튬 화합물로 처리함으로써 제조되는 또 다른 실시양태에서, 화학식 VIII의 화합물을 1 mol 당량 초과인 유기리튬 화합물로 처리할 수 있다. 이 절차는 화학식 V의 화합물이 산성 수소를 갖는 치환기로 구성될 때 바람직할 것이다. 산성 수소를 갖는 치환기의 비제한적 예는 NH_2 , OH, SH, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 등이다. 당업자는 화학식 VIII의 화합물의 치환기의 산성 수소 기가 1 mol 당량의 유기리튬 화합물을 소모할 것이라는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않고, 화학식 V의 화합물을 약 1 mol 당량의 유기리튬 화합물로 처리하는 것은 리튬 염을 형성함으로써 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, OH 또는 SH 치환기의 산성 수소를 중화시킬 수 있고, 화학식 VIII의 화합물의 X^3 기 (Cl, Br, 또는 I 기)는 또 다른 mol 당량의 유기리튬 화합물로 금속치환될 수 있다. 유사하게, 추가적인 산성 수소가 존재하는 경우에, 거의 당량의 추가의 유기리튬 화합물이 각각의 추가적 산성 수소를 중화시키는데 필요할 수 있고, 예를 들어 각각의 추가의 NH_2 치환기는 약 2 당량의 추가의 유기리튬 화합물을 필요로 할 수 있다. 전형적으로, 이 측면의 금속치환 반응은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -100 내지 약 20°C에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF, 디옥산 및 에테르를 포함한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 유

기리튬 화합물 대 화학식 VIII의 분자의 치환기 중 각각의 산 수소의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.4이고, 추가량의 유기리튬 화합물 대 화학식 VIII의 화합물의 몰비는 약 1:0.8 내지 약 1:1.4이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 알킬리튬 화합물을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 n-부틸리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 이소-부틸리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 tert-부틸리튬을 포함한다. 이러한 실시양태의 바람직한 측면에서, 유기리튬 화합물은 (C₁-C₆)알킬리튬 화합물을 포함하고 화학식 VIII의 X³은 Br 또는 I이다.

[0203] 상기에 논의된 화학식 VIII의 치환기의 리튬 염은 치환기의 보호된 형태, 예컨대 그러나 이에 제한되지 않는 실릴 보호된 치환기로 전환될 수 있다. 후속적으로, 화학식 VIII의 화합물의 X³ 기 (Cl, Br, 또는 I 기)는 동일하거나 상이한 유기리튬 화합물로 금속치환될 수 있다. 유사하게, 추가의 산성 수소가 존재하는 경우에, 약 1 당량의 추가의 유기리튬 화합물이 각각의 추가의 산성 수소를 중화시키는데 필요할 수 있고, 예를 들어 각각의 추가의 NH₂ 치환기는 약 2 당량의 추가의 유기리튬 화합물을 필요로 할 수 있고, 생성된 리튬 염은 보호기, 예컨대 그러나 이에 제한되지 않는 실릴 보호기로 전환될 수 있다. 생성된 보호된 치환기의 비제한적 예는 OSi(R⁴³)₃, SSi(R⁴³)₃, N[Si(R⁴³)₃][C₁-C₆ 알킬], N[Si(R⁴³)₂(CH₂)₂Si(R⁴³)₂] 및 N[Si(R⁴³)₃]₂일 수 있다. 보호된 치환기를 갖는 모든 상기 중간체는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 보호된 치환기로 치환기의 중간체 리튬 염을 전환시키기 위한 실릴화 시약의 비제한적 예는 X³Si(R⁴³)₃, X³Si(R⁴³)₂(CH₂)₂, Si(R⁴³)₂X³ 및 R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃; 보다 구체적으로 ClSi(R⁴³)₃, ClSi(R⁴³)₂(CH₂)₂ Si(R⁴³)₂Cl 및 CF₃S(O)₂OSi(R⁴³)₃; 가장 구체적으로 ClSi(CH₃)₃, ClSi(CH₃)₂(CH₂)₂ Si(CH₃)₂Cl 및 CF₃S(O)₂OSi(CH₃)₃을 포함한다. 이러한 실릴화 시약은 반응의 온도가 충분히 제어되거나 치환기를 리튬 염으로 전환한 후에 그들이 첨가될 수 있는 경우에 초기 유기금속 작용제의 첨가 전에 존재할 수 있다.

[0204] 전형적으로, 산 수소를 갖는 화학식 VIII의 치환기의 보호된 치환기로의 전환은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -100 내지 약 20°C에서 약 5 분 내지 24 시간 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 THF, 디옥산 및 에테르를 포함한다.

[0205] 한 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 산 수소를 갖는 치환기를 포함하는 화학식 VIII의 화합물을 치환기 중 각각의 산 수소에 대해 약 1 내지 1.4 mol 당량의 유기리튬 화합물로 처리하고, 각각의 산 수소에 대해 약 1 내지 1.4 당량의 보호기 시약으로 처리하고, 1 내지 1.4 당량의 동일하거나 상이한 다양한 유기리튬 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X³ 기를 금속치환함으로써 제조된다.

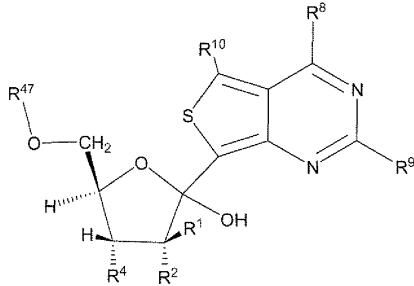
[0206] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 VIII의 산성 수소당 약 1 내지 1.4 당량의 보호기 시약의 혼합물을 치환기 중 각각의 산 수소에 대해 약 1 내지 1.4 당량의 제1 유기리튬 화합물로 처리하고, 이어서 1 내지 1.4 당량의 동일하거나 상이한 유기리튬 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X³ 기를 금속치환함으로써 제조된다.

[0207] 또 다른 실시양태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 VIII의 산성 수소당 약 1 내지 1.4 당량의 보호기 시약의 혼합물을 치환기 중 각각의 산 수소를 위한 약 1 내지 1.4 당량의 유기리튬 화합물 및 1 내지 1.4 당량의 추가의 유기리튬 화합물로 처리하여 화학식 VIII의 X³ 기를 금속치환함으로써 제조된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 화학식 VIII의 X³은 Br 또는 I이고 화학식 VIII의 R⁸은 NH₂이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 유기리튬 화합물은 알킬리튬 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유기리튬 화합물은 n-부틸리튬을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유기리튬 화합물은 이소-부틸리튬을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유기리튬 화합물은 tert-부틸리튬을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 유기리튬 화합물은 (C₁-C₆)알킬리튬 화합물을 포함하고 화학식 VIII의 X³은 Br 또는 I이다. 또 다른 실시양태에서, 보호기 시약은 실릴화 시약이다. 또 다른 실시양태에서, 보호기 시약은 X³Si(R⁴³)₃ 또는 R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃이다. 또 다른 실시양태에서, 보호기 시약은 ClSi(R⁴³)₃ 또는 CF₃S(O)₂OSi(R⁴³)₃이다. 또 다른 실시양태에서, 보호기 시약은

C1Si(CH₃)₃ 또는 CF₃S(O)₂OSi(CH₃)₃이다.

[0208] 하기 화학식 IX에 의해 나타내어지는 화학식 Ib의 항-바이러스성 화합물 또는 그의 허용되는 염 또는 에스테르의 합성에 유용한 화합물이 제공된다:

[0209] <화학식 IX>



[0210]

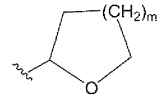
[0211] 상기 식에서,

[0212] R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

[0213] 각각의 R² 또는 R⁴는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

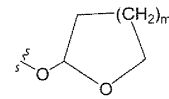
[0214] 각각의 R⁴³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

[0215] 각각의 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷은 독립적으로 -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ 또는 이거나;



[0216] 또는 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷ 중 임의의 2개는 함께 -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- 또는 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

[0217] 각각의 R⁵⁵는 독립적으로 -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ 또는 이고;

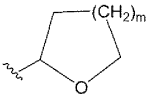
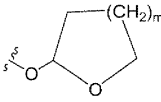


[0218] 각각의 R⁴⁵, R⁵⁸ 또는 R⁵⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;

[0219] 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0220] 각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이고;

[0221] 각각의 X⁴²는 O 또는 CH₂이고;

- [0222] 각각의 m은 1 또는 2이고;
- [0223] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0224] 여기서,
- [0225] R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;
- [0226] 각각의 R² 또는 R⁴는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;
- [0227] 각각의 R⁴³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;
- [0228] 각각의 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷은 독립적으로 -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ 또는  이거나;
- [0229] 또는 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷ 중 임의의 2개는 함께 -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- 또는 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;
- [0230] 각각의 R⁵⁵는 독립적으로 -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, C(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ 또는  이고;
- [0231] 각각의 R⁴⁵, R⁵⁸ 또는 R⁵⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;
- [0232] 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0233] 각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이고;
- [0234] 각각의 X⁴²는 O 또는 CH₂이고;
- [0235] 각각의 m은 1 또는 2이고;
- [0236] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0237] 각각의 R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은 독립적으로 H, 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹ 이고;
- [0238] 각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₃-C₈)카르보시클릴, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬,

아릴(C₁-C₈)알킬 또는 Si(R³)₃이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 함께 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_nSi(R⁴³)₂-이고;

[0239] 여기서 각각의 R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체된다.

[0240] 화학식 IX의 추가의 독립적인 실시양태는 다음과 같다:

[0241] (a) R¹은 H이다. R¹은 CH₃이다.

[0242] (b) R⁸은 NR¹¹R¹²이다. R⁸은 OR¹¹이다. R⁸은 SR¹¹이다.

[0243] (c) R⁹은 H이다. R⁹은 NR¹¹R¹²이다. R⁹은 SR¹¹이다.

[0244] (b) R⁸은 NR¹¹R¹²이다. R⁸은 OR¹¹이다. R⁸은 SR¹¹이다.

[0245] (c) R⁹은 H이다. R⁹은 NR¹¹R¹²이다. R⁹은 SR¹¹이다.

[0246] (d) R²는 OR⁴⁴이다. R²는 F이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 독립적으로 OR⁴⁴이다. R²는 OR⁴⁴이고, R²는 F이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, R²는 F이고, R⁴⁴는 C(O)R⁴⁵이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, R^{2b}는 F이고, R⁴⁴는 C(O)R⁴⁵이고, 여기서 R⁴⁵는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 독립적으로 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(R⁵⁹)₂-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이고, R²는 F이다. R⁴는 H이다.

[0247] (e) R⁴⁷은 C(O)R⁴⁵이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. R⁴⁷은 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, 각각의 R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₃이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 CH₃이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 테트라히드로-2H-피란-2-일이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, 여기서 각각의 R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₃이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 CH₃이고, 각각의 R⁴

및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t-부틸)$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-C(CH_3)_2-$ 이다. R^{47} 은 $C(R^{45})_2R^{46}$ 이고, 여기서 각각의 R^{45} 및 R^{46} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_3$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t-부틸)$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 CH_3 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $Si(R^{43})_2(t-부틸)$ 이고, 여기서 각각의 R^{43} 은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 각각의 R^4 및 R^2 는 OR^{44} 이고, 여기서 2개의 R^{44} 는 함께 $-CH(R^{59})-$ 이고, 여기서 R^{59} 는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R^{47} 은 $C(O)R^{45}$ 이고, 여기서 R^{45} 는 페닐 또는 치환된 페닐이고, R^2 는 F이다.

[0248] (f) R^1 은 H이고, R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 H이고, R^8 은 NH_2 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 은 NH_2 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 NH_2 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 SR^{11} 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 SH이다. R^1 은 H이고, R^9 는 H이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 NH_2 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 SR^{11} 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 SH이다. R^1 이 CH_3 이고, R^9 는 H이다.

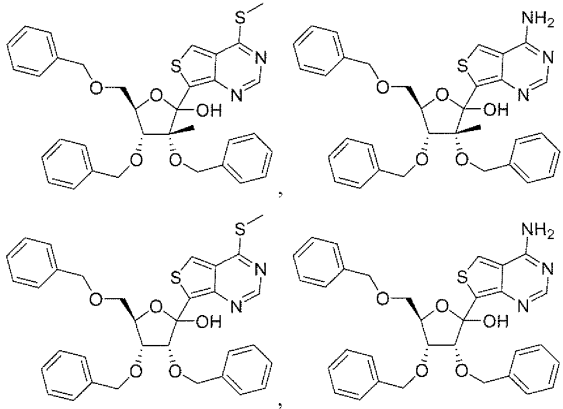
[0249] (g) R^1 은 H이고, R^8 은 OR^{11} 이다. R^1 은 H이고, R^8 은 OH이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 은 OR^{11} 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 은 OH이다.

[0250] (h) R^1 은 H이고, R^8 은 SR^{11} 이다. R^1 은 H이고, R^8 은 SH이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 은 SR^{11} 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 은 SH이다.

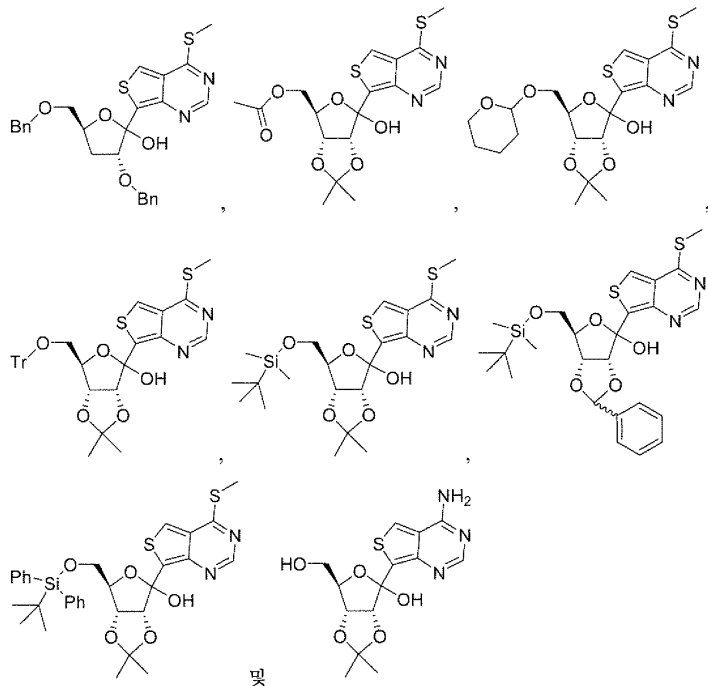
[0251] (i) R^1 은 H이고, R^9 는 H이고, R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 H이고, R^8 은 NH_2 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 H이고, R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 H이고, R^8 은 NH_2 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이고, R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 H이고, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이고, R^8 은 NH_2 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이고, R^8 은 $NR^{11}R^{12}$ 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이고, R^8 은 NH_2 이다.

[0252] (j) R^1 은 H이고, R^8 및 R^9 는 독립적으로 SR^{11} 이다. R^1 은 CH_3 이고, R^8 및 R^9 는 독립적으로 SR^{11} 이다.

[0253] 또 다른 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물, 그의 염 또는 에스테르는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



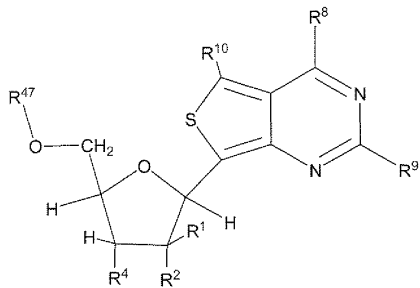
[0254]



[0255]

[0256] 하기 화학식 X의 화합물 또는 그의 허용되는 염 또는 에스테르를 제조하기 위한 방법을 제공하고:

[0257] <화학식 X>



[0258]

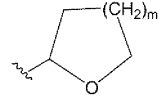
[0259] 상기 식에서,

[0260] R¹은 H, (C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, (C₁-C₈)치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)치환된 알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₂-C₈)치환된 알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬이고;

[0261] 각각의 R² 또는 R⁴는 독립적으로 H, F 또는 OR⁴⁴이고;

[0262] 각각의 R⁴³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬, C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬, (C₁-C₈) 알콕시 또는 (C₁-C₈) 치환된 알콕시이고;

[0263] 각각의 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷은 독립적으로 -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ 또는 이거나;



[0264] 또는 R⁴⁴ 또는 R⁴⁷ 중 임의의 2개는 함께 -C(R⁵⁹)₂-, -C(O)- 또는 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

[0265] 각각의 R⁵⁵는 독립적으로 -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)R⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ 또는 이고;

[0266] 각각의 R⁴⁵, R⁵⁸ 또는 R⁵⁹는 독립적으로 H, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고;

[0267] 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0268] 각각의 R^a는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, 아릴(C₁-C₈)알킬, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) 또는 -SO₂NR¹¹R¹²이고;

[0269] 각각의 X⁴²는 O 또는 CH₂이고;

[0270] 각각의 m은 1 또는 2이고;

[0271] 각각의 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0272] 각각의 R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은 독립적으로 H, 할로젠, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ 또는 SR¹¹ 이고;

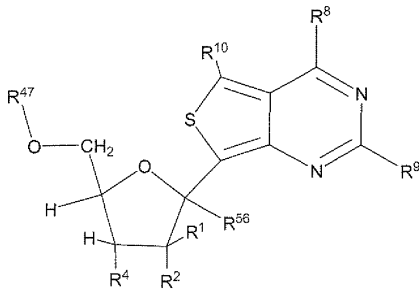
[0273] 각각의 R¹¹ 또는 R¹²는 독립적으로 H, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐, (C₃-C₈)카르보시클릴, (C₄-C₈)카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -C(=O)(C₁-C₈)알킬, -S(O)_n(C₁-C₈)알킬, 아릴(C₁-C₈)알킬 또는 Si(R³)₃이거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체될 수 있거나; 또는 R¹¹ 및 R¹²는 함께 -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-이고;

[0274] 여기서 각각의 R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ 또는 R¹²의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, CN, N₃, N(R^a)₂ 또는 OR^a로 임의로 치환되고; 여기서 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O-, -S(O)_n- 또는 -NR^a-로 임의로 대체되고;

[0275] 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0276] (a) 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:

[0277] <화학식 V>



[0278]

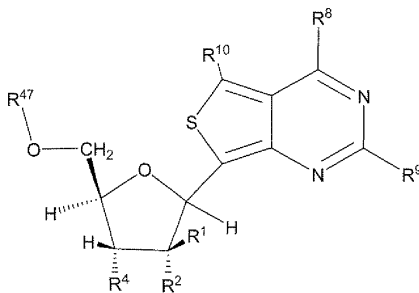
[0279] (여기서, R⁵⁶은 OH, -OC(O)OR⁵⁸ 또는 -OC(O)R⁵⁸임);

[0280] (b) 화학식 V의 화합물을 루이스 산, 및 HSi(R⁴³)₃인 환원제로 처리하여 화학식 X의 화합물을 형성하는 단계.

[0281] 화학식 X의 화합물은 화학식 I의 항-바이러스성 화합물의 제조에 유용하다.

[0282] 상기 방법의 한 실시양태에서, 화학식 X의 화합물은 하기 화학식 Xb이고:

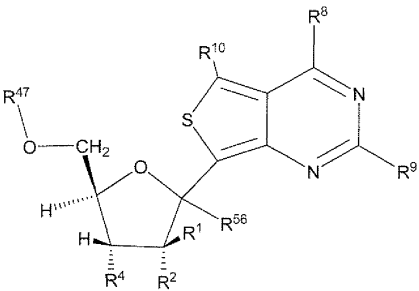
[0283] <화학식 Xb>



[0284]

[0285] 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 Vb이다:

[0286] <화학식 Vb>



[0287]

[0288] 전형적으로, 화학식 Vb로부터의 화학식 Xb의 화합물의 제조 방법은 적합한 비양성자성 용매 중에서 약 -78 내지 80°C에서 약 10 분 내지 7 일 동안 수행된다. 적합한 비양성자성 용매의 비제한적 예는 CH₂Cl₂, 아세토니트릴, CH₂ClCH₂Cl 또는 다른 할로카본 용매를 포함한다. 보다 전형적으로, 방법은 약 -78 내지 약 25°C에서 약 3 시간 내지 7 일 동안 수행된다. 화학식 Vb의 화합물 대 HSi(R⁴³)₃의 몰비는 약 1:1 내지 1:10, 보다 전형적으로 약 1:2 내지 1:6이다. 화학식 Vb의 화합물 대 루이스 산의 몰비는 약 1:0.1 내지 약 1:10, 보다 전형적으로 약 1:1 내지 약 1:6이다. 전형적으로 루이스 산 대 HSi(R⁴³)₃의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1:10; 바람직하게는 약

1:1이다.

[0289] 화학식 Vb의 화합물의 화학식 Xb의 화합물로의 전환은 루이스 산에 의해 촉진된다. 시판되는 것을 비롯하여 많은 루이스 산이 이 전환을 촉진할 수 있다. 이 전환을 촉진하는데 적합한 붕소를 포함하는 루이스 산의 비제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 에테르의 보론 트리플루오라이드 에테레이트; 붕소 트리플루오라이드-tert-부틸 메틸 에테레이트; 보론 트리플루오라이드 및 보론 트리플루오라이드 메틸 술피드 착체이다. 이 전환을 촉진하는데 적합한 트리알킬실릴 기를 포함하는 루이스 산의 비제한적 예는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트, 다른 트리메틸실릴 폴리플루오로알킬술포네이트, tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 및 트리에틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트이다. 이 전환을 촉진하는데 적합한 루이스 산의 추가적 비제한적 예는 $TiCl_4$, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, ZnI_2 , $SnCl_4$, $InCl_3$, Sc (트리플루오로메탄술포네이트)₃, 은 트리플루오로메탄술포네이트, 아연 트리플루오로메탄술포네이트, 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트, 탈륨 트리플레이트, 란탄 트리플루오로메탄술포네이트, 인듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 세륨(IV) 트리플루오로메탄술포네이트, 에르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 가돌리늄(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 루테튬(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 네오디뮴(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 프라세오디뮴(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 사마륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 디스프로슘(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 유로퓸 트리플루오로메탄술포네이트, 홀뮴(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 툴륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 이트륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포산 니켈 염, 하프늄 트리플루오로메탄술포네이트, 비스무트(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 갈륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 세륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 텔루륨(IV) 트리플루오로메탄술포네이트, 지르코늄(IV) 트리플루오로메탄술포네이트, 비스무트 트리플루오로메탄술포네이트, 철(II) 트리플루오로메탄술포네이트, Sn (트리플루오로메탄술포네이트)₂, $InBr_3$, $AuCl_3$, 몬모릴로나이트 점토, Cu (트리플루오로메탄술포네이트)₂, 바나딜 트리플루오로메탄술포네이트, 및 Ti 및 Vn의 살켄 착체 (문헌 [Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771])이다. 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 보론 트리플루오라이드 에테레이트이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 보론 트리플루오라이드 에테레이트이고 화학식 Xb의 화합물의 수율은 50% 이상이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 보론 트리플루오라이드 에테레이트이고 화학식 Xb의 화합물의 수율은 70% 이상이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 루이스 산은 보론 트리플루오라이드 에테레이트이고 화학식 Xb의 화합물의 수율은 90% 이상이다.

[0290] 화학식 Xb의 화합물을 제조하는 방법의 또 다른 실시양태에서, 화학식 Vb의 R⁵⁶은 OH이다. 이러한 실시양태의 추가의 독립적인 측면은 다음과 같다:

[0291] (a) R¹은 H이다. R¹은 CH₃이다.

[0292] (b) R⁸은 NR¹¹R¹²이다. R⁸은 OR¹¹이다. R⁸은 SR¹¹이다.

[0293] (c) R⁹은 H이다. R⁹은 NR¹¹R¹²이다. R⁹은 SR¹¹이다.

[0294] (d) R²는 OR⁴⁴이다. R²는 F이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 독립적으로 OR⁴⁴이다. R²는 OR⁴⁴이고, R²는 F이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, R²는 F이고, R⁴⁴는 C(O)R⁴⁵이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, R^{2b}는 F이고, R⁴⁴는 C(O)R⁴⁵이고, 여기서 R⁴⁵는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 독립적으로 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 각각의 R⁴⁴는 CH₂R⁴⁶이고, 각각의 R⁴⁶은 독립적으로 치환된 페닐이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(R⁵⁹)₂-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 -(CH₃)₂-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 -CH(R⁵⁹)-이다. 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께

-CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴는 OR⁴⁴이고, 여기서 R⁴⁴는 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이고, R²는 F이다. R⁴는 H이다.

[0295] (e) R⁴⁷은 C(O)R⁴⁵이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 페닐이다. R⁴⁷은 CH₂R⁴⁶이고, R⁴⁶은 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, 각각의 R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₃이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 CH₃이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 테트라히드로-2H-피란-2-일이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, 여기서 각각의 R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₃이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 CH₃이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 C(O)R⁴⁵이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -C(CH₃)₂-이다. R⁴⁷은 C(R⁴⁵)₂R⁴⁶이고, 여기서 각각의 R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₃이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 CH₃이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 Si(R⁴³)₂(t-부틸)이고, 여기서 각각의 R⁴³은 독립적으로 페닐 또는 치환된 페닐이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 테트라히드로-2H-피란-2-일이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 C(O)R⁴⁵이고, 각각의 R⁴ 및 R²는 OR⁴⁴이고, 여기서 2개의 R⁴⁴는 함께 -CH(R⁵⁹)-이고, 여기서 R⁵⁹는 페닐 또는 치환된 페닐이다. R⁴⁷은 C(O)R⁴⁵이고, 여기서 R⁴⁵는 페닐 또는 치환된 페닐이고, R²는 F이다.

[0296] (f) 환원제는 (R⁴³)₃SiH이다. 환원제는 (R⁴³)₃SiH이고, 여기서 R⁴³은 (C₁-C₈) 알킬 또는 치환된 (C₁-C₈) 알킬이다. 환원제는 (CH₃CH₂)₃SiH이다.

[0297] (g) 루이스 산은 붕소를 포함한다. 루이스 산은 BF₃ 또는 BCl₃을 포함한다. 루이스 산은 BF₃-O(R⁵³)₂, BF₃-S(R⁵³)₂, BCl₃-O(R⁵³)₂ 또는 BCl₃-S(R⁵³)₂이고, 여기서 각각의 R⁵³은 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로시클릴, C₂-C₂₀ 치환된 헤테로시클릴, C₇-C₂₀ 아릴알킬 또는 C₇-C₂₀ 치환된 아릴알킬이고; 여기서 각각의 R⁵³의 각각의 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₈)알케닐, (C₂-C₈)알키닐 또는 아릴(C₁-C₈)알킬은 독립적으로 하나 이상의 할로젠으로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 상기 (C₁-C₈)알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O- 또는 -S(O)_n-으로 임의로 대체되거나; 또는 2개의 R⁵³은 이들 둘 다가 부착되어 있는 산소와 함께 3 내지 7원 헤테

로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 1개의 탄소 원자는 -O- 또는 -S(O)_n-으로 임의로 대체될 수 있다. 루이스 산은 BF₃-O(R⁵³)₂이고, R⁵³은 (C₁-C₈) 알킬이다. 루이스 산은 R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃을 포함하고, 여기서 R⁵⁷은 2개 이상의 할로젠으로 치환되고 (C₁-C₈)알킬 또는 치환된 (C₁-C₈)알킬이다. 루이스 산은 R⁵⁷S(O)₂OSi(CH₃)₃이고, R⁵⁷은 3개 이상의 불소로 치환된 (C₁-C₈)알킬이다. 루이스 산은 트리메틸실릴트리플레이트이다. 루이스 산은 전이 금속 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 티탄 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 TiCl₄를 포함한다. 루이스 산은 란타나이드 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 스칸듐 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 바나듐 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 주석 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 SnCl₄를 포함한다. 루이스 산은 아연 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 ZnCl₂를 포함한다. 루이스 산은 사마륨 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 니켈 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 구리 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 알루미늄 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 금 또는 그의 염을 포함한다. 루이스 산은 아연 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 인듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 스칸듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다. 루이스 산은 이트륨(III) 트리플루오로메탄술포네이트를 포함한다.

