



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월05일
(11) 등록번호 10-2486023
(24) 등록일자 2023년01월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7015258
(22) 출원일자(국제) 2015년12월07일
심사청구일자 2020년11월12일
(85) 번역문제출일자 2017년06월02일
(65) 공개번호 10-2017-0094180
(43) 공개일자 2017년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/078796
(87) 국제공개번호 WO 2016/091791
국제공개일자 2016년06월16일
(30) 우선권주장
14196789.3 2014년12월08일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013158776 A1

(73) 특허권자
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리
(72) 발명자
타리 압델라
벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀
센 파마슈티카 엔브이
벤데빌르 산드린느 마리 헬렌
벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀
센 파마슈티카 엔브이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 15 항

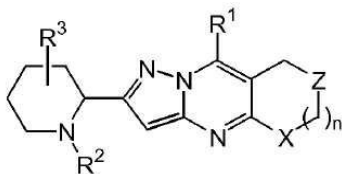
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 의 복제에 대하여 저해 활성을 갖는 피페리딘 치환된 삼환식 피라졸로 [1, 5-A] 피리미딘 유도체

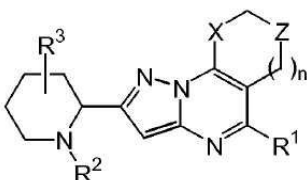
(57) 요약

본 발명은 항바이러스 활성을 갖는, 특히, 호흡기 세포융합 바이러스 (respiratory syncytial virus; RSV)의 복제에 대하여 저해 활성을 갖는 하기 화학식 I-a 또는 I-b:

[화학식 I-a]



[화학식 I-b]



의 신규한 치환 삼환식 피라졸로 피리미딘 화합물에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 그러한 신규 화합물의 제법, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

(72) 발명자

윤커스 팀 휴고 마리아

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

라보이송 피에르 장-마리 베르나르

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

데민 사무엘 도미니크

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

후 릴리

벨기에왕국 2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

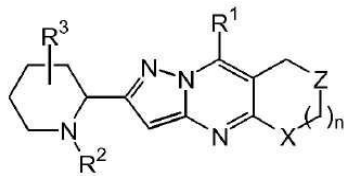
명세서

청구범위

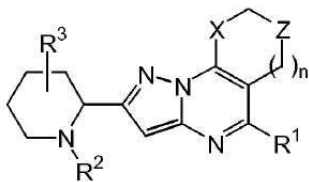
청구항 1

하기 화학식 I-a 또는 화학식 I-b의 화합물 (이의 임의의 입체화학적 이성체 형태를 포함함), 또는 이의 제약상 허용가능한 산 부가염:

[화학식 I-a]



[화학식 I-b]



[여기서,

n은 정수 0, 1 또는 2이며;

X는 CH₂, O, CH₂O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 수소, C₁₋₄알킬 또는 벤질임)이고;

Z는 CH₂, O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 수소, C₁₋₄알킬 또는 벤질임)이며;

X 또는 Z 중 적어도 하나는 CH₂이고;

R¹은 수소, 히드록시, C₁₋₄알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹이며;

헤테로시클릴¹은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이고, 각각의 헤테로시클릴¹은 C₁₋₄알킬, 히드록시, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬옥시카르보닐, 아미노, C₁₋₄알킬아미노카르보닐, 또는 C₁₋₄알킬술폰닐로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며;

R²는 페닐-(CO)-이고, 페닐은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 또는 C₁₋₄알킬술폰닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나;

R³는 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 또는 퀴녹살리닐로부터 선택되는 이환식 복소환이고, 상기 이환식 복소환은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 및 C₁₋₄알킬술폰닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며;

R³은 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시, 또는 할로임].

청구항 2

제1항에 있어서,

n이 정수 0, 1 또는 2이며;

X가 CH₂, O, CH₂O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 C₁₋₄알킬임)이고;

Z가 CH₂, O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 C₁₋₄알킬임)이며;

X 또는 Z 중 적어도 하나가 CH₂이고;

R¹이 수소, 히드록시, C₁₋₄알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹이며;

헤테로시클릴¹은 피롤리디니, 또는 모르폴리닐이고;

R²가 페닐-(CO)-이며, 페닐은 수소, C₁₋₄알킬, 또는 C₁₋₄알킬술폰닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나;

R²가 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 또는 퀴녹살리닐로부터 선택되는 이환식 복소환이고, 상기 이환식 복소환은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 및 C₁₋₄알킬술폰닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며;

R³이 수소인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 산 부가염.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹이 헤테로시클릴¹이며; n이 0이고; X가 CH₂이며 Z가 CH₂인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R¹이 헤테로시클릴¹이며; n이 1이고; X가 CH₂이며 Z가 CH₂인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R¹이 헤테로시클릴¹이며; n이 2이고; X가 CH₂이며 Z가 CH₂인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹이 헤테로시클릴¹이며; n이 0이고; X가 CH₂이며 Z가 O인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R¹이 헤테로시클릴¹이며; n이 1이고; X가 CH₂이며 Z가 O인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R¹이 헤테로시클릴¹이며; n이 2이고; X가 CH₂이며 Z가 O인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R¹이 디(C₁₋₄알킬)아미노이며; n이 1이고; X가 NR⁴ (여기서, R⁴는 C₁₋₄알킬임)이며 Z가 CH₂인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R¹이 C₁₋₄알킬이며; n이 1이고; X가 CH₂이며 Z가 CH₂인 화학식 I-a의 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R¹이 C₁₋₄알킬이며; n이 1이고; X가 CH₂이며 Z가 CH₂인 화학식 I-b의 화합물.

청구항 12

제약상 허용가능한 담체와, 치료적 활성량(therapeutically active amount)의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염의 치료용 제약 조성물.

청구항 13

치료적 활성량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 제약상 허용가능한 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료용 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 14

의약으로 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 청구된 화합물.

청구항 15

호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 청구된 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 항바이러스 활성을 갖는, 특히, 호흡기 세포융합 바이러스 (respiratory syncytial virus; RSV)의 복제에 대하여 저해 활성을 갖는 신규한 치환 삼환식 피라졸로 피리미딘 화합물에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 그러한 신규 화합물의 제법, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 호흡기 세포융합 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간 RSV 또는 호흡기 세포융합 바이러스는 소 RSV 바이러스와 함께 파라믹소바이러스과 (family of Paramyxoviridae), 뉴모바이러스 아과 (subfamily pneumoviridae)의 구성원인 거대 RNA 바이러스이다. 인간 RSV는 전세계의 모든 연령층의 사람에게 있어서 소정 스펙트럼의 기도 질환에 책임이 있다. 이는 영유아기 및 소아기 동안 하기도 질병의 주요 원인이다. 모든 영유아의 절반 이상이 그들 생애의 첫 해에 RSV에 직면하고, 거의 모두 그의 첫 2년