- [0298] 정의
- [0299] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 하기 용어 및 어구는 하기 의미를 갖는 것으로 의도된다:
- [0300] 본원에서 상표명이 사용될 경우, 출원인은 상표명 제품 및 상표명 제품의 활성 제약 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것을 의도한다.
- [0301] 여기서 사용되는 바와 같이, "본 발명의 화합물" 또는 "화학식 I의 화합물"은 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 의미한다. 유사하게, 단리가능한 중간체와 관련하여, 어구 "화학식 (번호)의 화합물"은 그 화학식의 화합물 및 제약상 허용되는 염을 의미한다.
- [0302] "알킬"은 노르말, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₈ 알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) 및 옥틸 (-CH₂)₇CH₃)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0303] "알콕시"는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 의미하고, 여기서 상기 정의된 바와 같은 알킬 기는 산소 원자를 통해 모 분자에 부착된다. 알콕시기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 알콕시) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적합한 알콕시기의 예는 메톡시 (-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시 (-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), t-부톡시 (-O-C(CH₃)₃ 또는 -OtBu) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0304] "할로알킬"은 알킬 기의 1개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 할로알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₂ 할로알킬) 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ 등을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

- [0305] "알케닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp^2 이중 결합을 갖는, 노르말, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_8 알케닐) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예는 에틸렌 또는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로펜테닐 ($-C_5H_7$) 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0306] "알키닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는, 노르말, 2급, 3급 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알키닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉 C_2-C_8 알킨) 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐 기의 예는 아세틸렌계 ($-C\equiv CH$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0307] "알킬렌"은 모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알킬렌기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적 알킬렌 라디칼은 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,1-에틸 ($-CH(CH_3)-$), 1,2-에틸 ($-CH_2CH_2-$), 1,1-프로필 ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-프로필 ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-프로필 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0308] "알케닐렌"은 모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알케닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적 알케닐렌 라디칼은 1,2-에틸렌 ($-CH=CH-$)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0309] "알키닐렌"은 모 알킨의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 불포화, 분지형 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, 알키닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은 아세틸렌 ($-C\equiv C-$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv C-$) 및 4-펜티닐 ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0310] "아미노"는 일반적으로 화학식 $-N(X)_2$ (여기서, "X"는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 등임)를 갖고 암모니아의 유도체라고 여겨질 수 있는 질소 라디칼을 지칭한다. 질소의 혼성화는 거의 sp^3 이다. 아미노의 비제한적인 유형은 $-NH_2$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{카르보시클릴})_2$, $-NH(\text{카르보시클릴})$, $-N(\text{헤테로시클릴})_2$, $-NH(\text{헤테로시클릴})$, $-N(\text{아릴})_2$, $-NH(\text{아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$, $-N(\text{카르보시클릴})(\text{헤테로시클릴})$, $-N(\text{아릴})(\text{헤테로아릴})$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로아릴})$ 등을 포함한다. 용어 "알킬아미노"는 1개 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다. 아미노 기의 비제한적인 예는 $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{페닐})$, $-N(\text{페닐})_2$, $-NH(\text{벤질})$, $-N(\text{벤질})_2$ 등을 포함한다. 치환된 알킬아미노는 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 치환된 알킬이 아미노 질소 원자에 부착되는, 상기 정의된 바와 같은 알킬아미노 기를 지칭한다. 치환된 알킬아미노의 비제한적 예는 $-NH(\text{알킬렌}-C(O)-OH)$, $-NH(\text{알킬렌}-C(O)-O\text{-알킬})$, $-N(\text{알킬렌}-C(O)-OH)_2$, $-N(\text{알킬렌}-C(O)-O\text{-알킬})_2$ 등을 포함한다.
- [0311] "아릴"은 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적인 아릴 기는 벤젠 (예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0312] "아릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜일에탄-1-일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 아릴알킬 기는 7 내

지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 잔기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0313] "아릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp^2 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알케닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알케닐의 아릴 부분은 예를 들어 본원에 개시된 임의의 아릴 기를 포함할 수 있고, 아릴알케닐의 알케닐 부분은 예를 들어 본원에 개시된 임의의 알케닐 기를 포함할 수 있다. 아릴알케닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알케닐 잔기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0314] "아릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알키닐 라디칼을 지칭한다. 아릴알키닐의 아릴 부분은 예를 들어 본원에 개시된 임의의 아릴 기를 포함할 수 있고, 아릴알키닐의 알키닐 부분은 예를 들어 본원에 개시된 임의의 알키닐 기를 포함할 수 있다. 아릴알키닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알키닐 잔기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고 아릴 잔기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

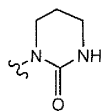
[0315] 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴 등과 관련된 용어 "치환된", 예를 들어 "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로시클릴" 및 "치환된 카르보시클릴"은 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기로 대체된 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로시클릴, 카르보시클릴을 각각 의미한다. 전형적인 치환기는 $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^{b2}$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX^3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$ (여기서, 각각의 X는 독립적으로 할로젠: F, Cl, Br, 또는 I이고; 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 보호기 또는 전구약물 잔기임을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기는 또한 유사하게 대체될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치환된"이 치환 가능한 2개 이상의 잔기를 갖는 아릴알킬과 같은 기와 함께 사용되는 경우, 치환기는 아릴 잔기, 알킬 잔기 또는 둘 다에 부착될 수 있다.

[0316] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 생물학적인 시스템에 투여될 때, 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매된 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사성 화학 반응(들)의 결과로서 약물 물질, 즉 활성 성분을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 따라서 전구약물은 치료학적으로 활성인 화합물의 공유결합적으로 개질된 유사체 또는 잠재적 형태이다.

[0317] 당업자는 화학식 I 내지 III의 화합물의 치환기 및 다른 잔기가 허용되는 안정적인 제약 조성물로 제제화될 수 있는 제약상 유용한 화합물을 제공하는데 충분히 안정적인 화합물을 제공하기 위해 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화학식 I 내지 III의 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 여겨진다.

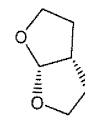
[0318] "헤테로알킬"은 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자, 예컨대 O, N 또는 S로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 모 분자에 부착된 알킬 기의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된 경우, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 알콕시 기 (예를 들어, $-OCH_3$ 등), 아민 (예를 들어, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등) 또는 티오알킬 기 (예를 들어, $-SCH_3$)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬 기의 비-말단 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된 경우, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬 아민 (예를 들어, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등) 또는 티오알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 대체된 경우, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 히드록시알킬 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬 기 (예를 들어, $-CH_2NH_2$) 또는 알킬 티올기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 헤테로알킬 기는 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. C_1-C_6 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로알킬 기를 의미한다.

[0319] 본원에 사용된 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 문헌 [Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 제1, 3, 4, 6, 7, 및 9장; [The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)], 특히 제13, 14, 16, 19 및 28권; 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다. 본 발명의 한 구체적인 실시양태에서 "헤테로사이클"은 하나 이상의 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의) 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어 O, N 또는 S)로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 "카르보사이클"을 포함한다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 포화 고리, 부분 불포화 고리 및 방향족 고리 (즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로시클릴은 카르보닐 기를 비롯한 본원에 개시된 임의의 치환기로 치환된 헤테로시클릭 고리를 포함한다.



다. 카르보닐 치환된 헤테로시클릴의 비제한적인 예는 이다.

[0320] 헤테로사이클의 예는 예로서 및 비제한적으로 피리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황 산화 테트라히드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-이미다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트



리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤즈사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라히드로푸라닐: 을 포함한다.

[0321] 예로서 및 비제한적으로 헤테로사이클에 결합하는 탄소는 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6번 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6번 위치, 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6번 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6번 위치, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오프란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4 또는 5번 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4 또는 5번 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 3, 4 또는 5번 위치, 아지리딘의 2 또는 3번 위치, 아제티딘의 2, 3 또는 4번 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치, 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴이 포함된다.

[0322] 예로서 및 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4 및 카르바졸 또는 β-카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 보다 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클에는 1-아지리디닐, 1-아제테디, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐이 포함된다.

[0323] "헤테로시클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알킬렌-잔기)을 지칭한다. 전형적인 헤테로시클릴 알킬 기에는 헤테로시클릴-CH₂-, 2-(헤테로시클릴)에탄-1-일 등이 포함되나 이로 제한되는 것은 아니고, 여기서 "헤테로시클릴" 부분은 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 비롯하여 상기 기재된 임의의 헤테로시클릴 기를 포함한다. 당업자는 또한 생성되는 기가 화학적으로 안정한 한, 헤테로시클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알킬의 알킬 부분에 부착될 수 있

음을 이해할 것이다. 헤테로시클릴 알킬 기는 3 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어 아릴알킬 기의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 잔기는 2 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다. 헤테로시클릴알킬의 예에는 예로서 및 비제한적으로 5-원 황, 산소 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에탄-1-일, 이미다졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸 등, 6-원 황, 산소 및/또는 질소 함유 헤테로사이클, 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질 메틸, 피리미딜메틸, 피라지닐메틸 등이 포함된다.

[0324] "헤테로시클릴알케닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp^2 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알케닐 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알케닐렌-잔기)을 지칭한다. 헤테로시클릴 알케닐 기의 헤테로시클릴 부분은 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 비롯한 본원에 기재된 임의의 헤테로시클릴 기를 포함하고, 헤테로시클릴 알케닐 기의 알케닐 부분은 본원에 기재된 임의의 알케닐 기를 포함한다. 당업자는 또한 생성되는 기가 화학적으로 안정한 한, 헤테로시클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알케닐의 알케닐 부분에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 헤테로시클릴 알케닐 기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어 헤테로시클릴 알케닐 기의 알케닐 부분은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 잔기는 2 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0325] "헤테로시클릴알키닐"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자, 그러나 또한 sp 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알키닐 라디칼 (즉, 헤테로시클릴-알키닐렌-잔기)을 지칭한다. 헤테로시클릴 알키닐 기의 헤테로시클릴 부분은 문헌 [Principles of Modern Heterocyclic Chemistry]에 기재된 것을 비롯한 본원에 기재된 임의의 헤테로시클릴 기를 포함하고, 헤테로시클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 본원에 기재된 임의의 알키닐 기를 포함한다. 당업자는 또한 생성되는 기가 화학적으로 안정하는 한, 헤테로시클릴 기가 탄소-탄소 결합 또는 탄소-헤테로원자 결합에 의해 헤테로시클릴 알키닐의 알키닐 부분에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 헤테로시클릴 알키닐 기는 4 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들어 헤테로시클릴 알키닐 기의 알키닐 부분은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릴 잔기는 2 내지 14개의 탄소 원자를 포함한다.

[0326] "헤테로아릴"은 고리에서 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 방향족 헤테로시클릴을 지칭한다. 방향족 고리에 포함될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예에는 산소, 황 및 질소가 포함된다. 헤테로아릴 고리의 비제한적인 예에는 "헤테로시클릴"의 정의에서 열거된 모든 방향족 고리, 예컨대 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퓨리닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 카르바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질 등이 포함된다.

[0327] "카르보사이클" 또는 "카르보시클릴"은 포화 (즉, 시클로알킬), 부분 불포화 (예를 들어, 시클로알케닐, 시클로알카디에닐 등) 또는 모노시클로서 3 내지 7개의 탄소 원자, 비시클로서 7 내지 12개의 탄소 원자 및 폴리시클로서 최대 약 20개의 탄소 원자를 갖는 방향족 고리를 지칭한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3에서 7개의 고리 원자, 보다 더 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은 예를 들어 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열되는 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 9 또는 10개의 고리 원자, 또는 스피로-융합 고리를 갖는다. 모노시클릭 카르보사이클의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐 및 페닐을 포함한다. 비시클로 카르보사이클의 비제한적 예는 나프틸, 테트라히드로나프탈렌 및 데칼린을 포함한다.

[0328] "카르보시클릴알킬"은 탄소 원자에 부착된 수소 원자 중 하나가 본원에 기재된 바와 같은 카르보시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적이지만 비-제한적인 카르보시클릴알킬 기의 예는 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸을 포함한다.

[0329] "아릴헤테로알킬"은 (탄소 원자 또는 헤테로원자에 또한 부착될 수 있는) 수소 원자가 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로알킬을 지칭한다. 생성된 아릴헤테로알킬 기가 화학적으로 안정적 잔기를 제공하는 한, 아릴 기는 헤테로알킬 기의 탄소 원자 또는 헤테로알킬 기의 헤테로원자에 결합될 수 있다. 예를 들어, 아릴헤테로알킬 기는 화학식 -알킬렌-O-아릴, -알킬렌-O-알킬렌-아릴, -알킬렌-NH-아릴, -알킬렌-NH-알킬렌-아릴, -알킬렌-S-아릴, -알킬렌-S-알킬렌-아릴 등을 가질 수 있다. 또한, 상기 화학식에서 임의의 알킬렌 잔기는 본원에 정의 또는 예시된 임의의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

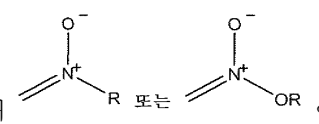
[0330] 본원에 정의된 "헤테로아릴알킬"은 수소 원자가 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로아릴 알킬의 비제한적인 예에는 -CH₂-피리디닐, -CH₂-피롤릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-인돌릴, -CH₂-이소인돌릴, -CH₂-퓨리닐, -CH₂-푸라닐, -CH₂-티에닐, -CH₂-벤조푸라닐, -CH₂-벤조티오페닐, -CH₂-카르바졸릴, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-이속사졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-이소티아졸릴, -CH₂-퀴놀릴, -CH₂-이소퀴놀릴, -CH₂-피리다질, -CH₂-피리미딜, -CH₂-피라질, -CH(CH₃)-피리디닐, -CH(CH₃)-피롤릴, -CH(CH₃)-옥사졸릴, -CH(CH₃)-인돌릴, -CH(CH₃)-이소인돌릴, -CH(CH₃)-퓨리닐, -CH(CH₃)-푸라닐, -CH(CH₃)-티에닐, -CH(CH₃)-벤조푸라닐, -CH(CH₃)-벤조티오페닐, -CH(CH₃)-카르바졸릴, -CH(CH₃)-이미다졸릴, -CH(CH₃)-티아졸릴, -CH(CH₃)-이속사졸릴, -CH(CH₃)-피라졸릴, -CH(CH₃)-이소티아졸릴, -CH(CH₃)-퀴놀릴, -CH(CH₃)-이소퀴놀릴, -CH(CH₃)-피리다질, -CH(CH₃)-피리미딜, -CH(CH₃)-피라질 등이 포함된다.

[0331] 화학식 I 내지 III의 화합물의 특정 잔기 (예를 들어, 임의로 치환된 아릴 기)와 관련하여 용어 "임의로 치환된"은 모든 치환기가 수소인 잔기 또는 잔기 중 수소의 하나 이상이 치환기, 예컨대 "치환된"의 정의 하에 열거된 치환기에 의해 대체될 수 있는 잔기와 관련된다.

[0332] 화학식 I 내지 III의 화합물의 특정 잔기와 관련하여 용어 "임의로 대체된" (예를 들어, 상기 (C₁-C₈)알킬의 탄소 원자가 -O-, -S-, 또는 -NR^a-에 의해 임의로 대체될 수 있음)은 (C₁-C₈)알킬의 메틸렌 기 중 하나 이상이 0, 1, 2개 이상의 특정 기 (예를 들어, -O-, -S-, 또는 -NR^a-)에 의해 대체될 수 있다는 것을 의미한다.

[0333] 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 잔기와 관련하여 용어 "비-말단 탄소 원자(들)"은 잔기의 첫번째 탄소 원자와 잔기의 마지막 탄소 원자 사이에 있는 잔기 중 탄소 원자를 지칭한다. 따라서, 예로서 및 비제한적으로 알킬 잔기 -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ 또는 알킬렌 잔기 -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂-에서, C^{*} 원자가 비-말단 탄소 원자로 간주될 수 있다.

[0334] 특정 Y 및 Y¹ 대안은 산화질소, 예컨대 ⁺N(O)(R) 또는 ⁺N(O)(OR)이다. 여기서 보여지는 바와 같이 탄소 원자에

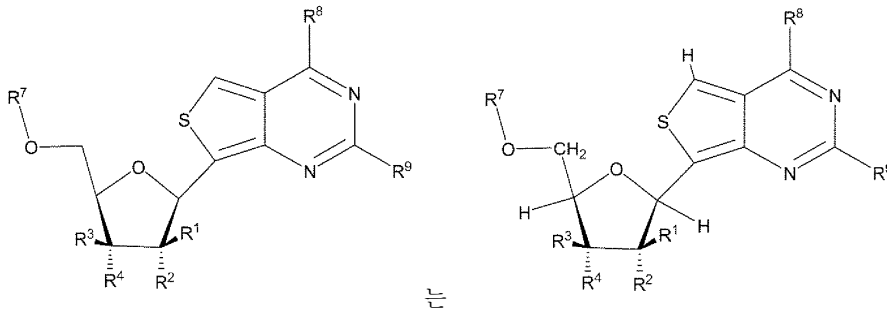


부착된 이러한 산화질소는, 또한 각각 전하 분리된 기, 예컨대 O^- \parallel N^+ -R 또는 O^- \parallel N^+ -OR 에 의해 나타내어 질 수 있고, 본 발명을 기재하기 위한 상기 언급된 내용과 동등한 것으로 의도된다.

[0335] "링커" 또는 "링크"는 공유 결합 또는 원자의 쇄를 포함하는 화학적 잔기를 의미한다. 링커는 알킬옥시의 반복 단위 (예를 들어, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노의 반복 단위 (예를 들어, 폴리에틸렌아미노, 제파민(Jeffamine)TM); 및 숙시네이트, 숙신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트, 및 카프로아미드를 비롯한 이산 에스테르 및 아미드의 반복 단위를 포함한다.

[0336] "산소-연결된", "질소-연결된", "탄소-연결된", "황-연결된" 또는 "인-연결된"과 같은 용어는, 2개의 잔기 사이의 결합이 잔기 내 하나 초과인 원자 유형의 사용으로 형성되는 경우에 잔기들 사이에 형성된 결합이 명시된 원자를 통하여 형성된 것임을 의미한다. 예를 들어, 질소-연결된 아미노산은 아미노산의 산소 또는 탄소 원자 보다는 아미노산의 질소 원자를 통해 결합될 것이다.

[0337] 달리 기재되지 않는 한, 본 발명의 탄소 원자는 4가인 것으로 의도된다. 탄소 원자가 4가를 형성하기에 충분한 수의 가변기를 갖지 않는 몇몇 화학 구조 표현에서, 4가를 제공하기 위해 필요한 남아 있는 탄소 치환기는 수소인 것으로 추정해야 한다. 예를 들어,



[0338]

[0339]

"보호기"는 전체적으로 관능기의 특성 또는 화합물의 특성을 감추거나 변경하는 화합물의 잔기를 지칭한다. 보호기의 화학적 하위구조는 폭넓게 다양하다. 보호기의 한 기능은 모 약물 물질의 합성에서 중간체의 역할을 하는 것이다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호를 위한 전략은 당업계에 널리 공지되어 있다. 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc, New York, 1991)]를 참조하기 바란다. 보호기는 종종 특정 관능기의 반응도를 감추기 위해 사용되어 바람직한 화학 반응의 효율에 도움을 주고, 예를 들어 순서있고 계획된 방식으로 화학 결합을 만들고 파괴한다. 화합물의 관능기의 보호는 보호된 관능기의 반응도 이외에 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 친유성 (소수성) 및 공통 분석 도구로 측정할 수 있는 다른 특성을 변경한다. 화학적으로 보호된 중간체 자체는 생물학적으로 활성 또는 불활성일 수 있다.

[0340]

보호된 화합물은 또한 변경된, 일부 경우에서 최적화된 시험관내 및 생체내 특성, 예컨대 세포 막을 통한 통과 및 효소적 분해 또는 격리에 대한 내성을 나타낼 수 있다. 이 역할에서, 의도된 치료 효과를 갖는 보호된 화합물은 전구약물로서 언급될 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모 약물을 전구약물로 전환시켜, 그에 의해서 모 약물이 생체내 전구약물의 전환시 방출되도록 하는 것이다. 활성 전구약물이 모 약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 모 약물보다 더 큰 생체내 효능을 가질 수 있다. 보호기는 또한 화학적 중간체의 경우에 시험관내, 또는 전구약물의 경우에 생체내에서 제거된다. 화학적 중간체로서, 탈보호 후 수득된 생성물, 예를 들어 알콜이 생리학상 허용될 수 있는 지는 그다지 중요하지 않으나, 일반적으로 생성물이 약리적으로 무해한 경우가 보다 바람직하다.

[0341]

"전구약물 잔기"는 대사 동안, 전신적으로, 세포안에서, 가수분해, 효소적 절단 또는 몇몇 다른 과정에 의해 활성 억제 화합물로부터 분리된 불안정한 작용기를 의미한다 (문헌 [Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191]). 본 발명의 포스포네이트 전구약물 화합물과 효소적 활성화 메카니즘이 가능한 효소는 아미다제, 에스테라제, 미생물 효소, 포스포리파제, 콜린에스테라제 및 포스파제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 전구약물 잔기는 약물 전달, 생체이용률 및 효능을 최적화하기 위해 용해도, 흡수 및 친유성을 개선하는데 도움이 될 수 있다.

[0342]

전구약물 잔기는 활성 대사물 또는 약물 자체를 포함할 수 있다.

[0343]

예시적 전구약물 잔기는 가수분해 반응에 민감하거나 불안정한 아실옥시메틸 에스테르 $-CH_2OC(=O)R^{30}$ 및 아실옥시메틸 카르보네이트 $-CH_2OC(=O)OR^{30}$ 을 포함하며, 여기서 R^{30} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_6-C_{20} 아릴 또는 C_6-C_{20} 치환된 아릴이다. 아실옥시알킬 에스테르는 문헌 [Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324]; 또한 미국 특허 번호 4816570, 4968788, 5663159 및 5792756에 의해 카르복실산을 위한 전구약물 전략으로서 사용되고 이어서 포스페이트 및 포스포네이트에 적용되었다. 본 발명의 특정 화합물에서, 전구약물 잔기는 포스페이트 기의 일부이다. 아실옥시알킬 에스테르는 세포 막을 가로질러 인산을 전달시키고 경구 생체이용률을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 아실옥시알킬 에스테르의 가까운 변이체, 알콕시카본일옥시알킬 에스테르 (카르보네이트)는 또한 본 발명의 조합물의 화합물에서 전구약물 잔기로서 경구 생체이용률을 개선할 수 있다. 예시적 아실옥시메틸 에스테르는 피발로일옥시메톡시, (POM) $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$ 이다. 예시적 아실옥시메틸 카르보네이트 전구약물 잔기는 피발로일옥시메틸카르보네이트 (POC) $-CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$ 이다.

[0344]

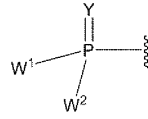
포스페이트 기는 포스페이트 전구약물 잔기일 수 있다. 전구약물 잔기는 가수분해에 민감할 수 있으며, 예컨대 피발로일옥시메틸 카르보네이트 (POC) 또는 POM 기를 포함하는 것일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 선택적으로, 전구약물 잔기는 효소적 힘이 가해진 절단에 민감할 수 있으며, 예컨대 락테이트 에스테르 또는 포스포나

미데이트-에스테르 기일 수 있다.

- [0345] 인 기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생체이용률을 개선한다고 공지되어 있다 (문헌 [DeLambert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498]). 포스페이트에 대한 오르토 위치에 카르복실산 에스테르를 함유하는 페닐 에스테르가 또한 기재되어 있다 (문헌 [Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115]). 벤질 에스테르는 모 포스포산을 생성한다고 공지된다. 일부 경우에서, 오르토- 또는 파라-위치에 있는 치환기는 가수분해를 가속할 수 있다. 아실화 페놀 또는 알킬화 페놀을 갖는 벤질 유사체는 효소, 예를 들어 에스테라제, 옥시다제 등의 작용을 통하여 페놀계 화합물을 생성할 수 있으며, 이는 결국 벤질계 C-O 결합을 절단하여 인산 및 퀴논 메티드 중간체를 생성한다. 전구약물의 이 부류의 예는 문헌 [Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345]; 브룩(Brook) 등의 WO 91/19721에 기재되어 있다. 여전히 다른 벤질계 전구약물은 벤질계 메틸렌에 부착된 카르복실산 에스테르-함유기를 함유하는 것으로 기술되어 있다 (글래저(Glazier) 등의 WO 91/19721)). 티오-함유 전구약물은 포스포네이트 약물의 세포내 전달에 유용하다고 공지되어 있다. 이러한 프로에스테르는 티올기가 아실기와 에스테르화되거나 또 다른 티올기와 조합되어 디설피드를 형성하는 에틸티오기를 함유한다. 디설피드의 탈에스테르화 또는 환원은 후속적으로 인산 및 에피설피드로 나누어지는 유리 티오 중간체를 생성한다 (문헌 [Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958]). 시클릭 포스포네이트 에스테르는 또한 인-함유 화합물의 전구약물로서 기재되어 있다 (에리온(Erion) 등의 미국 특허 번호 6312662).
- [0346] 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 범주 내의 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물, 호변이성질체, 다형체, 유사다형체, 및 그의 제약상 허용되는 염이 본 발명에 포함됨을 유념해야 한다. 이러한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 모든 혼합물이 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0347] 화학식 I 내지 III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 다양한 다형체 또는 유사다형체로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 결정질 다형성은 상이한 결정 구조가 존재하도록 하는 결정질 화합물의 능력을 의미한다. 결정질 다형성은 결정 패킹의 차이 (패킹 다형성) 또는 동일 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹의 차이 (배와 다형성)로부터 유래할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 결정질 유사다형성은 화합물의 수화물 또는 용매화물이 상이한 결정 구조로 존재하는 능력을 의미한다. 본 발명의 유사다형체는 결정 패킹의 차이로 인해 (패킹 유사다형성) 또는 동일한 분자의 상이한 이형태체 사이의 패킹의 차이로 인해 (배위 유사다형성) 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I 내지 III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 다형체 및 유사다형체를 포함한다.
- [0348] 화학식 I 내지 III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 무정형 고체는 고체에서 원자의 위치의 긴 영역의 질서가 존재하지 않는 고체이다. 이 정의는 결정 크기가 2 나노미터 이하일 때 또한 적용된다. 용매를 비롯한 첨가제는 본 발명의 무정형 형태를 생성하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 화학식 I 내지 III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 모든 무정형 형태를 포함한다.
- [0349] 재귀 치환기
- [0350] 본 발명의 화합물을 구성하는 선택된 치환기는 재귀 정도로 존재한다. 이와 관련하여, "순환적 치환기"는 치환기가 그 자체로 또 다른 경우에 재이용될 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 재귀 특성 때문에 이론상으로 수많은 화합물이 임의의 주어진 실시양태로 존재할 수 있다. 예를 들어, R^x 는 R^y 치환기를 포함한다. R^y 는 R 일 수 있다. R 은 W^3 일 수 있다. W^3 은 W^4 일 수 있고 W^4 는 R 일 수 있거나 R^y 를 포함하는 치환기를 포함할 수 있다. 의화학계의 당업자는 이러한 치환기의 전체 수가 의도된 화합물의 바람직한 특성에 의해 합리적으로 제한되는 것을 이해한다. 이러한 특성은 예로서 및 비제한적으로, 물리적 특성, 예컨대 분자량, 용해도 또는 log P, 응용 특성, 예컨대 의도된 표적에 대한 활성, 및 실용 특성, 예컨대 합성의 용이성을 포함한다.
- [0351] 예로서 및 비제한적으로, W^3 및 R^y 는 특정 실시양태에서 순환적 치환기이다. 전형적으로, 각각의 순환적 치환기는 독립적으로 주어진 실시양태에서 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0회 나타날 수 있다. 보다 전형적으로, 각각의 순환적 치환기는 주어진 실시양태에서 독립적으로 10 회 이하로 나타날 수 있다. 보다 전형적으로, 주어진 실시양태에서 W^3 은 0 내지 8 회 나타날 것이고, R^y 는 0 내지 6 회 나타날 것이다. 보다 더 전형적으로, 주어진 실시양태에서 W^3 은 0 내지 6 회 나타날 것이고, R^y 는 0 내지 4 회 나타날 것이다.
- [0352] 순환적 치환기는 본 발명의 의도된 측면이다. 의화학계의 당업자는 이러한 치환기의 다기능성을 이해한다. 본

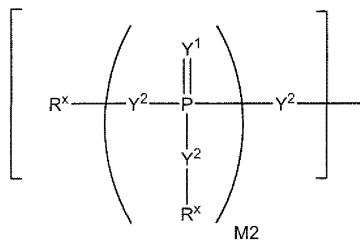
발명의 한 실시양태에서 순환적 치환기가 존재하는 정도에 대해, 전체 수는 상기에 설명된 바와 같이 결정될 것이다.

[0353] 양과 관련해서 사용되는 "약"이라는 수식어는 언급된 값을 포함하며 문맥에 의해 명시된 의미를 갖는다 (예를 들어, 특정 양의 측정과 연관된 오차를 포함한다).



[0354] 화학식 I 내지 III의 화합물은 R⁷로서 전구약물 잔기 일 수 있는 포스페이트 기를 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 Y 또는 Y¹은 독립적으로 O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) 또는 N-NR₂일 수 있고; W¹ 및 W²는 함께 -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-이거나; 또는 W¹ 또는 W² 중 하나는 R³ 또는 R⁴와 함께 -Y³-이고 W¹ 또는 W² 중 다른 하나는 하기 화학식 Ia이거나; 또는 각각의 W¹ 및 W²는 독립적으로 화학식 Ia의 기이고:

[0355] <화학식 Ia>



[0356]

상기 식에서,

[0357]

[0358] 각각의 Y²는 독립적으로 결합, O, CR², NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) 또는 S(O)₂이고;

[0359]

[0360] 각각의 Y³은 독립적으로 O, S 또는 NR이고;

[0361]

[0362] M2는 0, 1 또는 2이고;

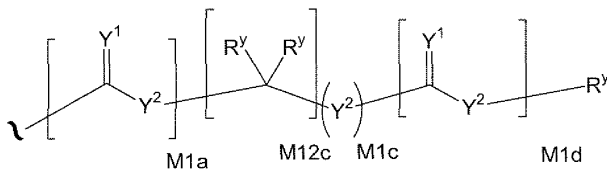
[0363]

[0364] 각각의 R^y는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, 또는 -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, 보호기 또는 W³이거나; 또는 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^y는 함께 3 내지 7개의 탄소 원자의 카르보시클릭 고리를 형성하고;

[0365]

[0366] 각각의 R^x는 독립적으로 R^y, 보호기 또는 하기 화학식이고:

[0367]



[0368]

상기 식에서,

[0369]

[0370] M1a, M1c 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0371]

[0372] M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

[0373]

[0374] 각각의 R은 H, 할로젠, (C₁-C₈) 알킬, (C₁-C₈) 치환된 알킬, (C₂-C₈) 알케닐, (C₂-C₈) 치환된 알케닐, (C₂-C₈) 알키닐, (C₂-C₈) 치환된 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₀ 치환된 아릴, C₂-C₂₀ 헤테로사이클, C₂-C₂₀ 치환된

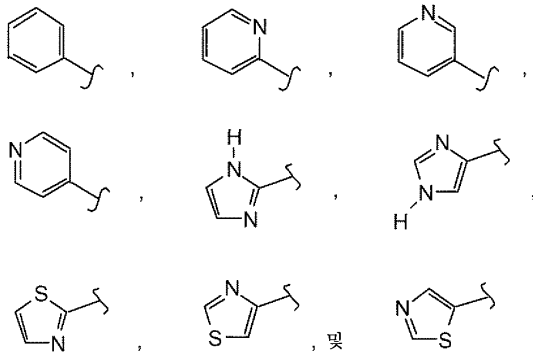
헤테로시클릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬 또는 보호기이고;

[0368] W^3 은 W^4 또는 W^5 이고; W^4 는 R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ 또는 $-SO_2W^5$ 이고; W^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클 이고, 여기서 W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^y 기로 치환된다.

[0369] W^5 카르보사이클 및 W^5 헤테로사이클은 독립적으로 0 내지 3개의 R^y 기로 치환될 수 있다. W^5 는 모노- 또는 비시클릭 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리일 수 있다. W^5 는 3 내지 10개의 고리 원자, 예를 들어, 3 내지 7개의 고리 원자를 가지고 있을 수 있다. W^5 고리는 3개의 고리 원자를 함하는 경우에 포화되고, 4개의 고리 원자를 함유하는 경우에 포화 또는 모노-불포화되고, 5개의 고리 원자를 함유하는 경우에 포화 또는 모노- 또는 디-불포화되고, 6개의 고리 원자를 함유하는 경우에 포화, 모노- 또는 디-불포화되거나 또는 방향족이다.

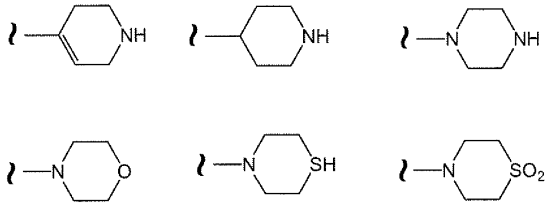
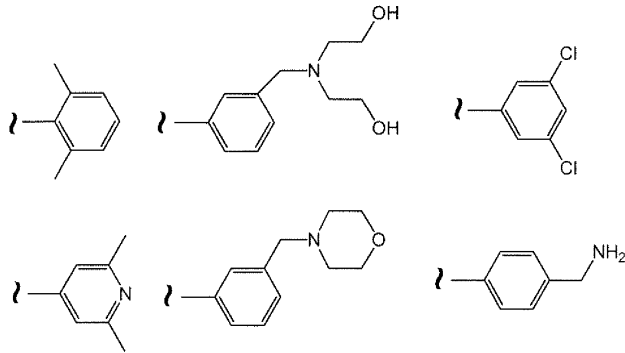
[0370] W^5 헤테로사이클은 3 내지 7개의 고리원 (2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)을 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리원 (4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)을 갖는 비사이클일 수 있다. W^5 헤테로시클릭 모노사이클은 3 내지 6개의 고리 원자 (2 내지 5개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자); 또는 5 또는 6개의 고리 원자 (3 내지 5개의 탄소 원자 및 N 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 갖는 비사이클일 수 있다. W^5 헤테로시클릭 비사이클은 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 7 내지 10개의 고리 원자 (6 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 갖거나; 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 9 내지 10개의 고리 원자 (8 내지 9개의 탄소 원자 및 N 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자)를 갖는다. W^5 헤테로사이클은 안정적 공유 결합에 의해 탄소, 질소, 황 또는 다른 원자를 통하여 Y²에 결합될 수 있다.

[0371] W^5 헤테로사이클은 예를 들어, 피리딜, 디히드로피리딜 이성질체, 피페리딘, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트리아지닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 디아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티오푸라닐, 티에닐 및 피롤릴을 포함한다. W^5 는 또한 하기 예를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

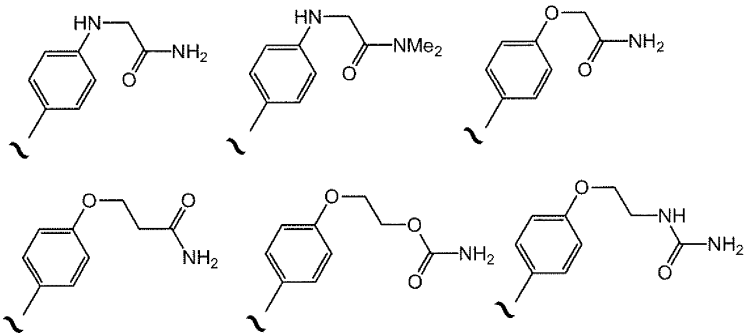


[0372]

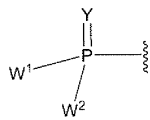
[0373] W^5 카르보사이클 및 헤테로사이클은 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 0 내지 3개의 R 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 치환된 W^5 카르보사이클은 다음을 포함한다:



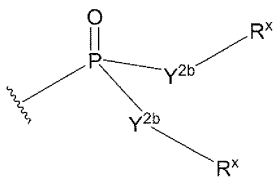
[0376] 치환된 페닐 카르보사이클의 예는 다음을 포함한다:



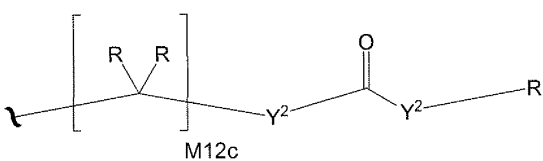
[0378] 화학식 I 내지 III 화합물의



의 실시양태는 하기 하위구조를 포함한다:

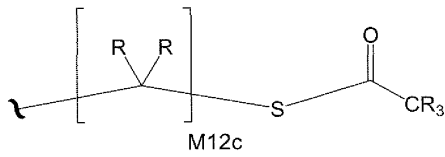


[0380] 상기 식에서, 각각의 Y^{2b} 는 독립적으로 O 또는 N(R)이다. 바람직한 실시양태에서, 각각의 Y^{2b} 는 O이고, 각각의 R^x 는 독립적으로 다음과 같다:



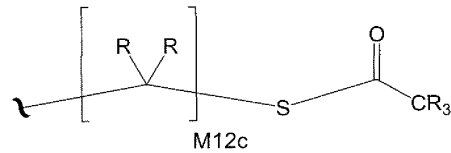
[0382] 상기 식에서, M12c는 1, 2 또는 3이고, 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 또는 S이다. 또 다른 바람직한

실시양태에서, 하나의 $Y^{2b}-R^x$ 는 $NH(R)$ 이고 다른 $Y^{2b}-R^x$ 는 $O-R^x$ 이고 여기서 R^x 가 다음과 같다:



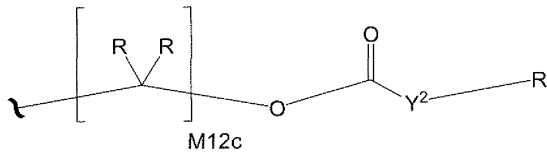
[0383]

상기 식에서, M12c는 2이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 각각의 Y^{2b} 는 O이고, 각각의 R^x 는 독립적으로 다음과 같다:



[0385]

상기 식에서, M12c는 2이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 각각의 Y^{2b} 는 O이고, 각각의 R^x 는 독립적으로 다음과 같다:



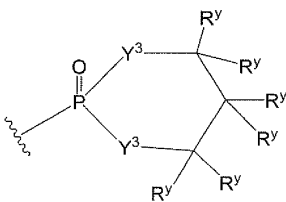
[0387]

상기 식에서, M12c는 1이고 Y^2 는 결합, O 또는 CR_2 이다.

[0388]

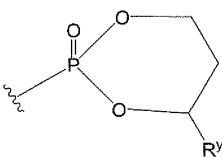
화학식 I 내지 III 화합물의  의 다른 실시양태는 하기 하위구조를 포함한다:

[0389]



[0390]

상기 식에서, 각각의 Y^3 은 독립적으로 O 또는 $N(R)$ 이다. 바람직한 실시양태에서, 각각의 Y^3 은 O이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서 하위구조는 다음과 같다:

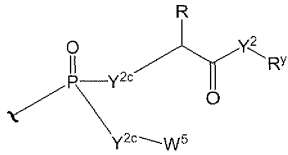


[0392]

상기 식에서, R^y 는 본원에 정의된 바와 같은 W^5 이다.

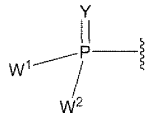
[0393]

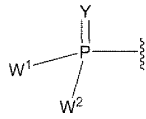
[0394] 화학식 I 내지 III의  의 또 다른 실시양태는 하기 하위구조를 포함한다:



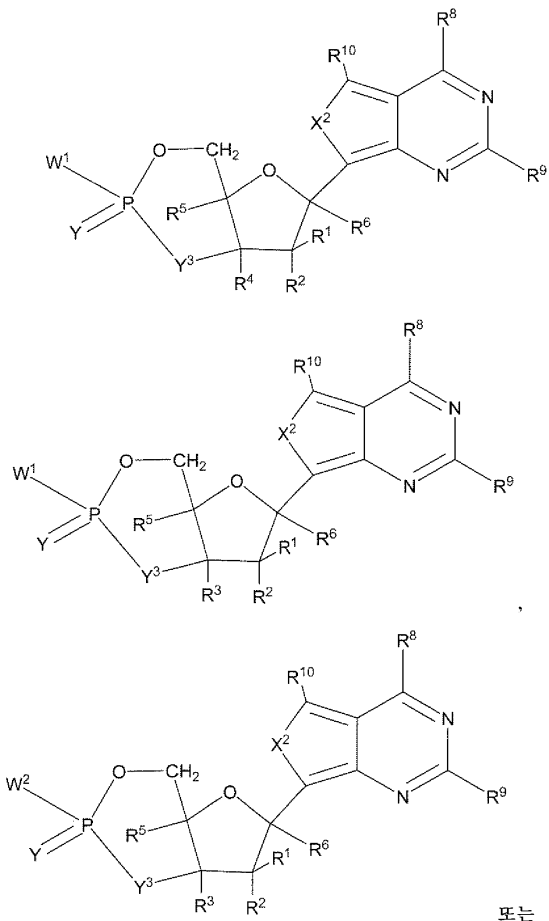
[0395]

[0396] 상기 식에서, 각각의 Y^{2c}는 독립적으로 O, N(R) 또는 S이다.

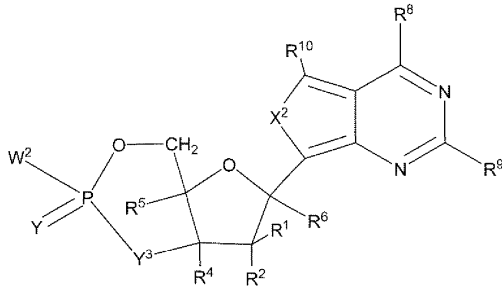


[0397] 화학식 I 내지 III 화합물의  의 또 다른 실시양태는 W¹ 또는 W² 중 하나가 R³ 또는 R⁴와 함께 -Y³- 이고 W¹ 또는 W² 중 다른 하나가 화학식 Ia인 하위구조를 포함한다. 이러한 실시양태는 다음으로부터 선택된 화학식 Ib의 화합물에 의해 나타내어진다:

[0398] <화학식 Ib>

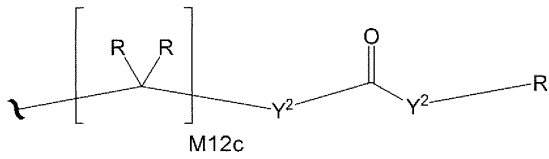


[0399]



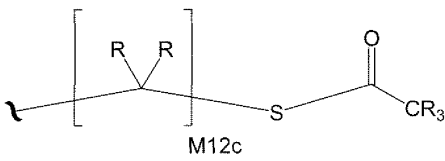
[0400]

[0401] 화학식 Ib의 바람직한 실시양태에서, 각각의 Y 및 Y³은 O이다. 화학식 Ib의 또 다른 바람직한 실시양태에서, W¹ 또는 W²는 Y^{2b}-R^x이고; 각각의 Y, Y³ 및 Y^{2b}는 O이고, R^x는 다음과 같다:



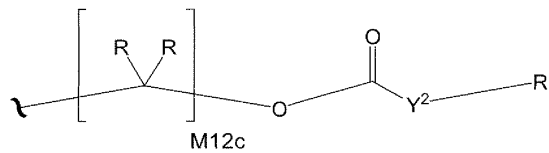
[0402]

[0403] 상기 식에서, M12c는 1, 2 또는 3이고, 각각의 Y²는 독립적으로 결합, O, CR₂ 또는 S이다. 화학식 Ib의 또 다른 바람직한 실시양태에서, W¹ 또는 W²는 Y^{2b}-R^x이고; 각각의 Y, Y³ 및 Y^{2b}는 O이고, R^x는 다음과 같다:



[0404]

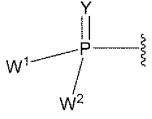
[0405] 상기 식에서, M12c는 2이다. 화학식 Ib의 또 다른 바람직한 실시양태에서, W¹ 또는 W²는 Y^{2b}-R^x이고; 각각의 Y, Y³ 및 Y^{2b}는 O이고, R^x는 다음과 같다:

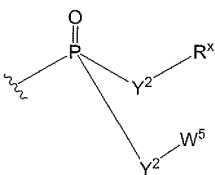


[0406]

[0407] 상기 식에서, M12c는 1이고 Y²는 결합, O 또는 CR₂이다.

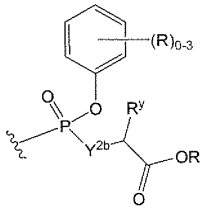
[0408]

화학식 I 내지 III 화합물의  의 또 다른 실시양태는 하기 하위구조를 포함한다:



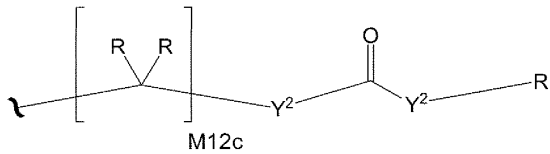
[0409]

[0410] 상기 식에서, W⁵는 카르보사이클, 예컨대 페닐 또는 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, 하위구조는 다음과 같다:



[0411]

[0412] 상기 식에서, Y^{2b} 는 O 또는 N(R)이고 페닐 카르보사이클은 0 내지 3개의 R 기로 치환된다. 하위구조의 또 다른 실시양태에서, R^x 는 다음과 같다:

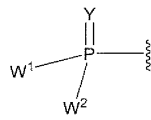


[0413]

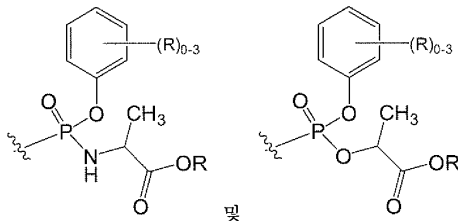
[0414] 상기 식에서, M12c는 1, 2 또는 3이고, 각각의 Y^2 는 독립적으로 결합, O, CR_2 또는 S이다.

[0415]

화학식 I 내지 III의



의 또 다른 실시양태는 하기 하위구조를 포함한다:

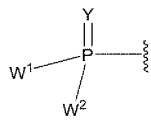


[0416]

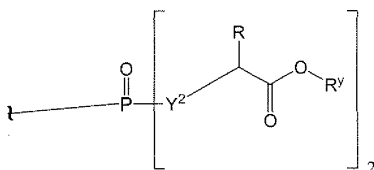
[0417] 아미노산 및 락테이트 잔기의 키랄 탄소는 R 또는 S 배위 또는 라세미 혼합물일 수 있다.

[0418]

화학식 I 내지 III의



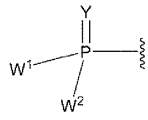
의 또 다른 실시양태는 하기 하위구조이다:



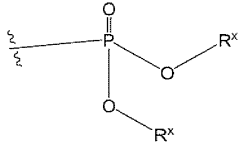
[0419]

[0420] 상기 식에서, 각각의 Y^2 는 독립적으로 -O- 또는 -NH-이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R^y 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R^y 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이고; R은 CH_3 이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R^y 는 (C_1-C_8) 알킬, (C_1-C_8) 치환된 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 치환된 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐 또는 (C_2-C_8) 치환된 알키닐이고; R은 CH_3 이고; 각각의 Y^2 는 -NH-이다. 바람직한 실시양태에서, W^1 및 W^2 는 독립적으로 질소-연결된, 자연 발생 아미노산 또는 자연 발생 아미노산 에스테르이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, W^1 및 W^2 는 독립

적으로 자연 발생 2-히드록시 카르복실산 또는 자연 발생 2-히드록시 카르복실산 에스테르이고, 여기서 산 또는 에스테르는 2-히드록시 기를 통하여 P에 연결된다.

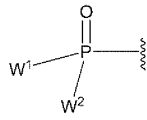


[0421] 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 의 또 다른 실시양태는 하기 하위구조이다:

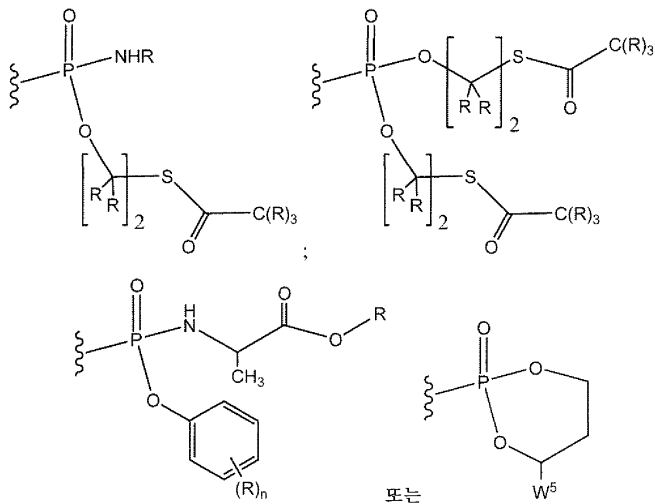


[0422]

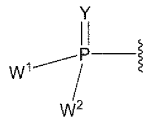
[0423] 한 바람직한 실시양태에서, 각각의 R^x는 독립적으로 (C₁-C₈) 알킬이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서 각각의 R^x는 독립적으로 C₆-C₂₀ 아릴 또는 C₆-C₂₀ 치환된 아릴이다.



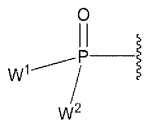
[0424] 바람직한 실시양태에서, 은 다음으로부터 선택된다:



[0425]



[0426] 화학식 I 내지 III의 의 또 다른 실시양태는 하기 하위구조이다:



[0427]

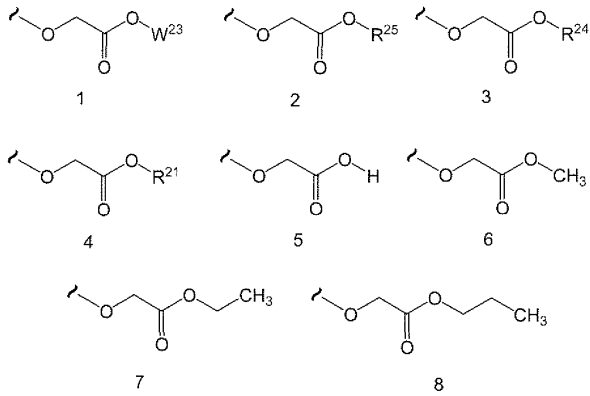
[0428] 상기 식에서, W¹ 및 W²는 독립적으로 하기 표 20.1 내지 20.37 및 표 30.1의 화학식 중 하나로부터 선택된다. 표 20.1 내지 20.37에 사용된 변수 (예를 들어, W²³, R²¹ 등)은 달리 나타내지 않는 한 단지 표 20.1 내지 20.37에 관련된다.

[0429] 표 20.1 내지 20.37에 사용된 변수는 하기 정의를 갖는다:

- [0430] 각각의 R^{21} 은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;
- [0431] 각각의 R^{22} 는 독립적으로 H, R^{21} , R^{23} 또는 R^{24} 이고, 여기서 각각의 R^{24} 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^{23} 으로 치환되고;
- [0432] 각각의 R^{23} 은 독립적으로 R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} 또는 R^{23d} 이고, 단 각각의 R^{23} 이 헤테로원자에 결합되는 경우에 R^{23} 은 R^{23c} 또는 R^{23d} 이고;
- [0433] 각각의 R^{23a} 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;
- [0434] 각각의 R^{23b} 는 독립적으로 Y^{21} 이고;
- [0435] 각각의 R^{23c} 는 독립적으로 $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, 또는 $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$ 이고;
- [0436] 각각의 R^{23d} 는 독립적으로 $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ 또는 $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$ 이고;
- [0437] 각각의 R^{2x} 는 독립적으로 H, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐, (C_2-C_8) 알키닐, 아릴, 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 R^{2x} 는 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리의 임의의 1개의 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 $-NR^{21}$ -로 임의로 대체될 수 있고; 여기서 각각의 상기 (C_1-C_8) 알킬의 1개 이상의 비-말단 탄소 원자는 -O-, -S- 또는 $-NR^{21}$ -로 임의로 대체될 수 있고;
- [0438] 각각의 R^{24} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_8) 알케닐 또는 (C_2-C_8) 알키닐이고;
- [0439] 각각의 R^{25} 는 독립적으로 R^{24} 이고, 여기서 각각의 R^{24} 는 0 내지 3개의 R^{23} 기로 치환되고;
- [0440] 각각의 R^{25a} 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬렌, (C_2-C_8) 알케닐렌 또는 (C_2-C_8) 알키닐렌이고, 상기 (C_1-C_8) 알킬렌, (C_2-C_8) 알케닐렌 또는 (C_2-C_8) 알키닐렌 중 임의의 하나는 0 내지 3개의 R^{23} 기로 치환되고;
- [0441] 각각의 W^{23} 은 독립적으로 W^{24} 또는 W^{25} 이고;
- [0442] 각각의 W^{24} 는 독립적으로 R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ 또는 $-SO_2W^{25}$ 이고;
- [0443] 각각의 W^{25} 는 독립적으로 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 W^{25} 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^{22} 기로 치환되고;
- [0444] 각각의 Y^{21} 은 독립적으로 O 또는 S이다.

[0445]

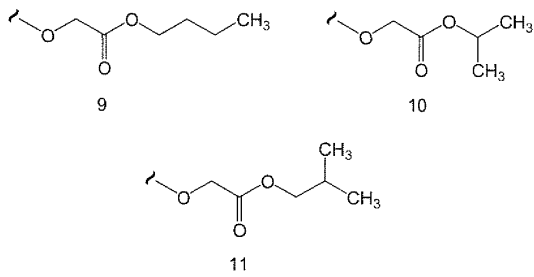
표 20.1



[0446]

[0447]

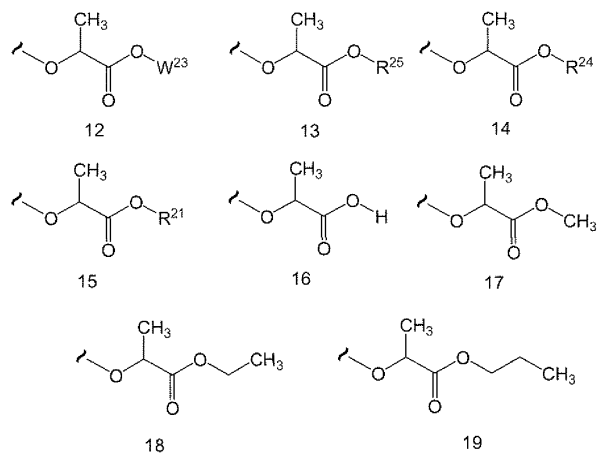
표 20.2



[0448]

[0449]

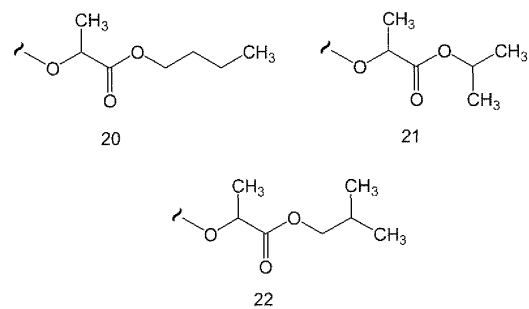
표 20.3



[0450]

[0451]

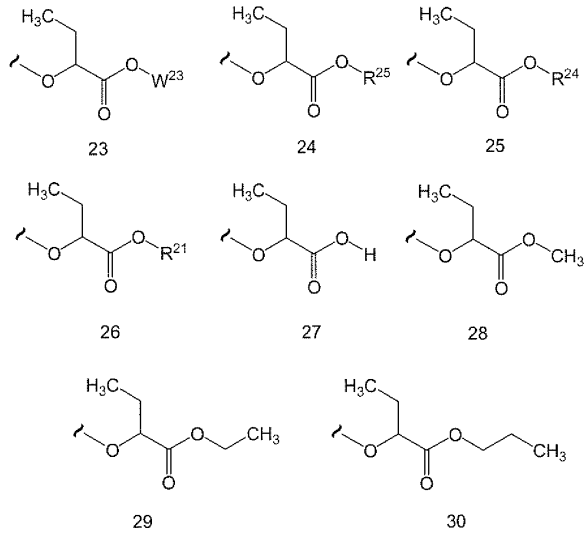
표 20.4



[0452]

[0453]

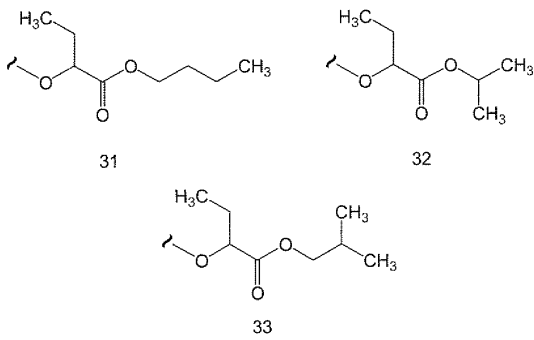
표 20.5



[0454]

[0455]

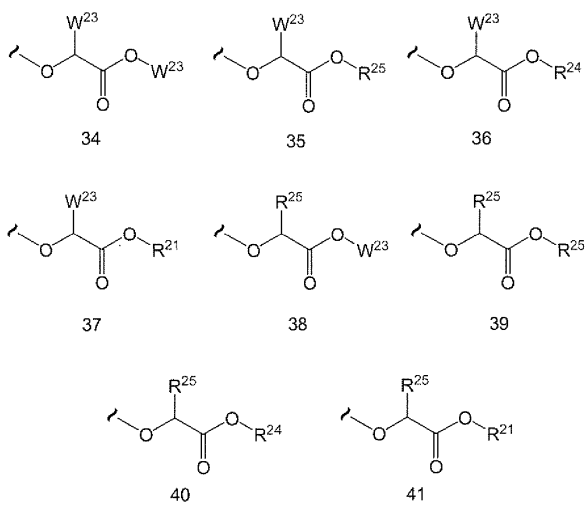
표 20.6



[0456]

[0457]

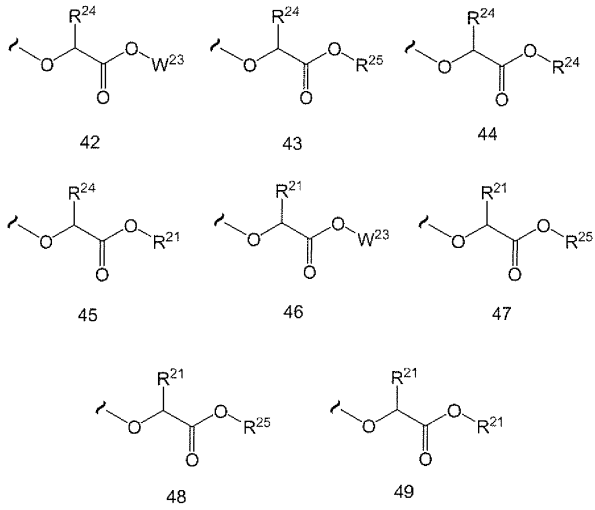
표 20.7



[0458]

[0459]

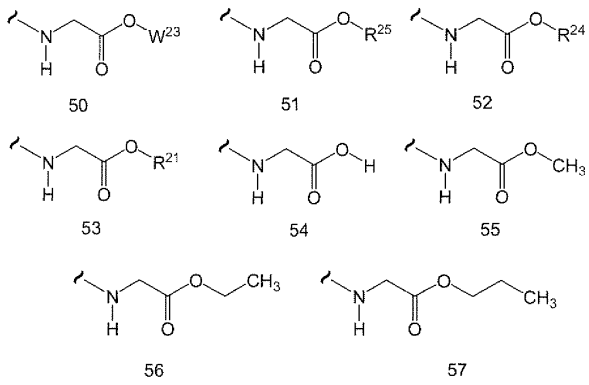
표 20.8



[0460]

[0461]

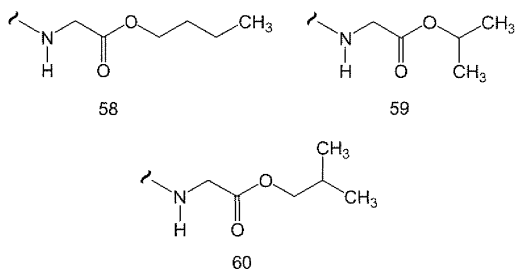
표 20.9



[0462]

[0463]

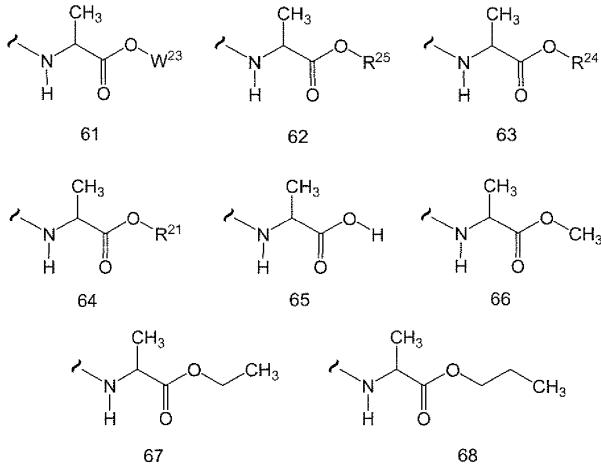
표 20.10



[0464]

[0465]

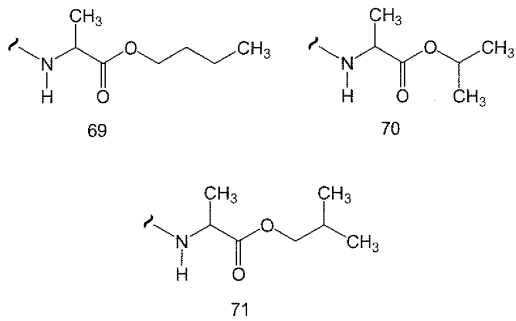
표 20.11



[0466]

[0467]

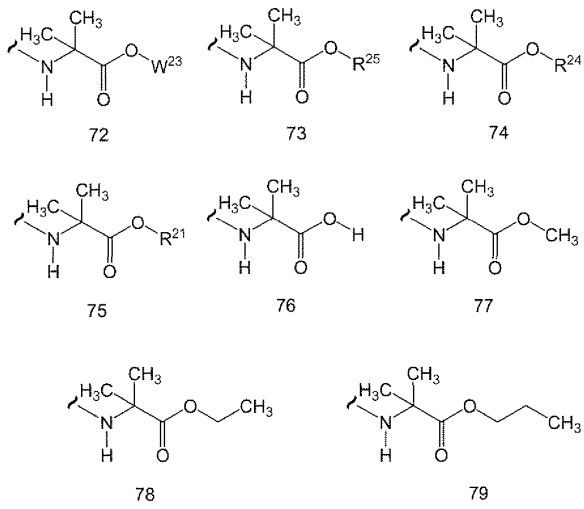
표 20.12



[0468]

[0469]

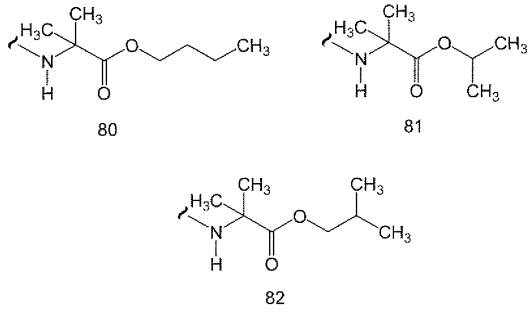
표 20.13



[0470]

[0471]

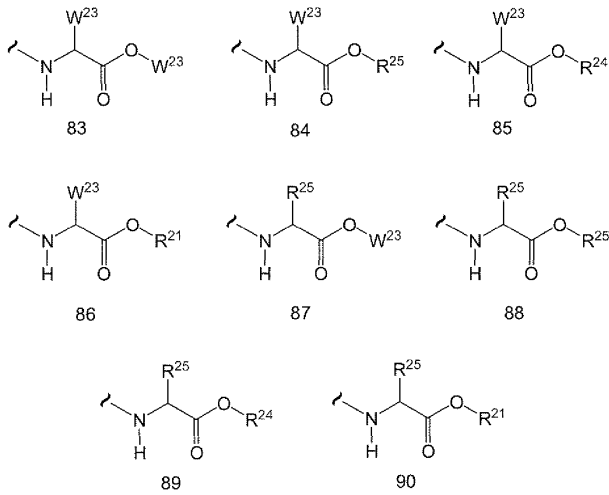
표 20.14



[0472]

[0473]

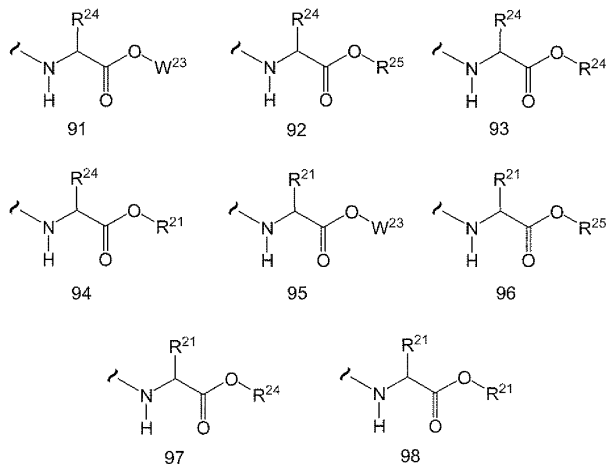
표 20.15



[0474]

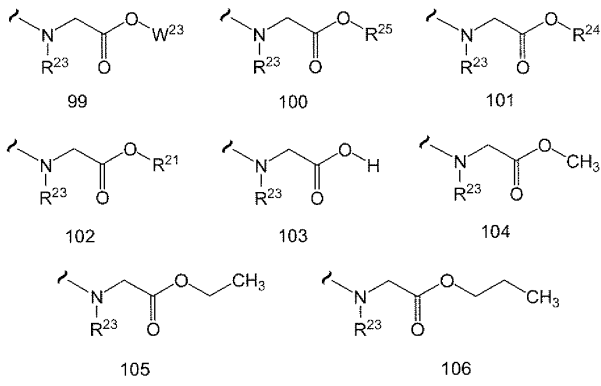
[0475]

표 20.16



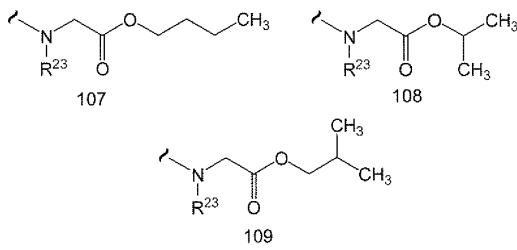
[0476]

[0477] 표 20.17



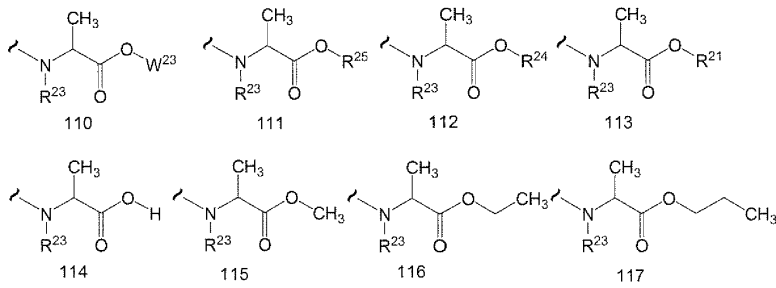
[0478]

[0479] 표 20.18



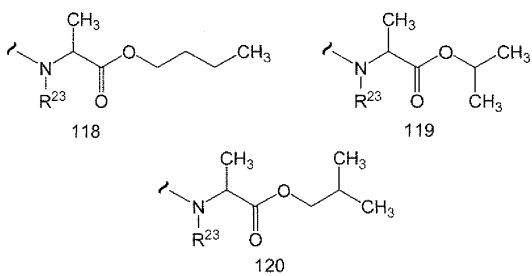
[0480]

[0481] 표 20.19



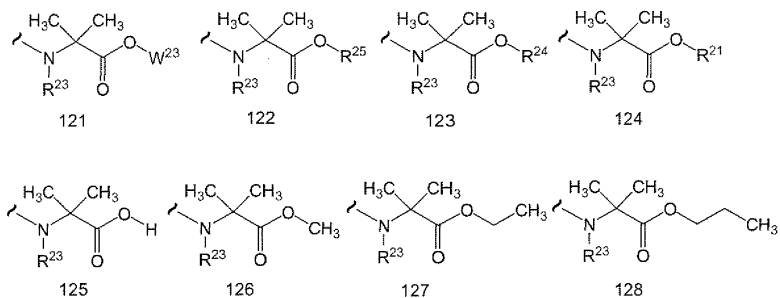
[0482]

[0483] 표 20.20



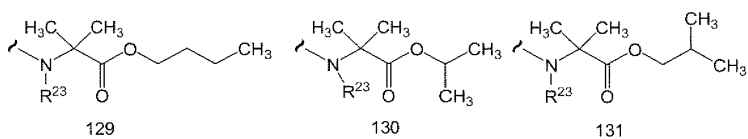
[0484]

[0485] 표 20.21



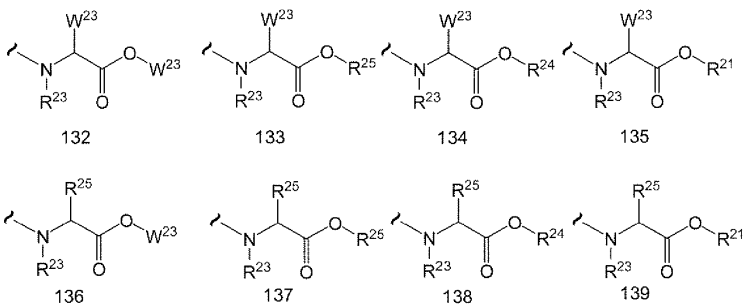
[0486]

[0487] 표 20.22



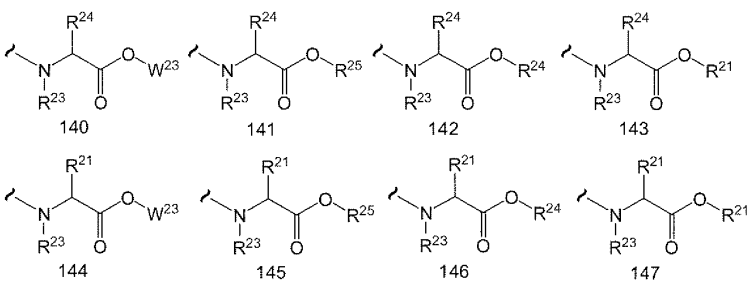
[0488]

[0489] 표 20.23



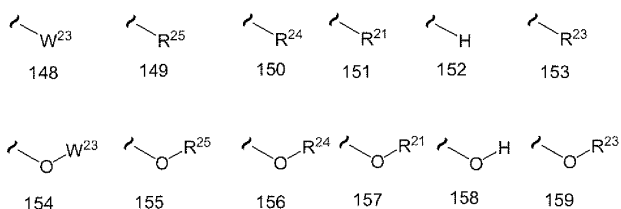
[0490]

[0491] 표 20.24



[0492]

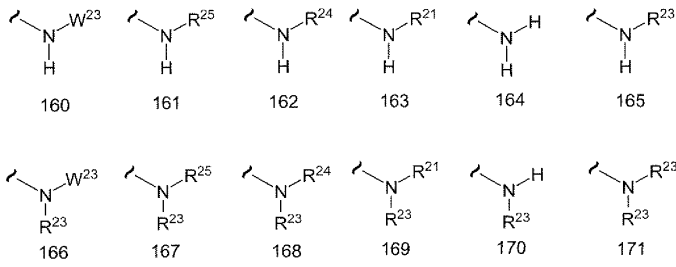
[0493] 표 20.25



[0494]

[0495]

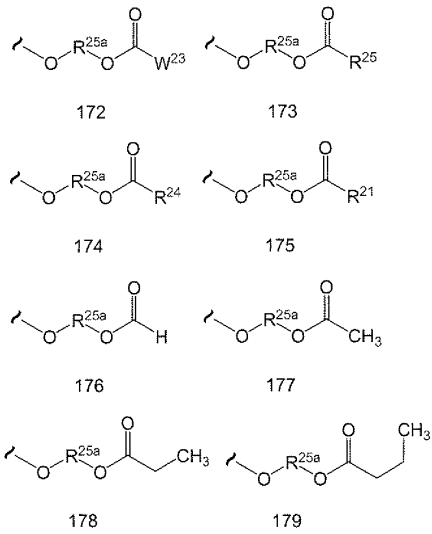
표 20.26



[0496]

[0497]

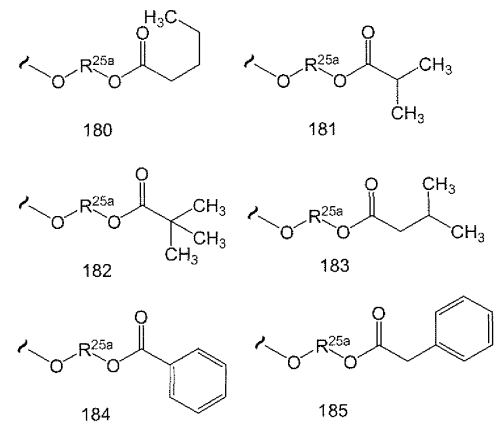
표 20.27



[0498]

[0499]

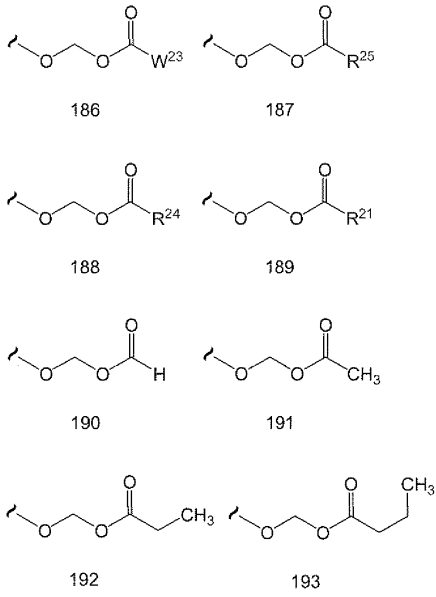
표 20.28



[0500]

[0501]

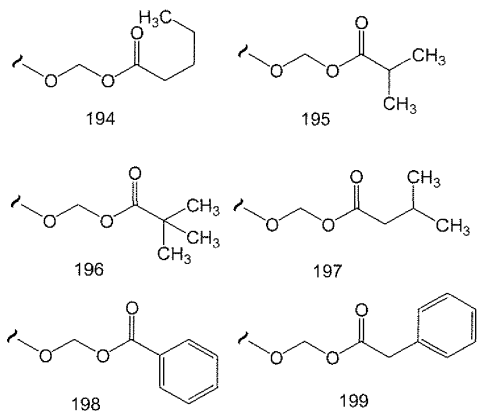
표 20.29



[0502]

[0503]

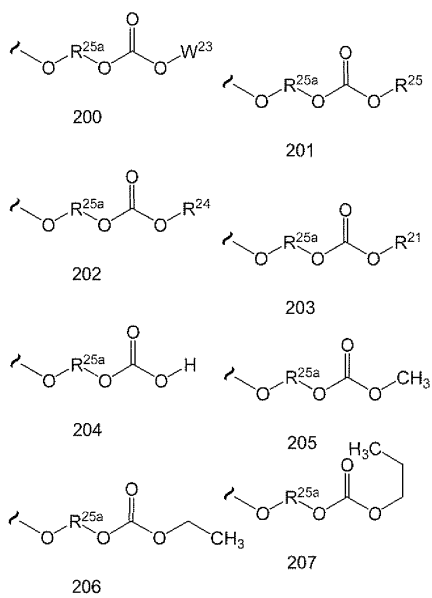
표 20.30



[0504]

[0505]

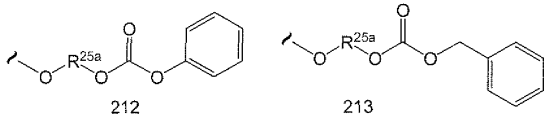
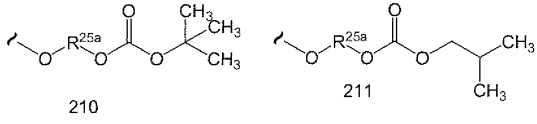
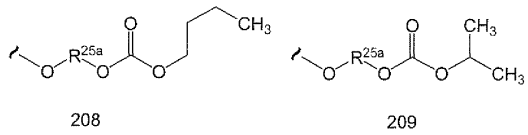
표 20.31



[0506]

[0507]

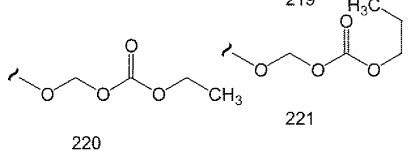
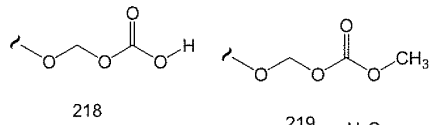
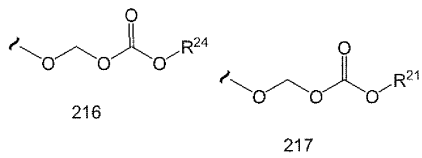
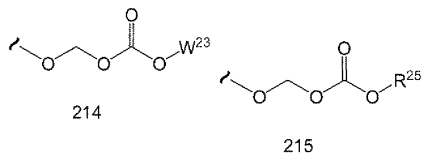
표 20.32



[0508]

[0509]

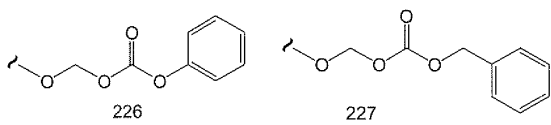
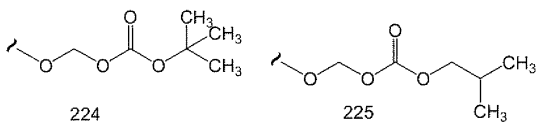
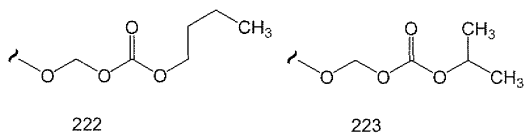
표 20.33



[0510]

[0511]

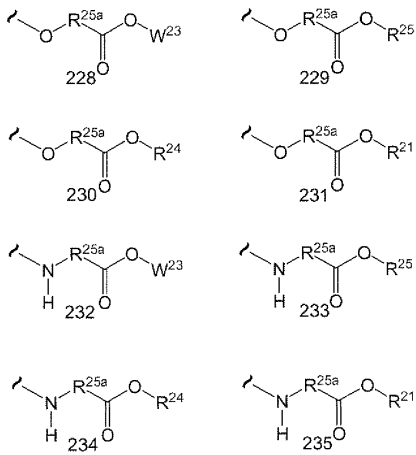
표 20.34



[0512]

[0513]

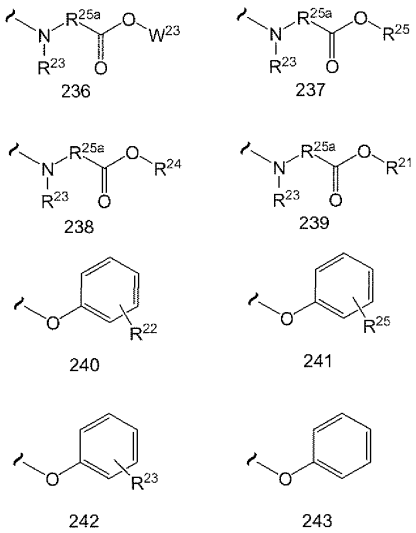
표 20.35



[0514]

[0515]

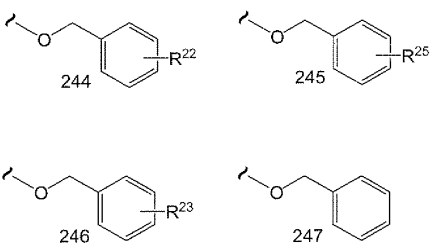
표 20.36



[0516]

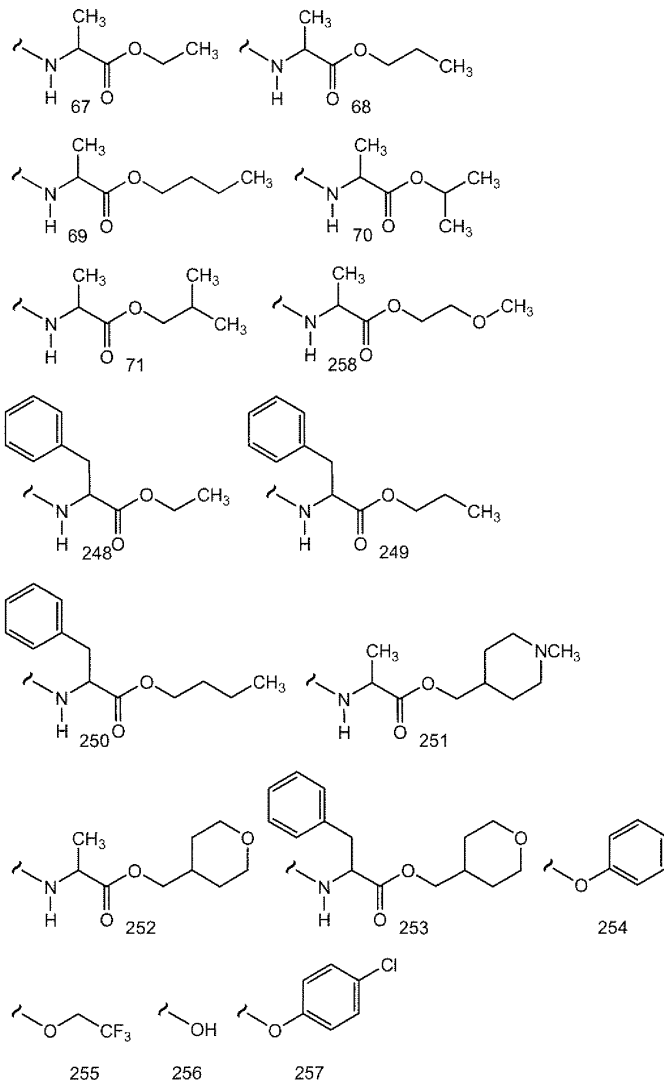
[0517]

표 20.37



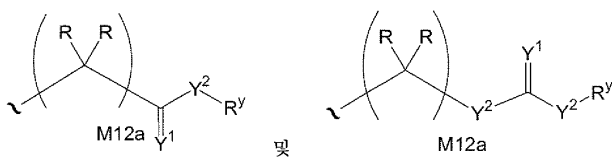
[0518]

[0519] 표 30.1



[0520]


[0521] R^x의 실시양태는 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 티오에스테르, 아마이드, 티오아미드 및 우레아 기를 포함한다:



[0522]

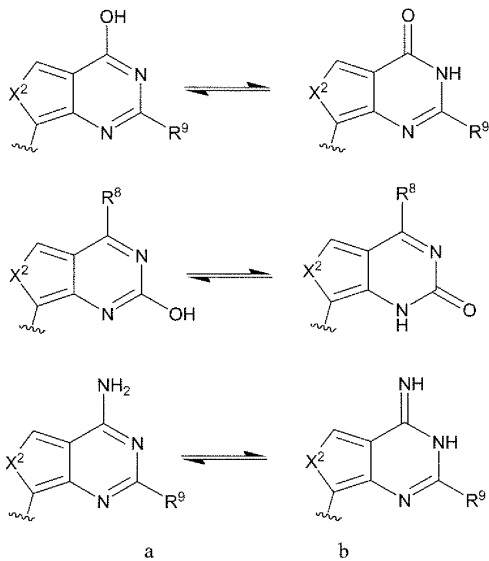
[0523] 본원에 기재된 본 발명의 화합물에 대한 임의의 언급은 그의 생리학적 허용되는 염에 대한 언급을 또한 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리학적 허용되는 염의 예는 적절한 염기, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 (예를 들어, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² 및 Mg⁺²), 암모늄 및 NR₄⁺ (여기서, R은 본원에 정의됨)으로부터 유래된 염을 포함한다. 질소 원자 또는 아미노 기의 생리학적 허용되는 염은 (a) 무기 산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로 형성된 산 부가염; (b) 유기 산, 예컨대, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 이세티온산, 락토비온산, 탄닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술폰살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 락트산, 에탄술폰산, 리신, 아르기닌, 글루탐산, 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신, 류신 등으로 형성된 염; 및 (c) 원소 음이온, 예를 들어 염소, 브롬 및 요오드로부터 형성된

염을 포함한다. 히드록시 기의 화합물의 생리학적 허용되는 염은 적합한 양이온, 예컨대 Na^+ 및 NR_4^+ 와 함께 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

- [0524] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 활성 성분의 염은 생리학적 허용될 것이고, 즉 그들은 생리학적 허용되는 산 또는 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 생리학적 허용되지 않는 산 또는 염기의 염이 또한 예를 들어 생리학적 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 사용될 수 있다. 생리학적 허용되는 산 또는 염기로부터 유래되든지 아니든지 간에 모든 염이 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0525] 최종적으로, 조성물은 여기서 본 발명의 화합물을 그의 비-이온화된 형태 뿐만 아니라 쯔비터이온 형태로, 및 수화물에서와 같이 화학량론적 양의 물과 조합하여 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- [0526] 화학식 I 내지 III에 의해 예시되는 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예를 들어 키랄 탄소 또는 인 원자를 가지고 있을 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 회전장애이성질체를 비롯한 모든 입체이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 임의의 또는 모든 비대칭 키랄 원자에 대해 풍부하거나 분할된 광학 이성질체를 포함한다. 즉, 화학식으로부터 분명한 키랄 중심이 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물 둘다, 뿐만 아니라 실질적으로 그의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 파트너가 없는 단리되거나 합성된 개별적 광학 이성질체가 모두 본 발명의 범주 내에 있다. 라세미 혼합물은 잘 알려진 기법, 예컨대, 예를 들어 광학 활성 부가물, 예를 들어 산 또는 염기로 형성되는 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 물질로 다시 전환시킴으로써 그의 개별적인, 실질적으로 광학적으로 순수한 이성질체로 분리된다. 대부분의 경우에, 바람직한 광학 이성질체는 바람직한 출발 물질의 적절한 입체이성질체를 시작으로, 입체특이적 반응에 의하여 합성된다.
- [0527] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 중첩되지 못하는 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩가능한 분자를 지칭한다.
- [0528] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간 내 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다.
- [0529] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 물리적 특성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성이 상이하다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고 분해능 분석 절차 하에 분리될 수 있다.
- [0530] "거울상이성질체"는 중첩불가능한 거울상인, 화합물의 2가지 입체이성질체를 지칭한다.
- [0531] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York]에 따른다. 많은 유기 화합물들은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 그의 키랄 중심(들) 주위의 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 해당 화합물에 의한 평면-편광된 빛의 회전에 대한 부호를 나타내는데 사용되며, S, (-) 또는 l은 그 화합물이 좌선성임을 의미하며, R, (+) 또는 d는 그 화합물이 우선성임을 의미한다. 주어진 화학 구조에 있어서, 이러한 입체이성질체는 이들이 서로의 거울상이라는 점을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 거울상이성질체라 지칭될 수도 있고, 이러한 이성질체들의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 지칭되며, 이것은 화학 반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 생성될 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2가지 거울상이성질체 종의 동물 혼합물을 지칭한다.
- [0532] 본원에 기재된 화합물이 지정된 동일한 기, 예를 들어 "R" 또는 " R^1 " 중 하나 초과로 치환되는 경우에는 언제나, 상기 기가 동일하거나 상이할 수 있으며, 즉 각각의 기가 독립적으로 선택된다는 것을 이해할 것이다. 파선  은 인접하는 하위구조, 기, 잔기 또는 원자에 대한 공유 결합 부착의 부위를 보여준다.
- [0533] 본 발명의 화합물은 또한 특정 경우에서 호변이성질체 이성질체로서 존재할 수 있다. 단지 하나의 비국부화된 공명 구조가 묘사될 수 있을지라도, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범주 내로 생각된다. 예를 들어, 엔-아민 호변이성질체가 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 시스템에 대해 존재할 수 있고 모든

그의 가능한 호변이성질체 형태가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0534] 당업자는 티에노[3,4-d]피리미디닐 및 푸로[3,4-d]피리미디닐 헤테로사이클이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않고, 구조 (a) 및 (b)는 아래 나타낸 바와 같이 동등한 호변이성질체 형태를 가지고 있을 수 있다:



[0535]

[0536] 여기서 개시된 모든 실시양태의 헤테로사이클의 모든 가능한 호변이성질체 형태는 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0537] HCV 폴리머라제의 억제 방법

[0538] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 조성물로 HCV를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 처리하는 단계를 포함하는, HCV 폴리머라제의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0539] 본 발명의 조성물은 HCV 폴리머라제의 억제제, 이러한 억제제를 위한 중간체로서의 역할을 하거나 아래 기술된 바와 같은 다른 유용성을 가지고 있을 수 있다. 억제제는 HCV 폴리머라제에 대해 특이적인 기하학적 구조를 갖는 HCV 폴리머라제의 표면 상에 또는 공동 내의 위치에 결합할 것이다. HCV 폴리머라제에 결합하는 조성물은 다양한 가역성 정도로 결합할 수 있다. 실질적으로 비가역적으로 결합하는 이들 화합물은 본 발명의 이 방법에 사용하기 위한 이상적 후보이다. 일단 표지화되면, 실질적으로 비가역적으로 결합된 조성물은 HCV 폴리머라제의 검출을 위한 프로브로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 HCV 폴리머라제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 표지에 결합된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 처리하는 단계; 및 표지의 활성화에 대해 샘플의 효과를 관찰하는 단계를 포함하는, HCV 폴리머라제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플에서 HCV 폴리머라제를 검출하는 방법에 관한 것이다. 적합한 표지는 진단법 분야에 잘 알려져 있으며, 안정한 자유 라디칼, 형광단, 방사성동위원소, 효소, 화학발광 기 및 색원체가 포함된다. 여기서 화합물은 관능기 예컨대 히드록실, 카르복실, 술폰히드릴 또는 아미노를 사용하는 중래 방식으로 표지화된다.

[0540] 본 발명의 맥락 내에서, HCV 폴리머라제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 침, 타액, 조직 샘플, 등); 실험실 샘플; 식품, 물 또는 공기 샘플; 생물 산물 샘플, 예컨대 세포의 추출물, 특히, 바람직한 당단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 HCV 폴리머라제를 생성하는 유기체, 빈번하게는 병원성 유기체, 예컨대 HCV를 함유하는 것으로 추정될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 임의의 매질에 함유될 수 있다. 샘플은 살아있는 유기체, 예컨대 인간, 및 인공 물질, 예컨대 세포 배양물을 포함한다.

[0541] 본 발명의 치료 단계는 샘플에 본 발명의 조성물을 첨가하는 단계를 포함하거나, 샘플에 조성물의 전구체를 첨가하는 단계를 포함한다. 추가 단계는 상기 기재된 바와 같이 임의의 투여 방법을 포함한다.

[0542] 원하는 경우, 조성물의 적용 후 HCV 폴리머라제의 활성은 HCV 폴리머라제 활성을 검출하는 직접적 방법 및 간접적 방법을 비롯한 임의의 방법에 의해 관찰할 수 있다. HCV 폴리머라제 활성을 결정하는 정성적 방법, 정량적

방법 및 반-정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로 상기 기재된 스크리닝 방법 중 하나를 적용할 수 있으나, 임의의 다른 방법, 예컨대 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관측이 또한 적용 가능하다.

- [0543] HCV 폴리머라제를 함유하는 유기체는 HCV 바이러스를 포함한다. 본 발명의 화합물은 동물 또는 인간에서 HCV 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0544] 그러나, 인간 면역결핍 바이러스를 억제할 수 있는 스크리닝 화합물에서, 효소 검정의 결과가 세포 배양 검정과 연관되지 않을 수도 있다는 것에 주의하여야 한다. 따라서, 세포 기반 검정이 기본적인 스크리닝 수단이어야 한다.
- [0545] HCV 폴리머라제 억제제를 위한 스크리닝.
- [0546] 본 발명의 조성물은 효소 활성을 평가하기 위한 임의의 통상의 기술에 의해 HCV 폴리머라제에 대한 억제 활성에 대하여 스크리닝된다. 본 발명의 맥락 내에서, 전형적으로 조성물은 첫째로 시험관내 HCV 폴리머라제의 억제에 대해 스크리닝 되고, 이어서 억제 활성을 나타내는 조성물이 생체내 활성에 대해 스크리닝된다. 약 5×10^{-6} M 미만, 전형적으로 약 1×10^{-7} M 미만, 바람직하게는 약 5×10^{-8} M 미만의 시험관내 K_i (억제 상수)를 갖는 조성물이 생체내 사용에 적합하다.
- [0547] 유용한 시험관내 스크리닝은 상세히 기재되어 있으며, 여기서 자세히 설명하지 않을 것이다. 그러나, 실시예는 적합한 시험관내 검정을 기재한다.
- [0548] 제약 제제
- [0549] 본 발명의 화합물은 통상의 관행에 따라 선택될 수 있는 통상적인 담체 및 부형제와 함께 제제화된다. 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 것이다. 수성 제제는 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외의 다른 경로로 전달하고자 하는 경우에는 일반적으로 등장성일 것이다. 모든 제제는 부형제, 예컨대 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 기재된 것들을 임의로 함유할 것이다. 부형제는 아스코르브산 및 기타 항산화제, 킬레이트화제, 예컨대 EDTA, 탄수화물, 예컨대 텍스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다. 제제의 pH는 약 3 내지 약 11, 그러나 일반적으로는 약 7 내지 10의 범위이다.
- [0550] 활성 성분이 단독으로 투여될 수 있지만, 이것을 제약 제제로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 용도 및 인간을 위한 용도 둘 다를 위한 본 발명의 제제는 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 1종 이상의 그의 허용가능한 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)은 제제의 다른 성분들과 상용가능하다는 의미에서 "허용가능"하여야 하고, 그의 수용자에게 생리적으로 무해하여야 한다.
- [0551] 제제는 전술된 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며 제약 업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 기술 및 제제에 대해서는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 치밀하게 회합시키고, 이어서 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0552] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 분리된 단위, 예컨대 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세트 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수도 있다.
- [0553] 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분을 사용하여 압착 또는 성형시켜 제조된다. 압착 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의로 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압착시켜 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화시킨 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형시켜 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 이로부터의 활성 성분의 저속 또는 제어 방출이 제공되도록 임의로 제제화된다.
- [0554] 눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 감염에 있어서, 제제는 바람직하게는 활성 성분(들)을 예를 들어 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20% 범위 내 0.1% w/w, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증가분의 활성 성분(들) 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 적용된다. 연고로 제제화되는 경우에, 활성 성분은 파라핀계 또는 수산화성 연고 기체와

함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 기제를 함유하는 크림으로 제제화될 수 있다.

- [0555] 원하는 경우, 크림 기제의 수성 상은 예를 들어, 적어도 30% w/w의 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG 400) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 활성 성분이 피부 또는 기타 환부를 통해 흡수 또는 침투되는 것을 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 술폰옥시드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0556] 본 발명의 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상기 상은 단지 유화제 (에멀전트라고 공지되기도 함)만을 포함할 수도 있지만, 바람직하게는 1종 이상의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일 및 지방을 둘 다 포함하는 것이 바람직하다. 동시에, 안정화제(들)를 갖거나 갖지 않는 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 상기 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 기제를 구성한다.
- [0557] 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween)[®] 60, 스펠(Span)[®] 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술폰에이트를 포함한다.
- [0558] 제제에 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 미용 특성 달성을 기초로 한다. 크림은 바람직하게는 튜브 또는 기타 용기로부터 누출되지 않을 만큼 적합한 점도를 갖는, 미끈거리지 않고 착색되지 않으며 세척이 가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 테실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 크로다몰 캡(Crodamol CAP)으로 공지된 분지쇄 에스테르의 블렌드를 사용할 수 있고, 마지막 3가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 성질에 따라 단독으로 사용될 수도 있고 조합되어 사용될 수도 있다. 대안적으로, 고크로모젠 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 기타 광유가 사용된다.
- [0559] 본 발명에 따른 제약 제형물은 본 발명에 따른 조합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로는 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 제약 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구 사용되는 경우에는 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 미감이 우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용된다. 이러한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜서 더 오랜 기간에 걸쳐 지속적으로 작용하도록 하는 미소파막화를 비롯한 공지의 기술로 코팅될 수도 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 사용하거나 왁스와 함께 사용할 수 있다.
- [0560] 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0561] 본 발명의 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스포타이드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물 유래의 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액제는 또한 1종 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수

는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

- [0573] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 필요한 냉동-건조 (동결건조) 조건 하에 보관할 수 있다. 즉시 투여용 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분을 본원에 상기 언급한 바와 같은 1일 용량 또는 단위 1일 분할-용량 또는 그의 적절한 분획으로 함유하는 것이다.
- [0574] 특히 상기 언급된 성분 이외에도 본 발명의 제제는 해당 제제의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 하고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있다.
- [0575] 추가로, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학 조성물을 제공한다.
- [0576] 수의학적 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 불활성이거나 수의학 당업계에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용가능하다. 이러한 수의학적 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 원하는 경로로 투여될 수 있다.
- [0577] 본 발명의 화합물은 활성 성분의 방출을 제어하고 조절하여 보다 적은 빈도수의 투약을 가능하게 하거나 주어진 활성 성분의 약동학 또는 독성 프로파일을 개선시키는, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 제어 방출 제약 제제 ("제어 방출 제제")를 제공하는데 사용된다.
- [0578] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료할 상태의 특징, 독성, 화합물이 예방용으로 사용되는지 (더 낮은 용량) 또는 활성 바이러스 감염에 대해 사용되는지의 여부, 전달 방법 및 제약 제제에 따라 달라지며, 임상가가 통상적인 용량 증가 연구를 통해 결정할 것이다. 이는 1일 당 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중, 전형적으로는 1일 당 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중, 보다 전형적으로는 1일 당 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중, 가장 전형적으로는 1일 당 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg 체중일 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, 대략 70 kg 체중의 성인 인간을 위한 1일 후보 용량은 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 5 mg 내지 500 mg의 범위일 것이고, 단일 또는 다중 용량의 형태일 수 있다.
- [0579] 투여 경로
- [0580] 본 발명의 1종 이상의 화합물 (본원에서는, 활성 성분이라 지칭함)은 치료할 상태에 적절한 임의의 경로로 투여된다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비측, 국소 (예를 들어, 협측 및 설하), 질 및 비경구 (예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외) 등을 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 알 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은, 이들이 경구로 이용가능하고 경구로 투여될 수 있다는 점이다.
- [0581] 조합 요법
- [0582] 본 발명의 조성물은 또한 다른 활성 성분과 함께 사용된다. 바람직하게는, 다른 활성 치료 성분 또는 작용제는 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인헨서, 및 HCV 치료를 위한 기타 약물, 또는 이들의 혼합물이다. 화학식 I 내지 III의 화합물의 조합은 전형적으로 치료할 상태, 성분들의 교차-반응성 및 조합물의 약리 특성을 기초로 하여 선택된다. 예를 들어, 감염 (예를 들어, HCV)을 치료하는 경우, 본 발명의 조성물은 다른 활성 작용제 (예를 들어, 본원에 기재된 것들)와 조합된다.
- [0583] 화학식 I 내지 III의 화합물과 조합될 수 있는 적합한 활성 치료제 또는 성분은 인터페론, 예를 들어 PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인페르겐, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인페르겐, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 인페르겐 + 액티분, DUROS를 갖는 IFN-오메가 및 알부페론; 리바비린 유사체, 예를 들어, 레베톨, 코페구스, VX-497 및 비라미딘 (타리바비린); NS5a 억제제, 예를 들어 A-831, A-689 및 BMS-790052; NS5b 폴리머라제 억제제, 예를 들어 NM-283, 발로피시타빈, R 1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 및 XTL-2125; NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191 및 BILN-2065; 알파-글루코시다제 1

억제제, 예를 들어 MX-3253 (셀고시비르) 및 UT-231B; 간보호제, 예를 들어 IDN-6556, ME 3738, MitoQ 및 LB-84451; HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체; 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 예를 들어 자닥신, 니타족사니드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비투시맙, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18 및 NIM811을 포함할 수 있다.

[0584] 또 다른 실시양태에서, 본원은 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르를 하나 이상의 추가의 치료제 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 개시한다.

[0585] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용된 치료제는 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우 치료 효과를 갖는 임의의 작용제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용된 치료제는 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서, 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물 또는 그의 혼합물일 수 있다.

[0586] 또 다른 실시양태에서, 본원은 PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인페르겐, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인페르겐, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 인페르겐 + 액티문, DUROS를 갖는 IFN-오메가, 알부페론, 레베톨, 코페구스, VX-497, 비라미딘 (타리바비린), A-831, A-689, NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130 (R 1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191, 및 BILN-2065, MX-3253 (셀고시비르), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ 및 LB-84451, 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체, 자닥신, 니타족사니드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비투시맙, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, 및 NIM811로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 조합하여, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0587] 또 다른 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는 조합 제약 작용제를 제공한다:

[0588] a) 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 포함하는 제1 제약 조성물; 및

[0589] b) HIV 프로테아제 억제제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5a 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 제2 제약 조성물.

[0590] 화학식 I 내지 III의 화합물 및 추가적 활성 치료제의 조합이 HCV에 감염된 환자 및 다른 상태, 예컨대 HIV 감염을 치료하기 위해 선택될 수 있다. 따라서, 화학식 I 내지 III의 화합물은 HIV를 치료하는데 유용한 하나 이상의 화합물, 예를 들어 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, HIV 인테그라제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 인터페론, 리바비린 유사체, NS3 프로테아제 억제제, NS5a 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV의 비-뉴클레오시드 억제제 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물과 조합될 수 있다.

[0591] 보다 특히, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물과 조합될 수 있다: 1) HIV 프로테아제 억제제, 예를 들어 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 로피나비르 + 리토나비르, 델피나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 브레카나비르, 다루나비르, TMC-126, TMC-114, 모제나비르 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, ROO334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 및 GW640385X, DG17, PPL-100, 2) 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 카프라비린, 에미비린, 델라비리딘, 에파비렌즈, 네비라핀, (+) 칼라놀리드 A, 에트라비린,

GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, 및 TMC-120, TMC-278 (릴피비린), 에파비렌즈, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453.061, RDEA806, 3) 역전사효소의 HIV 뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 지도부딘, 엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 잘시타빈, 라미부딘, 아바카비르, 암독소비르, 엘부시타빈, 알로부딘, MIV-210, 라시비르 (±-FTC), D-d4FC, 엠트리시타빈, 포스파지드, 포지부딘 티독실, 포살부딘 티독실, 아프리시타빈 (AVX754), 암독소비르, KP-1461, 아바카비르 + 라미부딘, 아바카비르 + 라미부딘 + 지도부딘, 지도부딘 + 라미부딘, 4) 역전사효소의 HIV 뉴클레오티드 억제제, 예를 들어 테노포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈 + 에파비렌즈, 및 아데포비르, 5) HIV 인테그라제 억제제, 예를 들어 쿠르쿠민, 쿠르쿠민의 유도체, 키코르산, 키코르산의 유도체, 3,5-디카페오일퀸산, 3,5-디카페오일퀸산의 유도체, 아우린트리카르복실산, 아우린트리카르복실산의 유도체, 카페인산 페네틸 에스테르, 카페인산 페네틸 에스테르의 유도체, 티르포스틴, 티르포스틴의 유도체, 쿠에르세틴, 쿠에르세틴의 유도체, S-1360, 진테비르 (AR-177), L-870812, 및 L-870810, MK-0518 (랄테그라비르), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) gp41 억제제, 예를 들어 엔푸비르티드, 시푸비르티드, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, 로커스(Locus) gp41, CovX, 및 REP 9, 7) CXCR4 억제제, 예를 들어 AMD-070, 8) 진입 억제제, 예를 들어 SP01A, TNX-355, 9) gp120 억제제, 예를 들어 BMS-488043 및 블록아이드(BlockAide)/CR, 10) G6PD 및 NADH-옥시다제 억제제, 예를 들어 임뮤니틴, 10) CCR5 억제제, 예를 들어 아플라비록, 비크리비록, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 및 마라비록, 11) 인터페론, 예를 들어 PEG화 rIFN-알파 2b, PEG화 rIFN-알파 2a, rIFN-알파 2b, IFN 알파-2b XL, rIFN-알파 2a, 컨센서스 IFN 알파, 인페르겐, 레비프, 록테론, AVI-005, PEG-인페르겐, PEG화 IFN-베타, 경구 인터페론 알파, 페론, 레아페론, 인터맥스 알파, r-IFN-베타, 인페르겐 + 액티문, DUROS를 갖는 IFN-오메가, 및 알부페론, 12) 리바비린 유사체, 예를 들어 레베톨, 코페구스, VX-497 및 비라미딘 (타리바비린), 13) NS5a 억제제, 예를 들어 A-831, A-689 및 BMS-790052, 14) NS5b 폴리머라제 억제제, 예를 들어 NM-283, 발로피시타빈, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, 및 XTL-2125, 15) NS3 프로테아제 억제제, 예를 들어 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (텔라프레비르), ITMN-191, 및 BILN-2065, 16) 알파-글루코시다제 1 억제제, 예를 들어 MX-3253 (셀고시비르) 및 UT-231B, 17) 간보호제, 예를 들어 IDN-6556, ME 3738, MitoQ, 및 LB-84451, 18) HCV의 비-뉴클레오시드 억제제, 예를 들어 벤즈이미다졸 유도체, 벤조-1,2,4-티아디아진 유도체, 및 페닐알라닌 유도체, 19) HCV 치료를 위한 기타 약물, 예를 들어 자닥신, 니타족사니드 (알리니아), BIVN-401 (비로스타트), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, 바비특시맵, 오글루파니드, PYN-17, KPE02003002, 액틸론 (CPG-10101), KRN-7000, 시바시르, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, 타르바신, EHC-18, 및 NIM811, 19) 약동학적 인핸서, 예를 들어 BAS-100 및 SPI452, 20) RNase H 억제제, 예를 들어 ODN-93 및 ODN-112, 21) 다른 항-HIV 작용제, 예를 들어 VGV-1, PA-457 (베비리마트), 앰플리젠, HRG214, 시톨린, 폴리문, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (이플리무맵), PBS119, ALG889, 및 PA-1050040.

[0592] 환자에게 동시 또는 순차 투여를 위한 일체 투여 형태로 본 발명의 임의의 화합물을 하나 이상의 다른 활성 치료제와 조합하는 것이 또한 가능하다. 조합 요법은 동시 또는 순차적 방식으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0593] 본 발명의 화합물과 1종 이상의 다른 활성 치료제의 공동-투여는 일반적으로 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 활성 치료제를 동시 투여 또는 순차적 투여하여 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 다른 활성 치료제가 둘 다 환자의 신체 내에 존재하도록 하는 것을 지칭한다.

[0594] 공동-투여는 단위 투여량의 본 발명의 화합물을 단위 투여량의 1종 이상의 다른 활성 치료제의 투여 이전 또는 투여 이후에 투여하는 것을 포함하고, 예를 들어 1종 이상의 다른 활성 치료제를 투여한지 수초, 수분 또는 수 시간 이내에 본 발명의 화합물을 투여하는 것이다. 예를 들어, 단위 용량의 본 발명의 화합물이 먼저 투여된 후 수초 또는 수분 이내에 단위 용량의 1종 이상의 다른 활성 치료제가 투여될 수 있다. 대안적으로, 단위 용량의 1종 이상의 다른 치료제가 먼저 투여된 후 수초 또는 수분 이내에 단위 용량의 본 발명의 화합물이 투여될 수 있다. 일부 경우에, 단위 용량의 본 발명의 화합물을 먼저 투여된 후 어느 정도의 시간 (예를 들어, 1시간 내지 12시간)이 지난 후 단위 용량의 1종 이상의 다른 활성 치료제를 투여되는 것이 바람직할 수 있다. 다른 경우에, 단위 용량의 1종 이상의 다른 활성 치료제를 먼저 투여한 후 어느 정도의 시간 (예를 들어, 1시간 내지 12시간)이 지난 후 단위 용량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0595] 조합 요법은 "상승작용 효과" 및 "상승작용적 효과"를 제공할 수 있고, 즉 활성 성분들이 함께 사용되는 경우에 달성되는 효과가 이러한 화합물을 별개로 사용할 때 달성되는 효과의 합보다 더 우수하다. 상승작용적 효과는

활성 성분이 (1) 조합된 제제로 공동-제제화되고 투여되거나 동시에 전달되는 경우; (2) 별개의 제제로서 교대로 전달되거나 동시에 전달되는 경우; 또는 (3) 일부 다른 요법으로 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우에, 상승작용 효과는 화합물이 예를 들어 별개의 정제, 환제 또는 캡슐로 또는 별개의 시린지로 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는 유효 투여량의 각각의 활성 성분이 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되지만, 조합 요법에서는 유효 투여량의 2종 이상의 활성 성분들이 함께 투여된다. 상승작용적 항-바이러스 효과는 조합의 개별 화합물의 효과를 단지 더하여 예측한 것보다 더 큰 항바이러스 효과를 나타낸다.

- [0596] 또 다른 실시양태에서, 본원은 HCV에 감염된 세포를 유효량의 화학식 I 내지 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르와 접촉시켜 HCV 폴리머라제를 억제시키는 것을 포함하는, 세포에서 HCV 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0597] 또 다른 실시양태에서, 본원은 HCV에 감염된 세포를 유효량의 화학식 I 내지 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 1종 이상의 추가적 활성 치료제와 접촉시켜 HCV 폴리머라제를 억제시키는 것을 포함하는, 세포에서 HCV 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0598] 또 다른 실시양태에서, 본원은 HCV에 감염된 세포를 유효량의 화학식 I 내지 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 활성 치료제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 HCV 폴리머라제를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0599] 또 다른 실시양태에서, 본원은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I 내지 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0600] 또 다른 실시양태에서, 본원은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I 내지 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 1종 이상의 추가적 활성 치료제를 투여하여 HCV 폴리머라제를 억제시키는 것을 포함하는, 환자에서 HCV를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0601] 또 다른 실시양태에서, 본원은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I 내지 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르, 및 인터페론, 리바비린 또는 그의 유사체, HCV NS3 프로테아제 억제제, 알파-글루코시다제 1 억제제, 간보호제, HCV NS5B 폴리머라제의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제, HCV NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오시드 억제제, HCV NS5A 억제제, TLR-7 효능제, 시클로필린 억제제, HCV IRES 억제제, 약동학적 인핸서 및 HCV를 치료하기 위한 다른 약물, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 추가적 활성 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0602] 또 다른 실시양태에서, 본원은 환자에서의 HCV 감염 치료용 의약의 제조를 위한, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및/또는 에스테르의 용도를 제공한다.
- [0603] 본 발명의 화합물의 대사물
- [0604] 선행 기술에 비해 신규하고 진보성을 갖는 정도라면, 본원에 기재된 화합물의 생체내 대사 생성물 역시 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 생성물은, 예를 들어 주로 효소 과정에 의한 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 생성물 생성에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된 신규하고 진보성을 갖는 화합물을 포함한다. 전형적으로, 이러한 생성물은 본 발명의 화합물의 방사선표지된 동위원소 (예를 들어, ¹⁴C 또는 ³H)를 제조하고, 이것을 검출가능한 투여량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 비경구 투여하고, 충분한 시간 (전형적으로, 약 30 초 내지 30 시간) 동안 대사가 일어나게 하며, 이것의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 단리하여 확인된다. 이러한 생성물은 표지되었기 때문에 쉽게 단리된다 (다른 것들은 대사물 중에 유지되는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 단리됨). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS 또는 NMR 분석으로 결정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 공지된 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 전환 생성물이 생체내에서 발견되지 않는 한, 심지어는 이들이 고유의 HCV 폴리머라제 억제 활성이 없는

경우라 하더라도 본 발명의 화합물의 치료 투여를 위한 진단 검정에 유용하다.

[0605] 대용물 위장 분비에서 화합물의 안정성을 측정하기 위한 처리법 및 방법은 공지되어 있다. 여기서 화합물은 대용물 장액 또는 위액에서 1시간 동안 37°C에서의 인큐베이션시, 보호된 기의 약 50 몰 퍼센트 미만이 탈보호되는 위장관에서 안정적인 것으로 정의된다. 단순히, 화합물이 위장관에 안정하기 때문에란 그들이 생체내 가수분해될 수 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 본 발명의 전구약물은 전형적으로 소화기계에서 안정할 것이나, 일반적으로 소화기 강, 간 또는 다른 대사 기관에서, 또는 세포 내에서 모 약물로 실질적으로 가수분해될 수 있다.

[0606] <실시예>

[0607] 특정 약어 및 두문자어를 실험 세부사항의 기술에 사용하였다. 당업자는 이들 중 대부분을 이해하겠지만, 표 1에 이들 약어 및 두문자어의 다수의 목록을 제시한다.

[0608] <표 1>

약어 및 두문자어 목록.

약어	의미
AIBN	2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)
Bn	벤질
BnBr	벤질브로마이드
BSA	비스(트리메틸실릴)아세트아미드
BzCl	벤조일 클로라이드
CDI	카르보닐 디이미다졸
DABCO	1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄
DBN	1,5-디아자비스클로[4.3.0]노넨-5
Ac ₂ O	아세트산 무수물
DBU	1,5-디아자비스클로[5.4.0]운데센-5
DCA	디클로로아세트아미드
DCC	디시클로헥실카르보디이미드
DCM	디클로로메탄
DMAP	4-디메틸아미노피리딘
DME	1,2-디메톡시에탄
DMTCl	디메톡시트리틸 클로라이드
DMSO	디메틸설폭사이드
DMTr	4, 4'-디메톡시트리틸
DMF	디메틸포름아미드
EtOAc	에틸 아세테이트
ESI	전기분무 이온화
HMDS	헥사메틸디실라잔
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LDA	리튬 디소프로필아미드
LRMS	저분해능 질량 스펙트럼
mCPBA	메타-클로로퍼벤조산
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MMTC	모노 메톡시트리틸 클로라이드

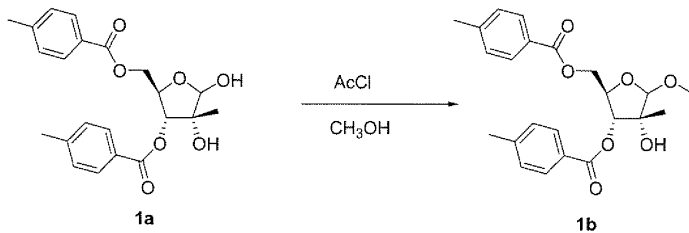
[0609]

m/z 또는 m/e	질량 대 전하 비
MH ⁺	질량 플러스 1
MH ⁻	질량 마이너스 1
MsOH	메탄술폰산
MS 또는 ms	질량 스펙트럼
NBS	N-브로모숙신이미드
rt 또는 r.t.	실온
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TMSCl	클로로트리메틸실란
TMSBr	브로모트리메틸실란
TMSI	요오도트리메틸실란
TEA	트리에틸아민
TBA	트리부틸아민
TBAP	트리부틸암모늄 피로포스페이트
TBSCl	t-부틸디메틸실릴 클로라이드
TEAB	트리에틸암모늄 비카르보네이트
TFA	트리플루오로아세트산
TLC 또는 tlc	박층 크로마토그래피
Tr	트리페닐메틸
Tol	4-메틸벤조일
δ	테트라메틸실란으로부터의 백만분율 다운 필드

[0610]

[0611] 화합물의 제조

[0612] 화합물 1

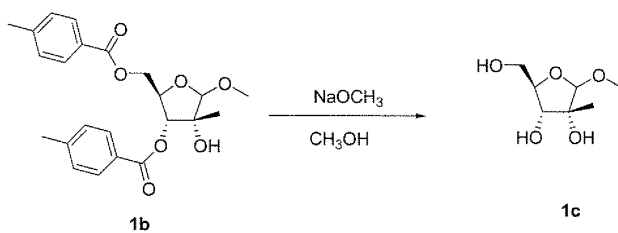


[0613]

[0614] 메탄올 (300 mL) 중 1a (22.0 g, 54.9 mmol, 문헌 [J.O.C., 2004, 6257]에 기재된 절차에 따라 제조됨)의 용액에 아세틸 클로라이드 (22 mL)를 0°C에서 적하 깔때기를 사용하여 30 분에 걸쳐서 적가하고 이어서 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (400 mL)에 재용해시키고, 빙냉 2N NaOH로 세척하고, 농축 건조시켜 오일로서 조 메틸 에테르 1b를 수득하였다.

[0615] MS = 437.2 (M+Na⁺).

[0615]

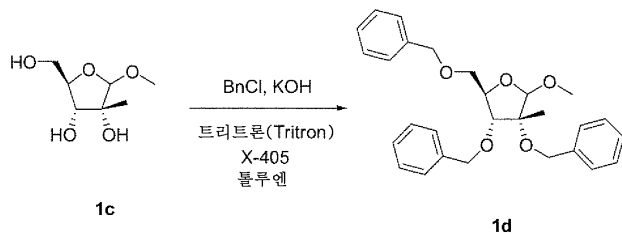


[0616]

[0617] 메탄올 (300 mL) 중 1b (이전 단계로부터 수득함)의 용액에 메탄올 (20 mL, 10 mmol) 중 0.5 M 나트륨 메톡시드 용액을 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 디옥산 (2.5 mL, 10 mmol) 중 4.0 N HCl 용액으로 킨칭하였다. 이어서 혼합물을 농축시켜 조 1c를 수득하였다.

MS = 201.0 (M+Na⁺).

[0618]



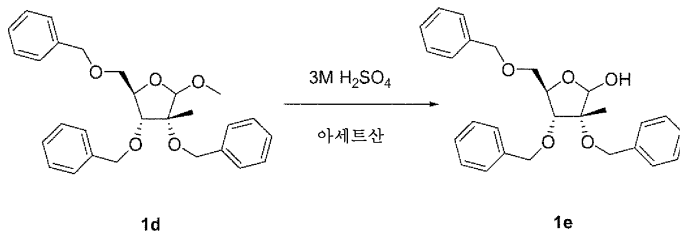
[0619]

[0620]

톨루엔 (500 mL) 중 1c (이전 단계로부터 수득함), 트리트론(Tritron) X-405 (물 중 70%, 6.0 g), 50% KOH (물 중, 85 g)의 혼합물을 부착된 딥-스타크(Dean-Stark) 트랩으로 환류로 가열하였다. 약 25 mL 물을 수집한 1 시간 후, 벤질 클로라이드 (33 g, 260 mmol)를 첨가하고 16 시간 동안 교반하면서 환류를 지속하였다. 이어서 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 (400 mL)와 물 (300mL) 사이에 분할하였다. 유기 층을 물 (300 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (약 20% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 오일로서 메틸 에테르 1d (22.0 g, 3 단계에서 89%)를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

[0621]



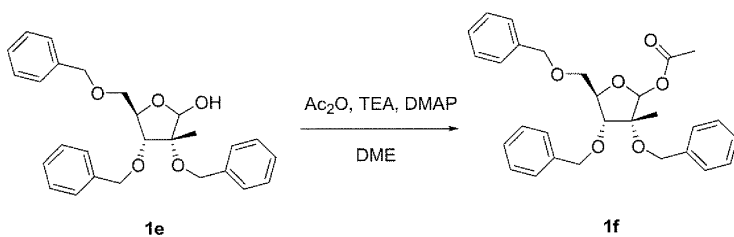
[0622]

[0623]

아세트산 (110 mL) 중 1d (22.0 g, 49.0 mmol)의 용액에 약 3M 황산 (4.8 g의 진한 황산과 24 mL의 물의 혼합에 의해 제조됨)을 첨가하고, 8 시간 동안 70°C에서 교반하였다. 혼합물을 약 20 mL의 부피로 농축시키고, 에틸 아세테이트와 빙냉 2N NaOH 사이에 분할하였다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (약 35% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 오일로서 1e (17.0 g, 80%)를 수득하였다.

[0624]

MS = 457.2 (M + Na⁺).



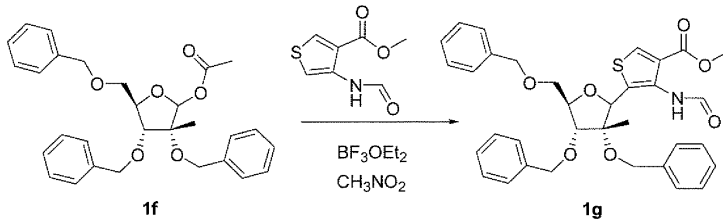
[0625]

[0626]

디메톡시에탄 (200 mL) 중 1e (21.0 g, 48.4 mmol), DMAP (790 mg, 4.84 mmol) 및 트리에틸아민 (21.0 mL, 145 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (6.85 mL, 72.5 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이어서 생성된 혼합물을 16 시간 동안 실온에 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (약 10% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 오일로서 1f (22.8 g, 99%)를 수득하였다.

[0627]

MS = 499.0 (M + Na⁺).



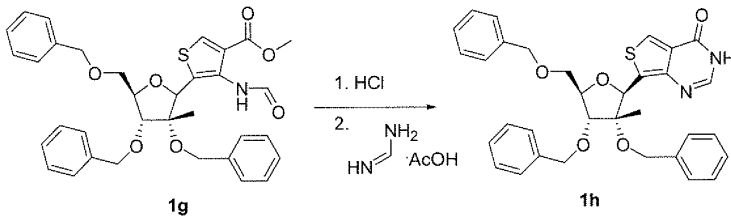
[0628]

[0629]

무수 니트로메탄 (12 mL) 중 1f (1.70 g, 3.57 mmol) 및 4-(N-포르밀아미노)티오펜-3-카르복실산 메틸 에스테르 (2.64 g, 14.3 mmol)의 용액에 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르 착체 (1.30 mL, 10.4 mmol)을 첨가하고 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 얼음 / 포화 중탄산나트륨에 부었다. 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 2상 용액을 얼음이 완전히 용융될 때까지 교반하였다. 이어서 에틸 아세테이트 층을 취하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (약 40% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 오일로서 1g (0.39 g, 18%)를 수득하였다.

[0630]

MS = 600.2 (M - H⁺).



[0631]

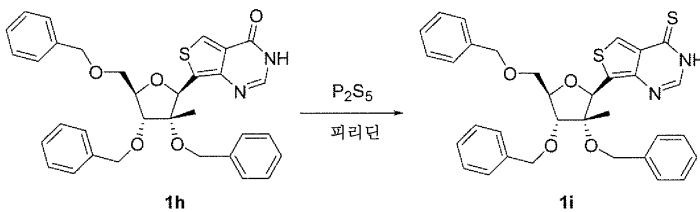
[0632]

메탄올 (26 mL) 중 1g (390 mg, 0.65 mmol)의 현탁액에 진한 HCl (4.5 mL)을 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고 건조시켰다. 이어서 잔류물을 에탄올 (20 mL) 중에 용해시켰다. 포르미아미딘 아세테이트 (680 mg, 6.5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.09 mL, 0.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 11 시간 동안 환류 하에 교반하였다. 냉각한 후, 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트와 물 사이에 분할하였다. 에틸 아세테이트 층을 농축시키고 잔기를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (약 70% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 오일로서 1h (0.16 g, 43%)를 수득하였다.

MS = 567.2 (M - H⁺). ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.00 (s, 1H), 4.81 (ABq, 2H), 4.65 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.10 (s, 3H).

[0633]



[0634]

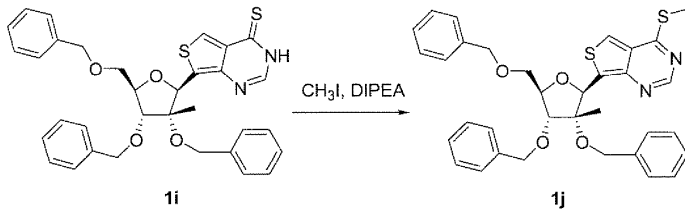
[0635]

피리딘 (2 mL) 중 1h (160 mg, 0.28 mmol) 및 P₂S₅ (137 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 30 분 동안 환류로 가열하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고 5% 수산화암모늄 (25 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (약 40% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 오일로서 1i (100 mg, 61%)를 수득하였다.

MS = 585.1 (M +

H⁺). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 5.99 (s, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 4.66 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.08 (s, 3H).

[0636]



[0637]

[0638]

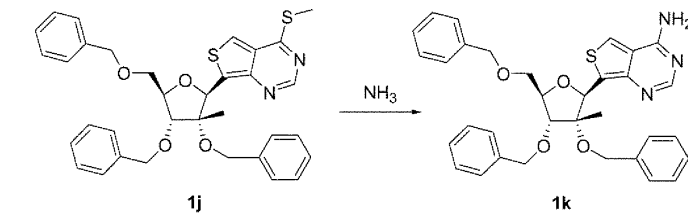
디클로로메탄 (3 mL) 중 1i (218 mg, 0.37 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.75 mmol)의 용액에 메틸 요오다이드 (0.035 mL, 0.56 mmol)를 첨가하고, 3 일 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 황색 고체 (221 mg, 99%)로서 1j를 수득하였다.

[0639]

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 15H), 6.22 (s, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.70 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

[0640]

[0641]



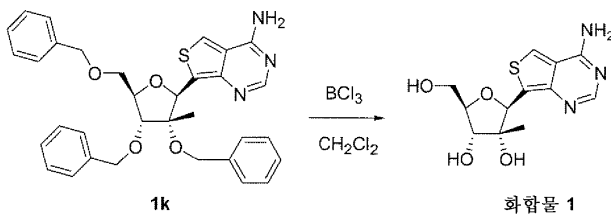
밤(bomb) 반응기 중 1j (89 mg, 0.15 mmol) 및 암모니아의 혼합물을 16 시간 동안 40°C에서 교반하였다. 암모니아의 제거 후, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 밝은 황색 고체 (54 mg, 66%)로서 1k를 수득하였다.

[0642]

MS = 568.3 ($\text{M} + \text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.64 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 1.09 (s, 3H).

[0643]

[0644]

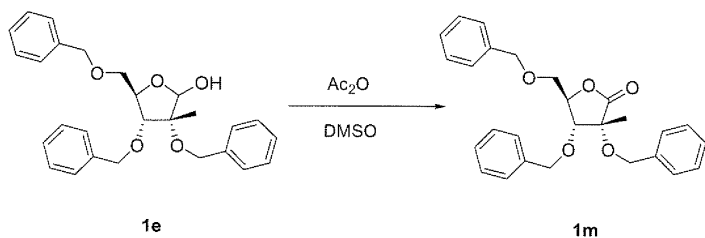


디클로로메탄 (6 mL) 중 1k (179 mg, 0.315 mmol)의 냉각된 (-78°C) 용액에 디클로로메탄 (6 mL) 중 BCl_3 의 1.0 M 용액을 첨가하고 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 피리딘 및 메탄올의 혼합물 (1:2, 9 mL)을 첨가하여 반응을 쉐킷시켰다. 생성된 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 농축시켰다. 잔류물을 27% 수산 화암모늄 (30 mL) 중에 현탁시키고 농축시켰다. 이 과정을 2회 반복하였다. 잔류물을 메탄올 (60 mL) 중에 재용해시키고 농축시켰다. 이 과정을 1회 반복하였다. 잔류물을 RP-HPLC (아세트니트릴 / 물)에 의해 정제하여, 회백색 고체로서 화합물 1 (75 mg, 80%)을 수득하였다.

[0645]

MS = 298.1 ($\text{M} + \text{H}^+$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.8-4.1 (m, 4H), 0.96 (s, 3H).

[0646] 화합물 1m



[0647]

[0648] 건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크 (100 mL)에 무수 DMSO (6 mL) 및 무수 아세트산 무수물 (4 mL, 42.4 mmol)을 첨가하였다. 이어서 화합물 1e (1.0 g, 2.3 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소멸될 때까지 실온에서 교반되도록 하였다. 17 시간 후, 플라스크를 빙조에 배치시키고 포화 NaHCO₃ (6 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 중화시켰다. 이어서 유기 물질을 EtOAc (3 x 10 mL)를 사용하여 추출하고 합한 유기 층을 MgSO₄를 사용하여 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 / EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 955 mg (96 %)의 목적 물질 1m을 단리하였다.

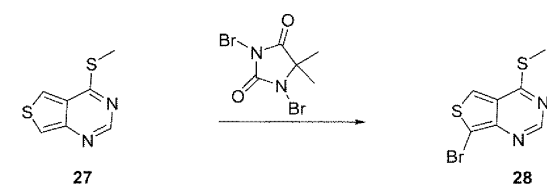
[0649]

[0650]

LC/MS = 433.2 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (m, 15H), 4.80 (d, 1H), 4.64 (m, 6H), 4.06 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 1.54 (s, 3H).

[0651]

[0652]



건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크 (250 mL)에 4-메틸술파닐-티에노[3,4-d]피리미딘 (문헌 [J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509]에 따라 수득된 화합물 27; 3.9 g, 21.4 mmol) 및 무수 DMF (30 mL)를 첨가하였다. 이어서 플라스크를 얼음/염수 배스 (약 -20°C)에 배치하고 15 분 동안 교반되도록 하고 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (3.06 g, 10.7 mmol)를 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 출발 물질이 완전히 소멸될 때까지 교반되도록 하였다. 1.5 시간 후, 플라스크를 포화 수성 Na₂S₂O₃로 켄칭시키고 유기 물질을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄를 사용하여 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 2.8 g (50 %)의 목적 물질 28을 단리하였다.

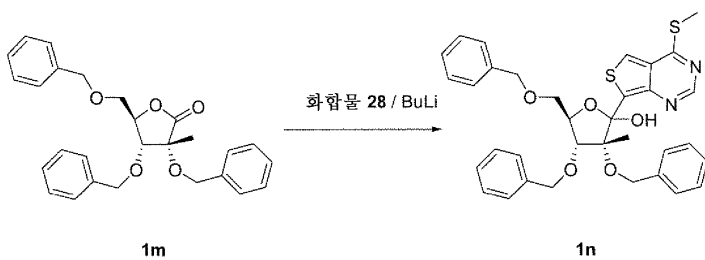
LC/MS = 260.9

[0653]

[0654]

(M + H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

화합물 1n



[0655]

[0656]

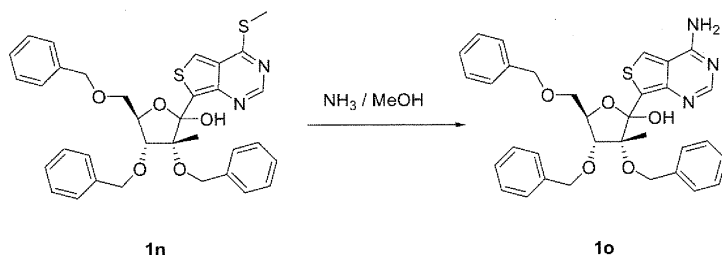
건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크에 7-브로모-4-메틸술파닐-티에노[3,4-d]피리미딘 (상기 나타난 화합물 28, 2.0 g, 7.66 mmol) 및 무수 THF (20 mL)를 첨가하였다. 이어서 플라스크를 건조 얼음/아세톤 조 (-78°C)에 배치하고 15 분 동안 교반되도록 하였다. BuLi의 용액 (6.56 mL, 10.5 mmol, 헥산 중 1.6 M)을 첨가하였다. 15 분 후, THF (5 mL) 중 1m (3.02 g, 7.0 mmol)의 용액을 플라스크에 -78°C에서 캐놀라를 통해 첨가

하였다. -78°C 에서 2 시간 동안 교반시킨 후, 플라스크를 0°C 로 가온하였다. 포화 NH_4Cl (50 mL)를 첨가하여 반응을 퀘칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO_4 를 사용하여 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 / 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 2.0 g (47 %)의 목적 물질 1n을 단리하였다.

LC/MS = 615.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.29 (m, 10H), 7.13 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.58 (q, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

[0657]

[0658] 화합물 1o

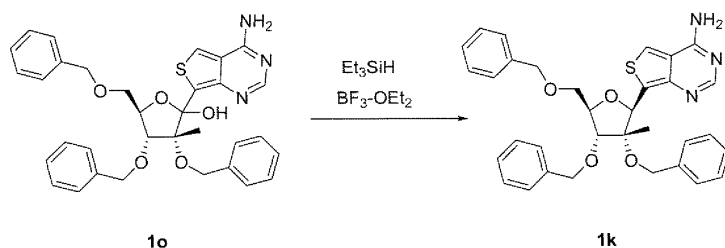


[0659]

[0660] 건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (100 mL) 중 7N NH_3 및 3,4-비스-벤질옥시-5-벤질옥시메틸-3-메틸-2-(4-메틸술파놀-티에노[3,4-d]피리미딘-7-일)-테트라히드로-푸란-2-올 (1n, 1.80 g, 2.93 mmol)을 첨가하였다. 이어서 플라스크를 45°C 에서 가열 장치 세트에 배치하고 16 시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (10 % 메탄올 / 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 950 mg (56 %)의 목적 물질 1o를 단리하였다.

[0661]

[0662] 화합물 1k의 별법 합성



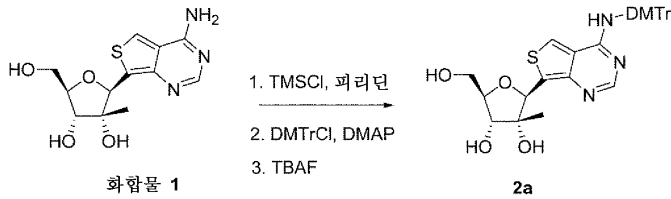
[0663]

[0664] 디클로로메탄 (13 mL) 중 화합물 1o (950 mg, 1.63 mmol)의 용액에 $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.61 mL, 4.88 mmol) 및 Et_3SiH (0.78 mL, 4.88 mmol)을 -78°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 가온하고 1.5 시간 동안 교반되도록 하였다. 반응을 0°C 에서 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하고, 에틸 아세테이트 (100 %)로 용리시켜 763 mg의 목적 화합물 1k를 단일 입체이성질체 (82 %)로 수득하였다.

[0665]

MS = 568.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (m, 15H), 6.17 (s, 1H), 4.91 (q, 1H), 4.72 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (dq, 2H), 1.08 (s, 3H).

[0666] 화합물 2



[0667]

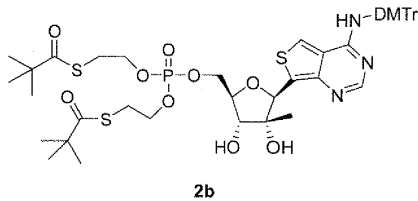
[0668] 화합물 1 (65 mg, 0.22 mmol)을 무수 피리딘 (2 mL) 중에 용해시키고 클로로트리메틸실란 (0.17 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가적 클로로트리메틸실란 (0.1 mL)를 첨가하고 16 시간 동안 교반하였다. 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드 (112 mg, 0.33 mmol) 및 DMAP (14 mg, 0.11 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. THF 중 TBAF (1.0 M, 0.22 mL)의 용액을 첨가하고 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 취하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH / 디클로로메탄)에 의해 정제하여 연황색 고체 (39 mg, 30%)로서 2a를 수득하였다.

[0669]

MS = 600.1 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

δ 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 6.83 (d, 4H), 5.53 (s, 1H), 5.02 (s, 1H, OH), 4.92 (d, 1H, OH), 4.81 (t, 1H, OH), 3.5-3.8 (m, 10H), 0.80 (s, 3H).

[0670]

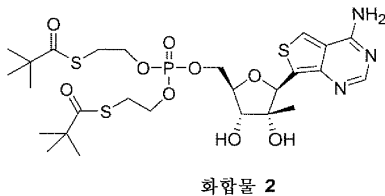


[0671]

무수 아세트니트릴 (5 mL) 중 2a (32 mg, 0.053 mmol) 및 1H-테트라졸 (7.4 mg, 0.11 mmol)의 용액에 아세트니트릴 (0.2 mL) 중 비스(S-피발로일-2-티오에틸) N,N-디이소프로필포스포아미다이트 (29 mg, 0.064 mmol, 문헌 [J. Med. Chem., 1995, 3941]에 기재된 절차에 따라 제조됨)의 용액을 0°C에서 첨가하고 30 분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 추가의 1H-테트라졸 (7 mg) 및 비스(S-피발로일-2-티오에틸) N,N-디이소프로필포스포아미다이트 (15 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 5 분 동안 교반하고 이어서 동결기 (-20°C)에 밤새 저장하였다. 혼합물을 -40°C로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (0.2 mL) 중 MCPBA (18 mg, 0.11 mmol)의 용액을 첨가하고 30 분 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 수성 아황산나트륨 (10%, 5 mL) 및 디클로로메탄 (약 20 mL)을 교반하면서 첨가하였다. 유기 층을 농축시키고 잔류물을 RP-HPLC (아세트니트릴 / 물)에 의해 정제하여 2b를 오일 (32 mg, 62%)로서 수득하였다.

[0672]

MS = 968.2 (M + H⁺).



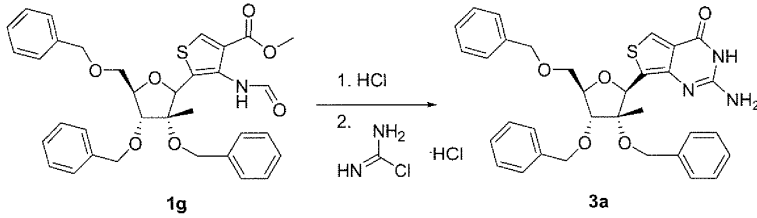
[0673]

[0674] 화합물 2b (32 mg, 0.033 mmol)을 아세트산 (1.6 mL) 및 물 (0.4 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 35°C에서 추가 4 시간 동안 교반하여 반응을 완결하였다. 혼합물을 농축시키고 RP-HPLC (아세트니트릴 / 물)에 의해 정제하여, 백색 고체 (18 mg, 82%)로서 화합물 2를 수득하였다.

MS = 666.0 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.6 (brs, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.34 (brs, 1H), 3.9-4.4 (m, 7H), 3.67 (t, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.82 (s, 3H).

[0675]

[0676] 화합물 3

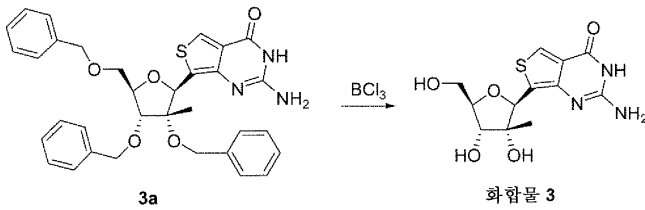


[0677]

[0678] 메탄올 (26 mL) 중 1g (400 mg, 0.66 mmol)의 현탁액에 진한 HCl (4.5 mL)를 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고 건조시켰다. 이어서 잔류물을 마이크로파 바이알에서 메틸 술폰 (6 g) 및 클로로아미딘 히드로클로라이드 (113 mg, 0.99 mmol)와 혼합하고, 1 시간 동안 150°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각하는 동안, 혼합물을 격렬한 교반과 함께 1N 수산화암모늄 (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)로 처리하였다. 유기 층을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여, 오일로서 3a (0.05 g, 13%)를 수득하였다.

[0679]

MS = 584.0 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 5.33 (s, 1H), 4.4-4.8 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).



[0680]

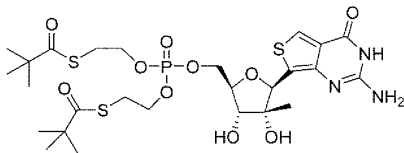
[0681] 3a로 출발하는 것을 제외하고, 화합물 1의 제조를 위해 기재된 유사한 방식으로 화합물 3을 수득하였다.

[0682]

MS = 313.9 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.20 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 0.88 (s, 3H).

[0683]

화합물 62



[0684]

[0685] 화합물 62는 화합물 3으로 출발하여 화합물 2와 동일한 방식으로 제조하였다.

[0686]

MS = 682.2 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.4 (brs, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.11 (t, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.88 (s, 3H). ³¹P NMR (121.4 MHz, DMSO-d₆): δ -1.58 (s).

[0687]

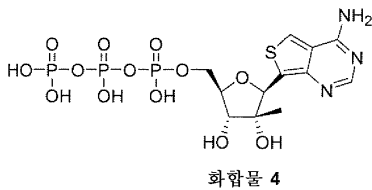
뉴클레오시드 트리포스페이트의 제조를 위한 일반적 절차:

[0688]

서양배형 플라스크 (5 내지 15 mL)에 뉴클레오시드 (약 20 mg)를 충전하였다. 트리메틸 포스페이트 (0.5 내지 1.0 mL)를 첨가하였다. 용액을 빙수 조로 냉각시켰다. POCl₃ (40 내지 45 mg)를 첨가하고 반응이 완결될 때까

지 0°C에서 교반하였다 (1 내지 4 시간; 반응 진전을 이온-교환 HPLC를 사용하여 모니터링하였다; 분석 샘플은 약 3 μ L의 반응 혼합물을 취하고 이를 1.0 M $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (30 내지 50 μ L)으로 희석시킴으로써 제조하였다). 이어서 아세트오니트릴 또는 DMF (1 내지 1.5 mL) 중 피로포스페이트- Bu_3N (250 mg) 및 Bu_3N (90 내지 105 mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0.3 내지 2.5 시간 동안 0°C에서 교반하고, 이어서 반응을 1.0 M $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (약 5 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하면서 추가 0.5 내지 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 물 (4 mL) 중에 재용해시키고, 이온 교환 HPLC에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축 건조시키고, 물 (약 5 mL) 중에 용해시키고, 농축 건조시키고, 다시 물 (약 5 mL)에 용해시켰다. NaHCO_3 (30 내지 50 mg)을 첨가하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고 다시 농축 건조시켰다. 이 과정을 2 내지 5회 반복하였다. 이어서 잔류물을 C-18 HPLC 정제를 수행하여, 나트륨 염으로서 목적 생성물을 수득하였다. 선택적으로, 조 반응 혼합물을 먼저 C-18 HPLC에 의해, 이어서 이온 교환 HPLC에 의해 정제하였다.

[0689] 화합물 4



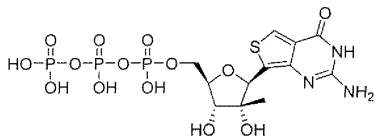
[0690]

[0691] 화합물 4는 화합물 1로 출발하여, 상기 기재된 절차에 따라 제조하였다.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.00-4.30 (m, 4H), 0.83 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -5.7 (d, $J = 20.2$ Hz), -10.7 (d, $J = 19.4$ Hz), -21.6 (dd, $J = 20.2, 19.4$ Hz).

[0692]

[0693] 화합물 63



[0694]

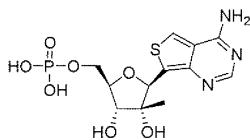
[0695] 화합물 63은 화합물 3으로 출발하여 상기 기재된 절차에 따라 제조하고, 트리에틸아민 염으로서 단리하였다.

$\text{MS} = 551.9 (\text{M} - \text{H})^+$. ^1H

NMR (300 MHz, D_2O): δ 8.03 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.9 (brs, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.04 (m, NCH_2), 1.12 (m, CH_2CH_3), 0.87 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -10.4 (d), -10.7 (d), -22.9 (t).

[0696]

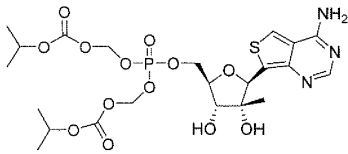
[0697] 화합물 5



[0698]

[0699] 약 0.05 mmol의 화합물 1 및 약 0.5 mL의 트리메틸포스페이트의 혼합물을 용기에 밀봉하였다. 혼합물을 약 -10 내지 약 10°C로 냉각시키고 약 0.075 mmol의 옥시염화인을 첨가하였다. 약 1 내지 약 24 시간 후, 반응을 약 0.5 mL의 1M 테트라에틸암모늄 비카르보네이트로 켄칭시키고 바람직한 분획을 음이온 교환 크로마토그래피로 단리하였다. 이어서 적절한 분획을 역상 크로마토그래피에 의해 탈염시켜 화합물 5를 수득하였다.

[0700] 화합물 6



[0701]

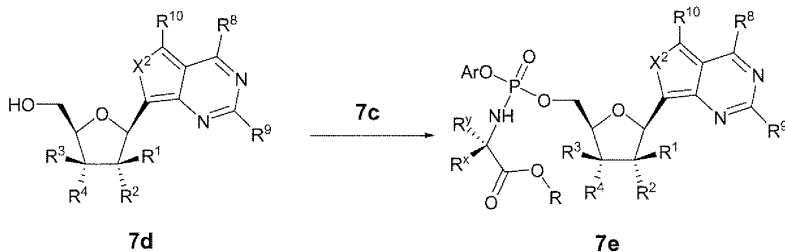
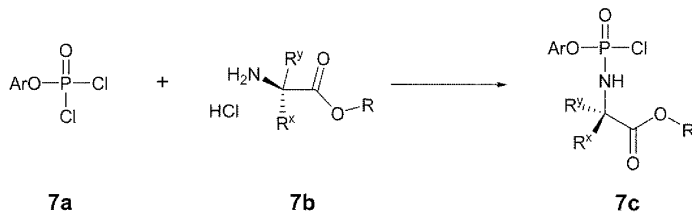
[0702] 화합물 5 (약 1.19 mmol)를 진공에서 오산화인 상에서 밤새 건조시켰다. 건조된 물질을 약 4 mL의 무수 DMF 및 약 4.92 mmol의 DIPEA 중에 현탁시켰다. 약 7.34 mmol의 이소-프로필 클로로메틸 카르보네이트 (문헌 [Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)])를 첨가하고 혼합물을 약 25 내지 약 60°C에서 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 가열하였다. 약 1 내지 약 48시간 동안 가열을 제거하고 반응물을 여과하였다. 여과물을 물로 희석하고, 화합물 6을 CH₂Cl₂에 분할하고, 유기 용액을 건조시키고 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 6을 단리하였다.

[0703] 실시예 7

[0704] 모노 포스포르아미데이트 전구약물

[0705] 본 발명을 포함하는 모노-포스포르아미데이트 전구약물의 비제한적 예를 하기 반응식 1에 따라 제조할 수 있다.

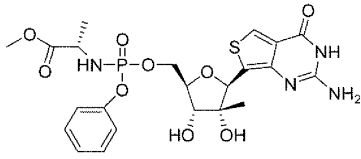
[0706] 반응식 1



[0707]

[0708] 일반적 절차는 아미노산 에스테르 염 7b, 예를 들어 HCl 염을 약 2 내지 10 당량의 적합한 염기의 존재 하에 아릴 다이클로로포스페이트 7a와 반응시켜 포스포르아미데이트 7c를 수득하는 반응을 포함한다. 적합한 염기는 이미다졸, 피리딘, 예컨대 루티딘 및 DMAP, 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 및 DABCO 및 치환된 아미딘, 예컨대 DBN 및 DBU를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 3급 아민이 특히 바람직하다. 바람직하게는, 각각의 단계의 생성물을 재결정화하거나 크로마토그래피하지 않고 직접적으로 후속 단계에 사용한다. 특정한, 그러나 비-제한적인, 7a, 7b 및 7c의 예는 그의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 WO 2006/121820에서 찾을 수 있다. 뉴클레오사이드 염기 7d는 적합한 염기의 존재 하에 포스포르아미데이트 7c와 반응한다. 적합한 염기는 이미다졸, 피리딘, 예컨대 루티딘 및 DMAP, 3급 아민, 예컨대 트리에틸아민 및 DABCO 및 치환된 아미딘, 예컨대 DBN 및 DBU를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 생성물 7e는 재결정화 및/또는 크로마토그래피에 의해 단리된다.

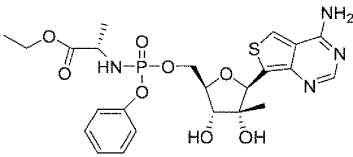
[0709] 화합물 8



[0710]

[0711] 약 3 mL의 THF 중 약 3.1 mmol의 페닐 메톡시알라닌일 포스포로클로리데이트 (문헌 [McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052]에 따라 제조됨)를 약 3 mL의 THF 또는 무수 트리메틸포스페이트 중 약 0.5 mmol의 화합물 3 및 약 3.8 mmol의 N-메틸이미다졸의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 약 24 시간 동안 교반하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 8을 수득하였다.

[0712] 화합물 64

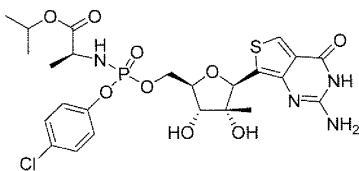


[0713]

[0714] 건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크 (50 mL)에 화합물 1 (250 mg, 0.84 mmol) 및 무수 트리메틸포스페이트 (15 mL)를 첨가하였다. 이어서 N-메틸 이미다졸 (0.53 mL, 6.7 mmol)를 첨가하고 플라스크를 빙조에 배치하였다. 15 분 동안 교반한 후, 페닐 에톡시알라닌일 포스포로클로리데이트 (문헌 [McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052]에 따라 제조됨; 1.6 g, 5.47 mmol)를 그 자체로서 적가하였다. 빙조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 출발 물질이 완전히 소멸될 때까지 교반되도록 하였다. 45 분 후, MeOH (5 mL)를 플라스크에 첨가하고 혼합물을 추가 5 분 동안 교반하였다. 이어서 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 2개의 부분입체 이성체의 혼합물로서 38 mg의 화합물 64 (8%)을 수득하였다.

[0715] LC/MS = 551.2 (M + H⁺), ³¹P NMR (161.9 MHz, CDCl₃) 10.0

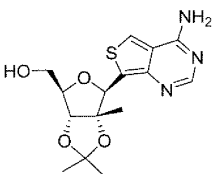
[0716] 화합물 9



[0717]

[0718] 약 3 mL의 THF 중 약 3.1 mmol의 4-클로로페닐 2-프로필옥시알라닌일 포스포로클로리데이트 (문헌 [McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052]에 따라 제조됨)를 약 3 mL의 THF 또는 무수 트리메틸포스페이트 중 약 0.5 mmol의 화합물 3 및 약 3.8 mmol의 N-메틸이미다졸의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 약 24 시간 동안 교반하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 9를 수득하였다.

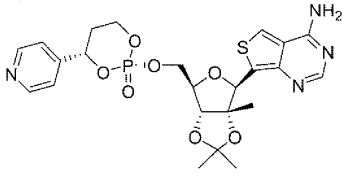
[0719] 화합물 10



[0720]

[0721] 약 0.52 mmol의 화합물 1 및 약 12 mL의 건조 아세톤, 약 0.7 mL의 2,2,-디메톡시프로판 및 약 1.28 mmol의 디-p-니트로페닐인산의 혼합물을 약 24 시간 내지 약 7 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20 mL의 0.1 N NaHCO₃로 중화시키고 아세톤을 증발시켰다. 목적 물질을 클로로포름으로 분할시키고, 클로로포름 용액을 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 종래 수단에 의해 잔류물로부터 화합물 10을 정제하였다.

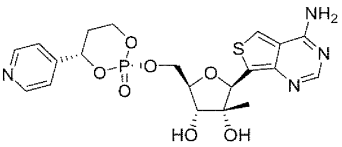
[0722] 화합물 11



[0723]

[0724] 약 5 mL의 DMF 중 약 0.53 mmol의 화합물 10의 용액을 THF 중 t-부틸마그네슘 클로라이드의 1M 용액 약 1 mL로 처리하였다. 약 30 분 내지 약 5시간 후, 약 0.65 mmol의 트랜스-4-[(S)-피리딘-4-일]-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난 (문헌 [Reddy, Tetrahedron Letters 2005, 4321-4324])의 용액을 첨가하고 반응물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 11을 수득하였다.

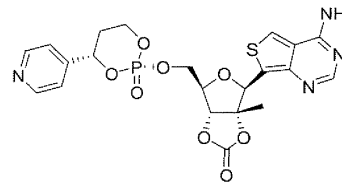
[0725] 화합물 12



[0726]

[0727] 약 70% 수성 트리플루오로아세트산의 용액을 0°C로 냉각시키고, 약 0.32 mmol의 화합물 11로 약 1 내지 24 시간 동안 처리하였다. 용액을 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 12를 수득하였다.

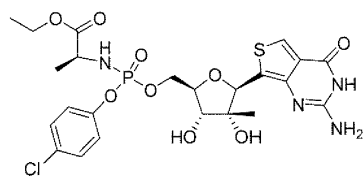
[0728] 화합물 13



[0729]

[0730] 약 15 mL의 THF 중 약 1.56 mmol의 화합물 12의 용액을 약 4.32 mmol의 CDI로 처리하였다. 약 1 시간 내지 약 24 시간 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 13을 수득하였다.

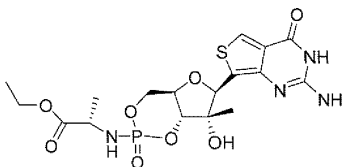
[0731] 화합물 14



[0732]

[0733] 약 3 mL의 THF 중 약 3.1 mmol의 4-클로로페닐 2-에톡시알라니닐 포스포로클로리테이트 (문헌 [McGuigan et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052]에 따라 제조됨)를 약 3 mL의 THF 또는 무수 트리메틸포스페이트 중 약 0.5 mmol의 화합물 3 및 약 3.8 mmol의 N-메틸이미다졸의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 약 24 시간 동안 교반하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 14를 수득하였다.

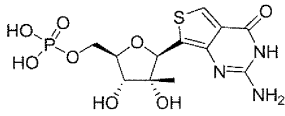
[0734] 화합물 15



[0735]

[0736] DMSO 중 화합물 14의 용액을 약 3 mol 당량의 칼륨 t-부톡시드로 약 15 분 내지 24 시간에 동안 처리하였다. 반응물을 1N HCl로 켄칭시키고 역상 HPLC로 단리하여 화합물 15를 수득하였다.

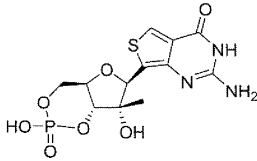
[0737] 화합물 16



[0738]

[0739] 화합물 16을 화합물 5와 동일한 방식으로, 그러나 출발 물질로서 화합물 3을 사용하여 제조하였다.

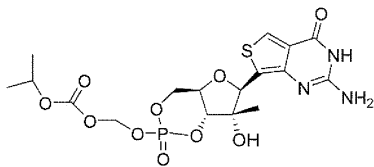
[0740] 화합물 17



[0741]

[0742] 화합물 17은 화합물 16을 피리딘 중 약 1 내지 약 5 당량의 DCC로 처리하고 반응물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 환류로 가열함으로써 제조하였다. 화합물 17을 중래 이온 교환 및 역상 HPLC로 단리하였다.

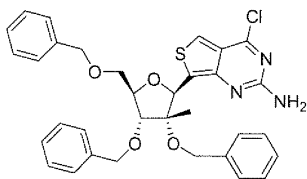
[0743] 화합물 18



[0744]

[0745] 약 10 mL의 DMF 중 약 0.4 mmol의 화합물 17의 용액을 약 0.8 mmol의 DIPEA 및 약 0.8 mmol의 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트로 처리하였다 (WO2007/027248). 반응물을 약 25 내지 약 80℃로 약 15 분 내지 약 24 시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 화합물 18을 제공하였다.

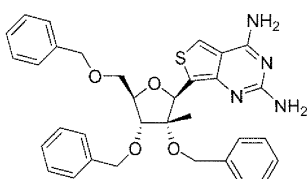
[0746] 화합물 19



[0747]

[0748] 약 5 mL의 아세토니트릴 중 약 0.85 mmol의 화합물 3a의 용액을 약 1.7 mmol의 벤질 트리에틸암모늄 클로라이드 및 약 1.28 mmol의 N,N 디메틸아닐린으로 처리하였다. 반응물을 약 80℃로 가열하고 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 약 5.1 mmol의 옥시염화인으로 처리하였다. 이어서 반응물을 농축시키고, 냉수로 처리하고, 클로로포름에 분할하였다. 추출물을 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래프에 의해 정제하여 화합물 19를 수득하였다.

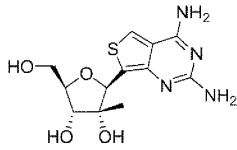
[0749] 화합물 20



[0750]

[0751] 밤 반응기 중 화합물 19 및 암모니아의 혼합물을 약 40°C에서 약 1 내지 24 시간 동안 교반하였다. 암모니아의 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 20을 수득하였다.

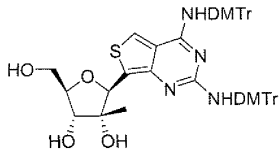
[0752] 화합물 21



[0753]

[0754] 약 6 mL의 디클로로메탄 중 약 0.315 mmol의 화합물 20의 용액을 약 -78°C로 냉각시키고 디클로로메탄 중 BCl₃의 1.0 M 용액 약 6 mL를 첨가하였다. 약 1 내지 약 24 시간 후 피리딘 및 메탄올의 혼합물 (1:2, 9 mL)을 첨가하여 반응을 쉐킷시켰다. 생성된 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 농축시켰다. 잔류물을 27% 수산화암모늄 (30 mL) 중에 현탁시키고 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (60 mL)에 재용해시키고 농축시켰다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 화합물 21을 제공하였다.

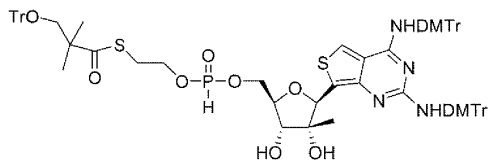
[0755] 화합물 22



[0756]

[0757] 화합물 21 (약 0.22 mmol)을 무수 피리딘 (약 2 mL) 중에 용해시키고 클로로트리메틸실란 (0.17 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 약 0 내지 약 25°C에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 추가적 클로로트리메틸실란 (약 0.1 mL)을 첨가하고 반응물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드 (약 0.66 mmol) 및 DMAP (약 0.11 내지 약 0.22 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. THF 중 TBAF (1.0 M, 약 0.22 mL)의 용액을 첨가하고 반응물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분할하였다. 에틸 아세테이트 층을 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 화합물 22를 수득하였다.

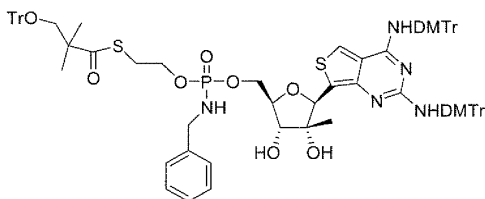
[0758] 화합물 23



[0759]

[0760] 약 1.25 mmol의 화합물 22 및 약 1.9 mmol의 트리에틸암모늄 2-(2,2-디메틸-3-(트리틸옥시)프로판오일티오) 에틸 포스포네이트 (W02008082601)의 혼합물을 무수 피리딘 (약 19 mL) 중에 용해시켰다. 피발로일 클로라이드 (약 2.5 mmol)를 약 -30 내지 약 0°C에서 적가하고 용액을 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고 수성 염화암모늄 (약 0.5M)으로 중화시켰다. 메틸렌 클로라이드 상을 증발시키고 잔류물을 건조시키고 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 23을 수득하였다.

[0761] 화합물 24

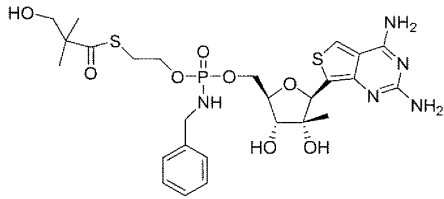


[0762]

[0763] 무수 사염화탄소 (약 5 mL) 중 약 0.49 mmol의 화합물 23의 용액에 벤질아민 (약 2.45 mmol)을 적가하였다. 반

응 혼합물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 24를 수득하였다.

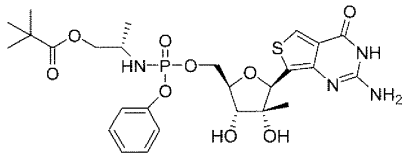
[0764] 화합물 25



[0765]

[0766] 메틸렌 클로라이드 (약 10 mL) 중 약 2 mmol의 화합물 24의 용액을 트리플루오로아세트산 (90%, 약 10 mL)의 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 약 25 내지 약 60°C에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에탄올로 희석하고, 휘발성 물질을 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 25를 수득하였다.

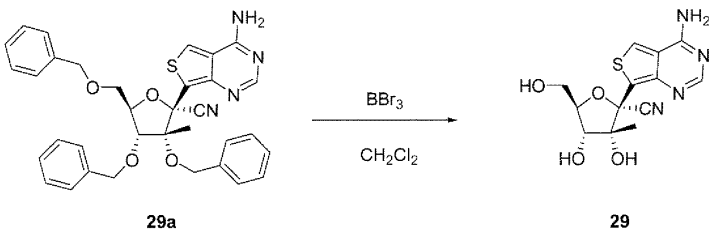
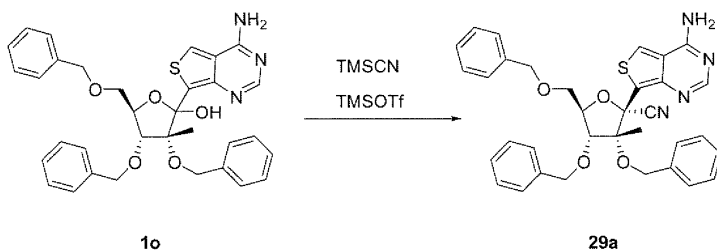
[0767] 화합물 26



[0768]

[0769] THF 중 약 90 mM의 화합물 3을 약 -78°C로 냉각시키고 약 2.2 내지 약 4.4 당량의 t-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 약 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 약 0°C로 약 30 분 동안 가온하고 약 -78°C로 다시 냉각시켰다. (2S)-2-[[클로로(1-페녹시)포스포릴]아미노]프로필 피발로에이트 (W02008085508) (THF 중 1 M, 약 2 당량)의 용액을 적가하였다. 냉각을 제거하고 반응물을 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 쉐킹시키고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 26을 수득하였다.

[0770] 화합물 29



[0771]

[0772] 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 화합물 1o (400 mg, 0.69 mmol)의 용액에 -15°C에서 TMSOTf (0.57 mL, 3.17 mmol)를 적가하였다. 이어서, TMSCN (0.55 mL, 4.11 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -15°C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이어서 추가 20 시간 동안 0°C로 가온하였다. 반응을 포화 수성 중탄산나트륨 (75 mL)으로 0°C에서 쉐킹시키고, 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (150 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄

상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산-에틸 아세테이트 (0 내지 100 %)로 용리시켜, 목적 화합물 29a를 단일 입체이성질체 120 mg (29 %)으로 수득하였다.

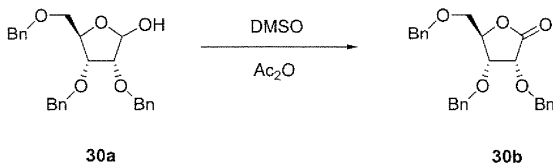
MS = 593.2 (M + H⁺).

디클로로메탄 (12 mL) 중 화합물 29a (120 mg, 0.20 mmol)의 용액에 -78℃에서 BBr₃ (5 mL, 디클로로메탄 중 1 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서의 메탄올 (100 mL)의 플라스크로 역 적가함으로써 -78℃에서 켄칭시켰다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 증발시키고, 메탄올과 수회 공증발시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 여과하고, 농축시키고 HPLC에 의해 정제하여 5 mg의 목적 화합물 29 (8 %)를 수득하였다.

LC/MS =

323.1 (M + H⁺). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 0.97 (s, 3H).

화합물 30

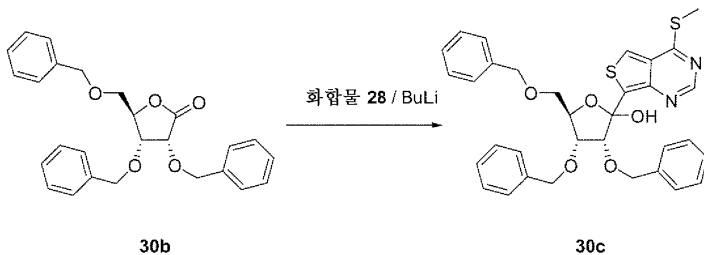


[0777]

화합물 30a(문헌 [J. Org. Chem., 1961, 26, 4605]에 따라 제조됨; 10.0 g, 23.8 mmol)를 무수 DMSO (30 mL) 중에 용해시키고 질소 하에 배치하였다. 아세트산 무수물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응이 LC/MS로 보아 완결되었을 때, 이를 500 mL 빙수에 붓고 20분 동안 교반하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL) 로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 물 (3 x 200 mL)로 세척하였다. 수성 층을 폐기하고 유기물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중에 녹이고 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하였다. 최종 생성물 30b를 25% EtOAc / 헥산으로 용리시켜 정제하였다; 96% 수율.

¹H-NMR (CD₃CN): δ 3.63-3.75 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.65 (s, 3H), 4.69-4.80 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (m, 13H).

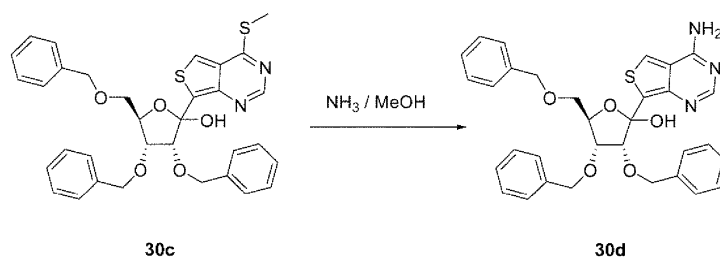
[0779]



[0780]

화합물 30c는 반응에서 화합물 1m을 화합물 30b으로 대체함으로써 화합물 1n과 동일한 방식으로 수득할 수 있다.

[0781]

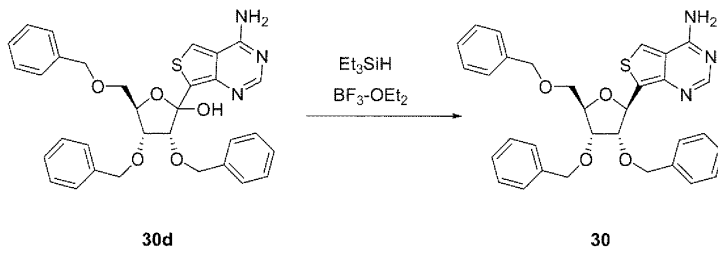


[0782]

화합물 30d는 반응에서 화합물 1n을 화합물 30c으로 대체함으로써 화합물 1o와 동일한 방식으로 수득할 수

[0783]

있다.

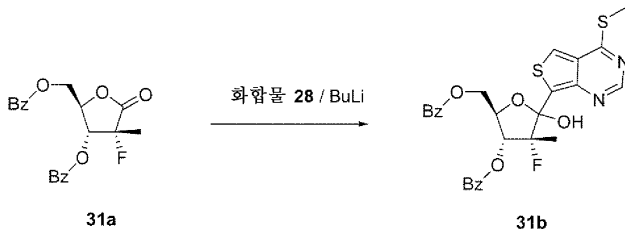


[0784]

[0785] 화합물 30은 반응에서 화합물 1o를 화합물 30d로 대체함으로써 화합물 1k와 동일한 방식으로 수득할 수 있다.

[0786]

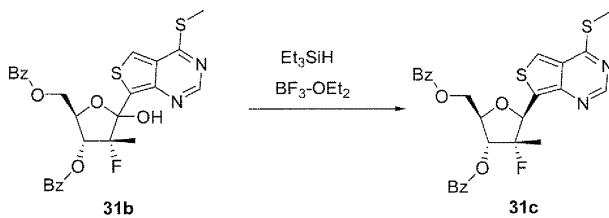
화합물 31



[0787]

[0788]

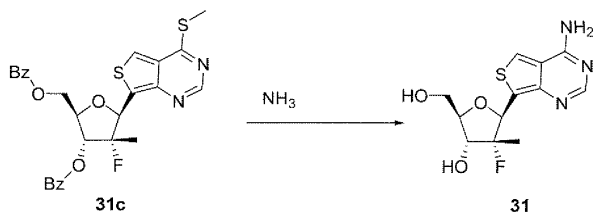
THF (약 20 mL) 중 7-브로모-4-(메틸티오)티에노[3,4-d]피리미딘 (28) (약 10 mmol)의 현탁액을 약 -78°C로 냉각시키고 헥산 중 BuLi (약 11 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 약 30 분 내지 약 4 시간 동안 교반하였다. 이어서 THF (약 10 mL) 중 31a (WO 200631725에 따라 제조됨, 약 12 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 약 1 시간 내지 약 8 시간 동안 -78°C에서 교반시켰다. 포화 염화암모늄을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 진공 하에 농축시키고 잔기를 크로마토그래피에 의해 정제하여 31b를 수득하였다.



[0789]

[0790]

디클로로메탄 (약 20 mL) 중 31b (약 1.40 mmol)의 용액을 보론 트리플루오라이드 에테레이트 (약 2 mL) 및 트리에틸실란 (약 2 mL)으로 처리하고, 약 실온에서 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 추가의 보론 트리플루오라이드 에테레이트 및 트리에틸실란을 첨가하여 환원을 완료할 수 있었다. 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 중탄산나트륨으로 희석하였다. 유기 층을 물, 포화 염화암모늄 및 염수로 연속적으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 31c를 수득하였다.



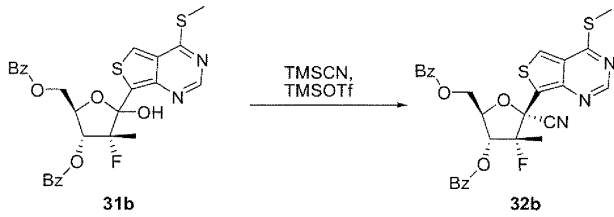
[0791]

[0792]

화합물 31c (약 1.12 mmol)를 액체 암모니아 (약 30 mL)로 충전된 스틸 밤 반응기에 넣었다. 밤 반응기를 단단히 밀봉하고 혼합물을 약 23 내지 약 80°C에서 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 암모니아를 증발시키고 고체 잔류물을 THF (약 10 mL) 및 MeOH (약 10 mL) 중에 용해시켰다. 나트륨 에톡시드 (약 25 wt%, 약 0.63 mL)를 첨가하고 혼합물을 약 23 내지 약 65°C에서 약 10 분 내지 약 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을

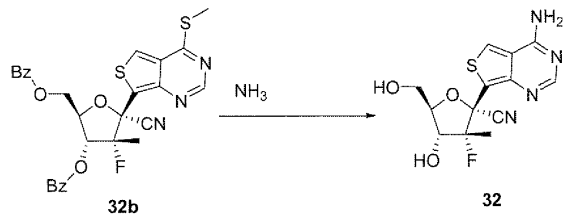
AcOH로 중화시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 31을 수득하였다.

[0793] 화합물 32



[0794]

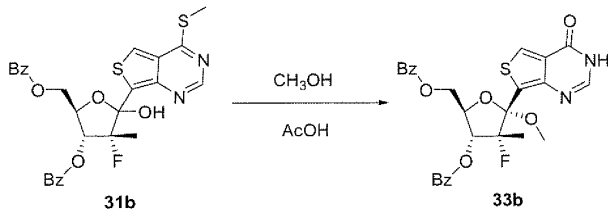
[0795] 아세트니트릴 (약 2.0 mL) 중 화합물 31b (약 0.1 mmol) 및 TMSCN (약 0.5 mmol)의 용액을 약 0 내지 약 25°C에서 TMSOTf (약 0.5 mmol)로 처리하였다. 이어서 반응 혼합물을 약 실온에서 1 시간 동안, 이어서 약 65°C에서 약 3 일 동안 교반하였다. 반응을 포화 NaHCO₃으로 킨칭시키고 CH₃CO₂Et으로 회석하였다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 32b를 수득하였다.



[0796]

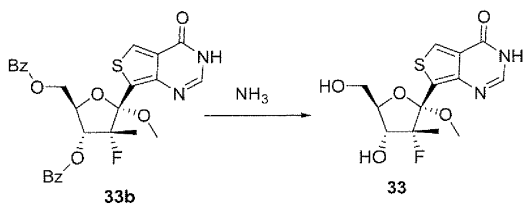
[0797] 화합물 32는 31c를 31으로 전환하는데 사용된 동일한 절차에 의해 32b로부터 제조하였다.

[0798] 화합물 33



[0799]

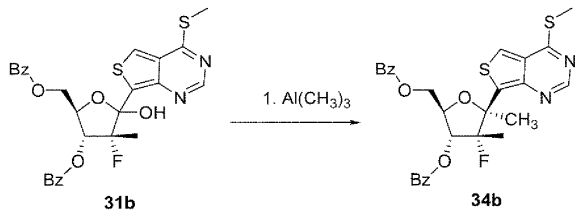
[0800] 화합물 31b (약 0.04 mmol) 및 무수 MeOH (약 5 mL)를 아세트산 (약 5 mL)로 처리하고 반응물을 밤새 약 실온에서 교반하였다. 포화 NaHCO₃을 첨가하여 반응 혼합물을 중화시키고 조 물질을 크로마토그래피에 의해 정제하여 33b를 수득하였다.



[0801]

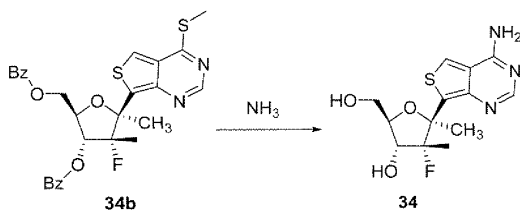
[0802] 화합물 33은 31c를 31으로 전환하는데 사용된 동일한 절차에 의해 33b로부터 제조하였다.

[0803] 화합물 34



[0804]

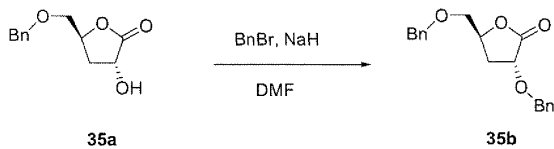
[0805] 건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크 (50 mL)에 화합물 31b (약 0.39 mmol) 및 무수 디클로로메탄 (약 10 mL)을 첨가하였다. 플라스크를 건조 얼음/아세톤 조 (약 -78°C)에 배치시키고 용액을 약 10 분 동안 교반하였다. BF₃-Et₂O (약 0.10 mL)를 적가하고 반응물을 약 10 분 동안 교반하였다. 이어서 AlMe₃ (약 1.16 mmol, 톨루엔 중 2.0 M)를 첨가하였다. 몇 분 후, 건조 얼음/아세톤 조를 제거하고 반응 혼합물을 약 실온 내지 약 45 °C에서 약 4 시간 내지 약 4 일에 걸쳐 교반하였다. MeOH (약 10 mL) 중 피리딘 (약 2 mL)의 용액을 첨가하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 크로마토그래피에 의해 정제하여 34b를 수득하였다.



[0806]

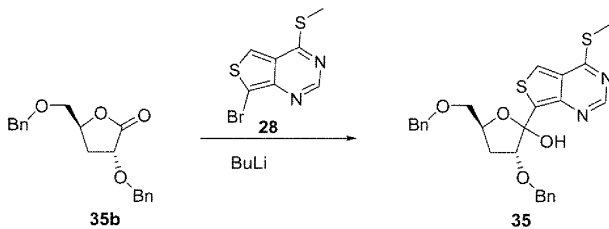
[0807] 화합물 34는 31c를 31로 전환하는데 사용된 동일한 절차에 의해 34b로부터 제조하였다.

[0808] 화합물 35



[0809]

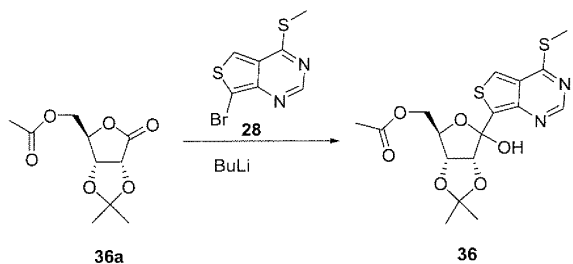
[0810] DMF (약 20 mL) 중 수소화나트륨 (오일 중 약 60% 현탁액, 약 10 mmol)의 현탁액에 DMF (약 10 mL) 중 35a (무현 [J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, 1991, 490]에 따라 제조됨, 약 2.2 g, 10 mmol)의 용액을 약 0°C에서 적가하였다. 이어서 혼합물을 기체 발생이 멈출때까지 약 실온에서 교반하였다. 벤질 브로마이드 (약 1 eq)를 첨가하고 혼합물을 약 1 내지 16 시간 동안 약 0 내지 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 빙수 (300 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 35b를 수득하였다.



[0811]

[0812] THF (약 20 mL) 중 7-브로모-4-(메틸티오)티에노[3,4-d]피리미딘 (28) (약 10 mmol)의 현탁액을 약 -78°C로 냉각시키고 헥산 중 BuLi (약 11 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 약 30 분 내지 약 4 시간 동안 교반하였다. 이어서 THF (약 10 mL) 중 35b (약 12 mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 약 1 시간 내지 약 8 시간 동안 약 -78°C에서 교반하였다. 포화 염화암모늄을 첨가하여 반응을 쉐킷시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 진공 하에 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 35를 수득하였다.

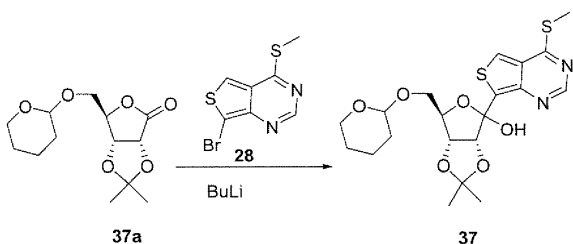
[0813] 화합물 36



[0814]

[0815] 화합물 36은 반응에서 35b를 화합물 36a (문헌 [Ogura, et al.. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75])로 대체함으로써 35와 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

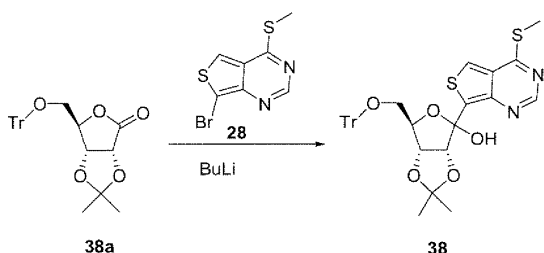
[0816] 화합물 37



[0817]

[0818] 화합물 37은 반응에서 35b를 화합물 37a (문헌 [Ogura, et al.. J. Org. Chem. 1972, 37, 72-75])로 대체함으로써 35와 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

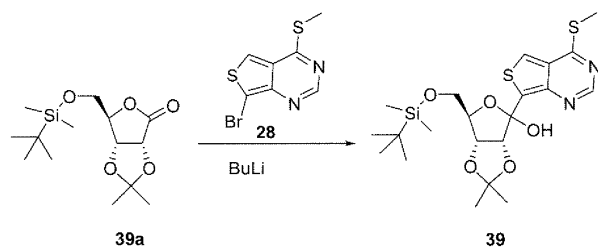
[0819] 화합물 38



[0820]

[0821] 화합물 38은 반응에서 35b를 화합물 38a (문헌 [Camps, et al.; Tetrahedron 1982, 38, 2395-2402])로 대체함으로써 35와 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

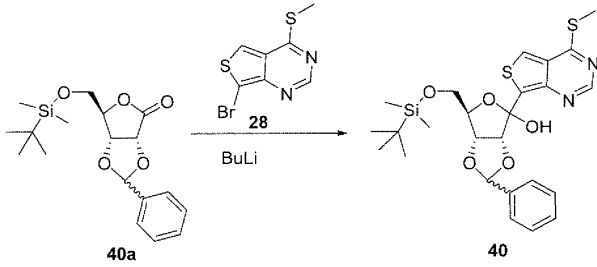
[0822] 화합물 39



[0823]

[0824] 화합물 39는 반응에서 35b를 화합물 39a (문헌 [Alessandrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344])로 대체함으로써 35와 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

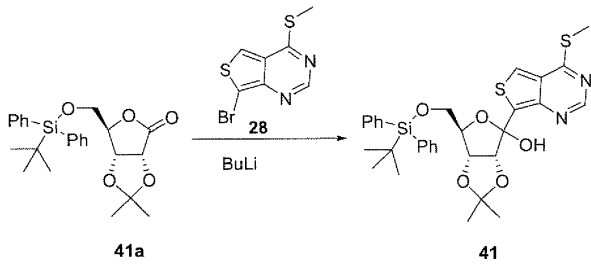
[0825] 화합물 40



[0826]

[0827] 화합물 40은 반응에서 35b를 화합물 40a (문헌 [Alessandrini, et al.; J. Carbohydrate Chem. 2008, 27, 322-344])로 대체함으로써 35와 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

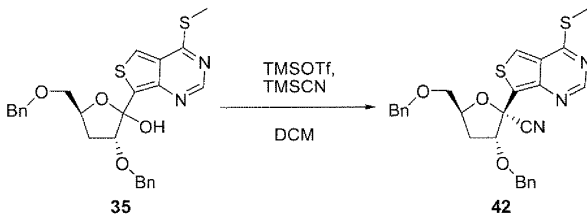
[0828] 화합물 41



[0829]

[0830] 화합물 41은 반응에서 35b를 화합물 41a(문헌 [Piccirilli, et al.; Helvetica Chimica Acta 1991, 74, 397-406])로 대체함으로써 35와 동일한 방식으로 합성될 수 있다.

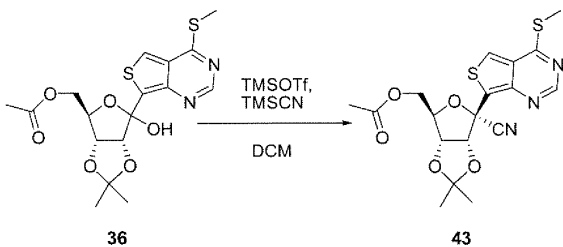
[0831] 화합물 42



[0832]

[0833] 화합물 42는 반응에서 화합물 31b를 35로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 35로 대체함으로써 사용될 수 있다.

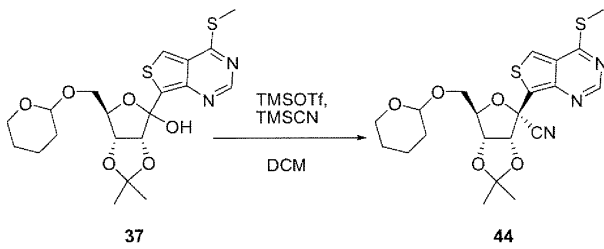
[0834] 화합물 43



[0835]

[0836] 화합물 43은 반응에서 화합물 31b를 36으로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 36으로 대체함으로써 사용될 수 있다.

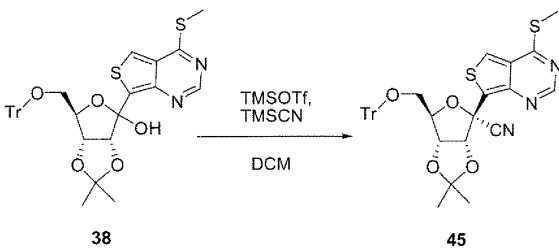
[0837] 화합물 44



[0838]

[0839] 화합물 44는 반응에서 화합물 31b를 37로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 37로 대체함으로써 사용될 수 있다.

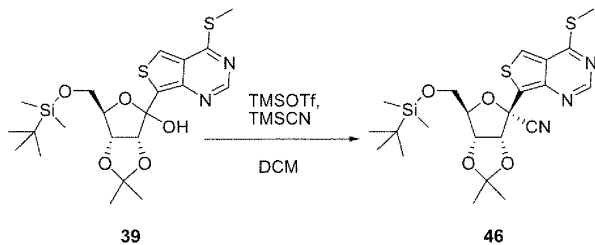
[0840] 화합물 45



[0841]

[0842] 화합물 45는 반응에서 화합물 31b를 38로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 38로 대체함으로써 사용될 수 있다.

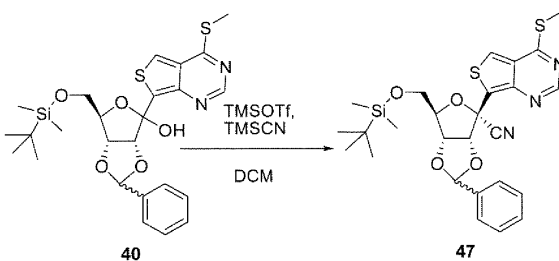
[0843] 화합물 46



[0844]

[0845] 화합물 46은 반응에서 화합물 31b를 39로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 39로 대체함으로써 사용될 수 있다.

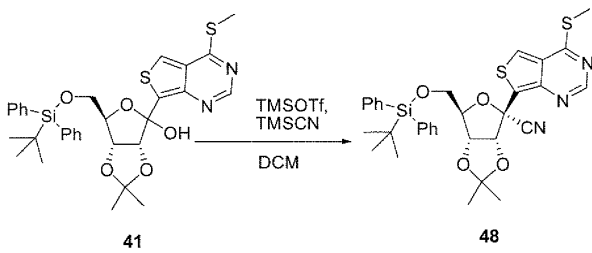
[0846] 화합물 47



[0847]

[0848] 화합물 47은 반응에서 화합물 31b를 40으로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 40으로 대체함으로써 사용될 수 있다.

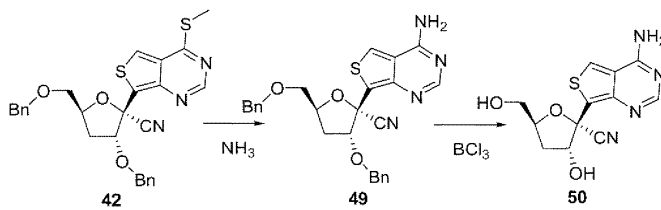
[0849] 화합물 48



[0850]

[0851] 화합물 48은 반응에서 화합물 31b를 41로 대체함으로써 32b와 동일한 방식으로 합성될 수 있다. 선택적으로, 화합물 1o로부터 화합물 29a를 합성하기 위한 방법은 1o를 41로 대체함으로써 사용될 수 있다.

[0852] 화합물 50

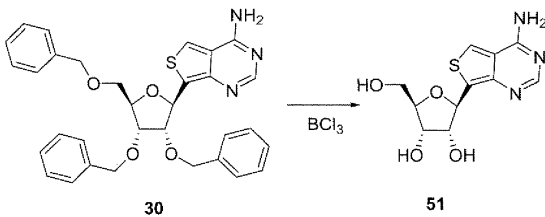


[0853]

[0854] 밤 반응기 중 42 (약 0.15 mmol) 및 암모니아의 혼합물을 약 40°C에서 약 4 내지 16 시간 동안 교반하였다. 암모니아의 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 49를 수득하였다.

[0855] 디클로로메탄 (약 6 mL) 중 49 (약 0.315 mmol)의 용액을 약 -78°C로 냉각하고 디클로로메탄 (약 4 mL) 중 BCl₃의 1.0 M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 피리딘 및 메탄올의 혼합물 (약 1:2, 약 9 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 농축시켰다. 잔류물을 27% 수산화암모늄 (약 30 mL) 중에 현탁시키고 농축시켰다. 이 후속 절차를 수회 반복하였다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 화합물 50을 수득하였다.

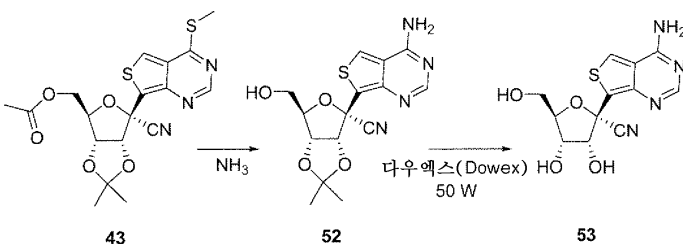
[0856] 화합물 51



[0857]

[0858] 디클로로메탄 (약 6 mL) 중 30 (약 0.315 mmol)의 용액을 약 -78°C로 냉각시키고 디클로로메탄 중 BCl₃의 1.0 M 용액 (약 4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 피리딘 및 메탄올의 혼합물 (약 1:2, 약 9 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 농축시켰다. 잔류물을 27% 수산화암모늄 (약 30 mL) 중에 현탁시키고 농축시켰다. 이 후속 절차를 수회 반복하였다. 잔류물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 화합물 51을 수득하였다.

[0859] 화합물 53

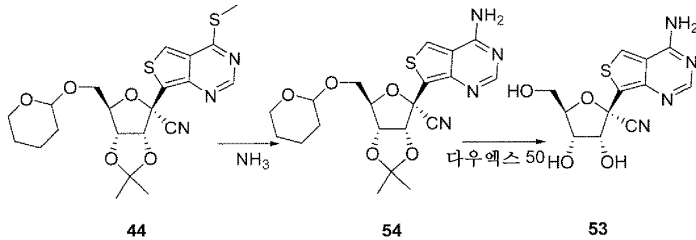


[0860]

[0861] 밤 반응기 중 43 (약 0.15 mmol) 및 암모니아의 혼합물을 약 40℃에서 약 4 내지 16 시간 동안 교반하였다. 암모니아의 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 52를 수득하였다.

[0862] 52 (약 0.1 mmol) 및 H₂O (약 1 mL)의 혼합물을 다우엑스 (Dowex) 50W (H⁺ 형태, 약 0.21 g, 약 10 당량)으로 처리하고 혼합물을 약 25 내지 약 80℃에서 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 53을 수득하였다.

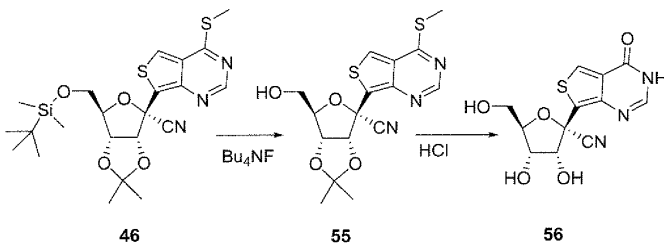
[0863] 화합물 53의 별법 합성.



[0864]

[0865] 화합물 54는 44를 기체로 사용하여 화합물 52와 동일한 방식으로 제조하였다. 54의 용액을 다우엑스 50W (H⁺ 형태)로 처리하여 52를 53으로 전환하여 화합물 53을 수득하였다.

[0866] 화합물 56

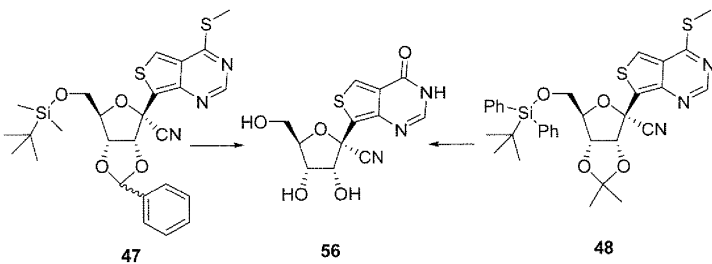


[0867]

[0868] THF (약 3 mL) 중 46 (약 0.39 mmol)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1 M, 약 0.39 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고 크로마토그래피에 의해 화합물 55를 단리하였다.

[0869] 55 (약 0.1 mmol) 및 수성 메탄올 (약 1 mL)의 혼합물을 약 0.1 내지 약 1 N 수성 HCl (약 5 mL)로 처리하고 혼합물을 약 25 내지 약 80℃에서 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 56을 수득하였다.

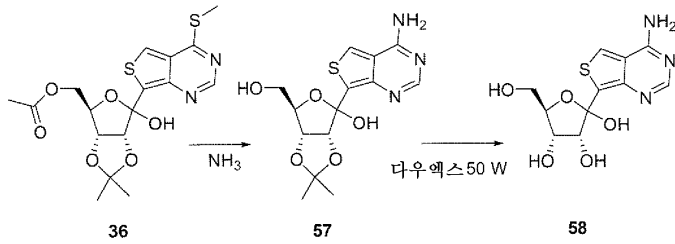
[0870] 화합물 56의 별법 합성



[0871]

[0872] 화합물 47 및 48은 46을 56으로 전환시키는 것에 대해 바로 기술된 것과 유사한 반응 조건을 사용하여 화합물 56으로 전환될 수 있다.

[0873] 화합물 58

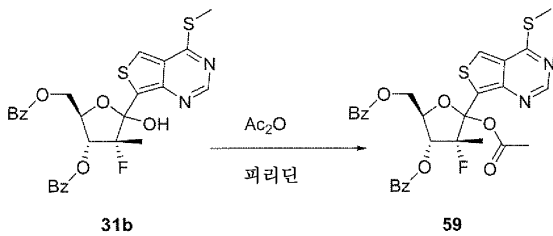


[0874]

[0875] 밤 반응기 중 36 (약 0.15 mmol) 및 암모니아의 혼합물을 약 40℃에서 약 4 내지 16 시간 동안 교반하였다. 암모니아의 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 57을 수득하였다.

[0876] 57 (약 0.1 mmol) 및 H₂O (약 1 mL)의 혼합물을 다우엑스 50W (H⁺ 형태, 약 0.21 g, 약 10 당량)로 처리하고 혼합물을 약 25 내지 약 80℃에서 약 30 분 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 58을 수득하였다.

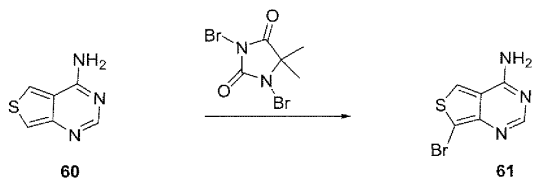
[0877] 화합물 59



[0878]

[0879] 피리딘 (약 1.5 mL) 중 31b (약 0.51 mmol)의 용액을 아세트산 무수물 (약 3.08 mmol)로 처리하고 약 25 내지 약 120℃에서 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 희석 HCl로 이어서 포화 염화암모늄으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 59의 2개의 입체이성질체를 수득하였다.

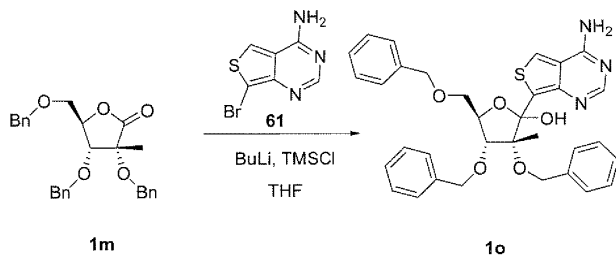
[0880] 화합물 61



[0881]

[0882] 화합물 61은 반응에서 화합물 27을 화합물 60 (문헌 [J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509]에 따라 수득됨)으로 대체함으로써 화합물 28과 동일한 방식으로 수득될 수 있다.

[0883] 화합물 1o의 별법 합성



[0884]

[0885] 별법 1

[0886] 건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크 (100 mL)에 화합물 61 (약 1.10 mmol) 및 무수 THF (약 1.5 mL)를

첨가하였다. 이어서 TMSCl (276 μ L, 약 2.2 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 1 시간 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 플라스크를 건조 얼음/아세톤 조 (약 -78°C)에 배치시키고 BuLi (약 4.0 mmol, 헥산 중 1.6 M)을 적가하였다. 약 30 분 내지 약 2 시간 후, THF 중 1m (약 1.0 mmol)의 용액을 0°C 로 냉각시키고 이어서 반응 플라스크에 적가하였다. 약 -78°C 에서 약 30 분 내지 약 2 시간 동안 교반시킨 후, 플라스크를 약 0°C 로 가온하고 포화 NH_4Cl (약 5 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 유기물을 EtOAc (3 x 10 mL)를 사용하여 추출하고 합한 유기 층을 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 물질을 크로마토그래피에 의해 정제하여 1o를 수득하였다.

[0887] 별법 2

[0888] 건조된, 아르곤 퍼징된 둥근 바닥 플라스크에 화합물 61 (약 45 mmol) 및 무수 THF (약 60 mL)를 첨가하였다. 이어서 TMSCl (약 99 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 약 1 내지 24 시간 동안 교반하였다. 플라스크를 건조 얼음/아세톤 조 (약 -78°C)에 배치하고 BuLi (약 158 mmol, 헥산 중 1.6M)을 적가하였다. 약 30 분 내지 약 2 시간 후, 반응 혼합물을 THF 중 1m (약 30 mmol)의 용액에 -78°C 에서 캐놀라를 통해 첨가하였다. 약 -78°C 에서 약 30 분 내지 약 2 시간 후, 플라스크를 약 0°C 로 가온하였다. 포화 NH_4Cl (약 150 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. 유기물을 EtOAc (3 x 100 mL)을 사용하여 추출하고 합한 유기 층을 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 조 물질을 크로마토그래피에 의해 정제하여 1o를 수득하였다.

[0889] 별법 3

[0890] 무수 THF (약 20 mL)의 약 0.5 M LiCl 용액 중 화합물 61 (약 10 mmol)의 현탁액에 TMSCl (약 20 mmol)을 첨가하고 반응물을 약 실온에서 약 1 내지 약 24 시간 동안 교반하였다. 약 -20°C 로 냉각시킨 후, 디에틸 에테르 (약 6.67 mL) 중 약 3.0 M 메틸 마그네슘 클로라이드를 교반하면서 적가하였다. 이어서 혼합물을 약 30 분 내지 약 4 시간에 걸쳐서 실온으로 가온되도록 하였다. 약 -20°C 로 다시 냉각한 후, 터보 그리냐르(Turbo Grignard) (THF 중 1.3 M)를 마그네슘-브롬 교환이 거의 완료될 때까지 나누어 첨가하였다 (약 30 분 내지 약 4 시간에 걸쳐 약 15.5 mL). 이어서 1m (약 12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응을 메탄올로 퀸칭시키고 1o를 상기 기재된 바와 같이 단리하였다.

[0891] 별법 4

[0892] THF (약 6.5 mL) 중 화합물 61 (약 2.35 mmol)의 현탁액에 BuLi (헥산 중 1.6 M, 약 1.6 mL)을 약 -78°C 에서 첨가하였다. 약 30 분 내지 약 2 시간 후, THF (약 1.2 mL) 중 1,2-비스-[(클로로디메틸)실라닐] 에탄 (약 2.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 약 30 분 내지 약 2 시간 후, BuLi (약 1.6 mL)을 첨가하였다. 추가 약 30 분 내지 약 2 시간 후, BuLi (약 1.5 mL)을 첨가하였다. 약 30 분 내지 약 2 시간 후, THF (약 2 mL) 중 1m (약 1.64 mmol)의 용액을 이어서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 -78°C 에서 약 30 분 내지 약 2 시간 동안 아르곤 하에 교반하였다. 아세트산 (약 0.7 mL)을 적가하여 반응을 퀸칭시키고, 이어서 포화 염화암모늄을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 1o를 수득하였다.

[0893] 항바이러스 활성

[0894] 본 발명의 또 다른 측면은 바이러스 감염의 억제를 필요로 하는 것으로 추정되는 샘플 또는 대상체를 본 발명의 조성물로 처리하는 단계를 포함하는, 바이러스 감염을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0895] 본 발명의 맥락 내에서, 바이러스를 함유하는 것으로 추정되는 샘플은 천연 또는 인공 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양물; 생물학적 샘플, 예컨대 생물학적 물질 샘플 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 침, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 식품, 물, 또는 공기 샘플; 생물 산물 샘플, 예컨대 세포의 추출물, 특히, 바람직한 당단백질을 합성하는 재조합 세포의 추출물 등을 포함한다. 전형적으로 샘플은 바이러스 감염, 빈번하게는 병원성 유기체, 예컨대 종양 바이러스를 유도하는 유기체를 함유하는 것으로 추정될 것이다. 샘플은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 비롯한 임의의 매질에 함유될 수 있다. 샘플은 인간과 같은 살아있는 유기체, 및 세포 배양물과 같은 인공 물질을 포함한다.

[0896] 원하는 경우, 조성물의 적용 후 본 발명의 화합물의 항-바이러스 활성은 이러한 활성을 검출하는 직접적 방법 및 간접적 방법을 비롯한 임의의 방법에 의해 관찰할 수 있다. 이러한 활성을 결정하는 정량적, 정성적, 및 반-정량적 방법이 모두 고려된다. 전형적으로 상기 기재된 바와 같은 스크리닝 방법 중 하나를 적용할 수 있으나, 살아있는 유기체의 생리적 특성의 관찰과 같은 임의의 다른 방법이 또한 적용 가능하다.

- [0897] 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성은 공지된 표준 스크리닝 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 항바이러스 활성은 하기 일반적 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0898] 세포-기반 플라비바이러스 면역검출 검정
- [0899] BHK21 또는 A549 세포를 트립신 처리하고, 계수하고, 2% 태아 소 혈청 (FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 함스(Hams) F-12 배지 (A549 세포) 또는 RPMI-1640 배지 (BHK21 세포)에서 2×10^5 세포/ml로 희석하였다. 2×10^4 개의 세포를 투명한 96-웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 분배하고, 37°C, 5% CO₂에서 밤새 두었다. 다음 날, 세포를 다양한 농도의 시험 화합물의 존재 하에 37°C에서 1 시간 동안 5% CO₂에서 48 시간 동안 감염증복도 (MOI) 0.3으로 바이러스에 감염시켰다. 세포를 PBS로 1회 세척하고, 차가운 메탄올로 10 분 동안 고정하였다. PBS로 2회 세척한 후, 고정된 세포를 1% FBS 및 0.05% 트윈(Tween)-20을 함유한 PBS로 실온에서 1시간 동안 차단하였다. 이어서, 1차 항체 용액 (4G2)을 1% FBS 및 0.05% 트윈-20을 1:20 내지 1:100의 농도로 함유하는 PBS에 3 시간 동안 첨가하였다. 이어서, 세포를 PBS로 3회 세척한 후, 서양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-접합된 항-마우스 IgG (시그마(Sigma), 1:2000 희석)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBS로 3회 세척한 후, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB) 기질 용액 (시그마) 50 μl를 2 분 동안 각 웰에 첨가하였다. 0.5 M 황산을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 플레이트를 바이러스 로드 정량화를 위해 450 nm 흡광도에서 판독하였다. 측정 후, 세포를 PBS로 3회 세척한 후, 프로피듐 요오다이드와 함께 5 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세포 수 정량화를 위해 테칸 사파이어(Tecan Safire)TM 판독기 (여기 537 nm, 방출 617 nm)에서 판독하였다. 시험 화합물의 평균 흡광도 대 로그 농도로부터 용량 반응 곡선을 플롯팅하였다. 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀을 계산 하였다. 양성 대조군, 예컨대 N-노닐-데옥시노리지마이신을 사용할 수 있었다.
- [0900] 세포-기반 플라비바이러스 세포변성 효과 검정
- [0901] 웨스트 나일 바이러스 또는 일본 뇌염 바이러스에 대한 시험을 위해, BHK21 세포를 트립신 처리하고, 2% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 배지에 4×10^5 세포/mL 농도로 희석하였다. 뎅기 바이러스에 대한 시험을 위해, Huh7 세포를 트립신 처리하고, 5% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 DMEM 배지에 4×10^5 세포/mL 농도로 희석하였다. 50 마이크로리터의 세포 현탁액 (2×10^4 개의 세포)을 96-웰 광학 하부 PIT 중합체-기재 플레이트 (현 시점)의 각 웰에 분배하였다. 세포를 배양 배지에서 37°C, 5% CO₂에서 밤새 배양하고, 이어서 웨스트 나일 바이러스 (예를 들어, B956 균주) 또는 일본 뇌염 바이러스 (예를 들어, 나카야마 균주)에 MOI = 0.3으로, 또는 뎅기 바이러스 (예를 들어, DEN-2 NGC 균주)에 MOI = 1로 시험 화합물의 다양한 농도의 존재 하에 감염시켰다. 바이러스 및 화합물을 함유하는 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 72시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 인큐베이션을 끝낸 후, 100 마이크로리터의 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)TM 시약을 각 웰에 첨가하였다. 내용물을 케도 진탕기에서 2분 동안 혼합하여 세포 용해를 유도하였다. 플레이트를 10 분 동안 실온에서 인큐베이션하여 발광 신호를 안정화시켰다. 플레이트 판독기를 사용하여 발광 판독을 기록하였다. 양성 대조군, 예컨대 N-노닐-데옥시노리지마이신을 사용할 수 있었다.
- [0902] 뎅기 감염의 마우스 모델의 항바이러스 활성.
- [0903] 화합물을 생체내 뎅기 바이러스 감염의 마우스 모델에 대해 시험하였다 (문헌 [Schul et al., J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74]). 6 내지 10주령의 AG129 마우스 (B&K 유니버설 리미티드(B&K Universal Ltd), H11, 영국)를 개별적으로 환기된 케이지에서 사육하였다. 마우스에 TSV01 뎅기 바이러스 2 현탁액 0.4 mL를 복막내 주사하였다. 이소플루란 마취 하에 안와후 천공으로 혈액 샘플을 취하였다. 혈액 샘플을 시트르산나트륨을 함유한 튜브에 0.4%의 최종 농도로 수집하고, 즉시 6000 g에서 3분 동안 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 혈장 (20 마이크로리터)를 780 마이크로리터 RPMI-1640 배지에 희석시키고 플라크 검정 분석을 위해 액체 질소에서 급속 동결시켰다. 잔류 혈장을 시토키인 및 NS1 단백질 수준 측정을 위해 남겨두었다. 마우스에서 뎅기 바이러스혈증이 발병하고, 수일에 걸쳐 고조되어 감염 후 3 일째 최고조에 달하였다.
- [0904] 항바이러스 활성을 시험하기 위해서, 본 발명의 화합물을 비히클 유체, 예를 들어 10% 에탄올, 30% PEG 300 및 60% D5W (물 중 5% 텍스트로스; 또는 6 N HCl (1.5 eq):1 N NaOH (pH 3.5로 조정):pH 3.5의 100 mM 시트레이트 완충제 (0.9% v/v:2.5% v/v:96.6% v/v)에 용해시켰다. 36마리의 6 내지 10주령 AG129 마우스를 각각 6마리씩 6개의 군으로 나누었다. 모든 마우스를 상기 기재된 뎅기 바이러스로 감염시켰다 (0일). 1군은 본 발명의 화

합물 0.2 mg/kg을 0일 (땡기 감염 직전 최초 투여)에서 출발하여 연속 3일 동안 1일 2회 (아침 일찍 1회 및 저녁 늦게 1회)로 200 mL/마우스의 경구 섭식으로 투여하였다. 2, 3 및 4군은 본 발명의 화합물 1 mg/kg, 5 mg/kg 및 25 mg/kg을 각각 상기와 동일한 방식으로 투여하였다. 양성 대조군, 예컨대 (2R,3R,4R,5R)-2-(2-아미노-6-히드록시-퓨린-9-일)-5-히드록시메틸-3-메틸-테트라히드로-푸란-3,4-디올을 상기 군과 동일한 방식으로 200 마이크로리터/마우스의 경구 섭식에 의해 투여하여 사용할 수 있었다. 추가 군은 비히클 유체만으로 처리하였다.

[0905] 감염 후 3일째에, 이소플루란 마취 하에 안와후 천공으로 대략 100 마이크로리터의 혈액 샘플 (시트르산나트륨으로 항-응고됨)을 마우스로부터 취하였다. 원심분리하여 각각의 혈액 샘플로부터 혈장을 수득하고, 이를 플라크 검정 분석을 위해 액체 질소에서 급속 동결하였다. 수집된 혈장 샘플을 술(Schul) 등에 의해 기재된 바와 같이 플라크 검정으로 분석하였다. 시토카인을 또한 술에 의해 기재된 바와 같이 분석하였다. 플라텔리아 (Platelia)TM 키트 (바이오래드 래보레이토리즈(BioRad Laboratories))를 사용하여 NS1 단백질 수준을 분석하였다. 시토카인 수준 및/또는 NS1 단백질 수준 감소로 항바이러스 효과를 나타내었다.

[0906] 전형적으로 약 5 내지 100 배, 보다 전형적으로 10 내지 60 배, 가장 전형적으로 20 내지 30 배의 바이러스혈증의 감소가 본 발명의 화합물 5 내지 50 mg/kg 시도 투여량으로 얻어졌다.

[0907] HCV IC₅₀ 측정

[0908] 검정 프로토콜: 야생형 또는 S282T (문헌 [Migliaccio, et al., J. Biol. Chem. 2003, 49164-49170; Klump, et al., J. Biol. Chem. 2006, 3793-3799]) 돌연변이체 폴리머라제 효소를 본 검정에서 사용하였다. NS5b 폴리머라제 검정 (40 µL)을, 검정 플레이트에 28 µL의 폴리머라제 혼합물 (최종 농도: pH 7.5에서 50 mM 트리스-HCl, 10 mM KCL, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM EDTA, 4 ng/µL의 RNA 주형 및 75 nM HCV Δ21 NS5b 폴리머라제)을 첨가하고 이후 4 µL의 화합물 희석물을 첨가함으로써 수행하였다. 폴리머라제 및 화합물을, 8 µL의 뉴클레오티드 기질 혼합물 (K_M의 33P-α-표지된 경쟁 뉴클레오티드 및 0.5 mM의 나머지 3가지 뉴클레오티드)을 첨가하기 전 10 분 동안 35°C에서 예비 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 덮고 35°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 반응물을 진공을 사용하여 96-웰 DEAE-81 필터 플레이트를 통해 여과하였다. 이어서 필터 플레이트를 진공 하에 다양한 부피의 0.125 M NaHPO₄, 물 및 에탄올로 세척하여 부착되지 않은 표지를 제거하였다. 이어서 플레이트를 탑카운트(TopCount) 상에서 계수하여 백그라운드 대조군에 대해 생성물 합성의 수준을 평가하였다. IC₅₀ 값을 프리즘 피팅 프로그램을 사용하여 측정하였다.

[0909] 바람직하게는, 본원에 기재된 화합물은 1000 µM 미만, 보다 바람직하게는 100 µM 미만, 가장 바람직하게는 10 µM 미만의 IC₅₀으로 NS5b 폴리머라제를 억제하였다. 본 발명의 화합물의 활성의 대표적인 예를 하기 표 30에 나타내었다.

[0910] <표 30>

본 발명의 실시예에 대한 대표적 IC₅₀.

화합물 번호	IC ₅₀ , µM
4	0.37
63	0.27

[0911]

[0912] HCV EC₅₀ 측정

[0913] 레플리콘 세포를 제네티신(Geneticin) 없이, 100 µL의 배양 배지에 웰당 8 x 10³ 세포의 밀도로 96-웰 플레이트에 파종하였다. 화합물을 연속적으로 100% DMSO 중에서 계단 희석하고, 이어서 1:200 희석으로 세포를 첨가하여, 0.5% DMSO의 최종 농도 및 200 µL의 전체 부피를 달성하였다. 플레이트를 3 일 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, 배양 배지를 제거하고 세포를 프로메가(Promega)의 루시페라제 검정 시스템으로 제공된 용해 완충제 중에 용해시켰다. 제조업체의 지침에 따라, 100 µL의 루시페라제 기질을 용해된 세포에 첨가하고 루시페라제 활성을 탑카운트 발광측정기로 측정하였다. 바람직하게는, 본원에 기재된 화합물은 1000 µM 미만, 보다 바람직하게는 100 µM 미만, 가장 바람직하게는 10 µM 미만의 EC₅₀을 갖는다. 본 발명의 화합물의 활성의 대표적인

예를 하기 표 31에 나타내었다.

[0914] <표 31>

본 발명의 실시예에 대한 대표적 EC₅₀.

화합물 번호	EC ₅₀ , μM
1	90
2	6.1
62	24
64	2.9

[0915]

[0916] 본 발명의 화합물의 세포독성은 하기 일반적 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다.

[0917] 세포독성 세포 배양 검정 (CC50의 측정):

[0918] 검정은 대사 기질을 사용하는 시험된 화합물의 세포독성 효과의 평가를 기반으로 한다.

[0919] CC50의 측정을 위한 검정 프로토콜:

[0920] 1. 5% 태아 소 혈청 및 항생제가 보충된 RPMI-1640 배지 중에 MT-2 세포를 유지시켰다.

[0921] 2. 96-웰 플레이트에 세포를 분배하고 (각 웰 당 100 μl 중 20,000개의 세포) 다양한 농도의 시험된 화합물을 3별식으로 첨가하였다 (100 μl/웰). 처리되지 않은 대조군을 포함시켰다.

[0922] 3. 37°C에서 5 일 동안 세포를 인큐베이션하였다.

[0923] 4. 암실에서 포스페이트-완충 염수 (pH 7.4) 중 2mg/ml의 농도로 XTT 용액 (검정 플레이트 당 6 ml)을 제조하였다. 용액을 수조에서 5 분 동안 55°C에서 가열하였다. XTT 용액 6 ml 당 50 μl의 N-메틸페나조늄 메타술페이트 (5 μg/ml)를 첨가하였다.

[0924] 5. 검정 플레이트의 각 웰로부터 100 μl의 배지를 제거하고 각 웰에 100 μl의 XTT 기질 용액을 첨가하였다. CO₂ 인큐베이터에서 45 내지 60 분 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0925] 6. 각 웰에 20 μl의 2% 트리톤 X-100을 첨가하여 XTT의 대사 전환을 정지시켰다.

[0926] 7. 650 nm에서의 백그라운드를 제외시키고 450 nm에서 흡광도를 읽었다.

[0927] 8. 처리하지 않은 대조군에 대하여 백분율 흡광도를 플로팅하고 세포 성장의 50% 억제를 초래하는 약물 농도로서의 CC50 값을 추정하였다. 흡광도는 세포 성장에 정비례하는 것으로 간주하였다.

[0928] 상기 본원에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 문헌은 개별적으로 참조로 포함된 것과 마찬가지로 본원에 참조로 포함된다.

[0929] 본 발명은 다양한 특정하고 바람직한 실시양태 및 기술과 관련하여 기재되었다. 그러나, 당업자는 본 발명의 취지 및 범주 내에 있는 한 여러 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다.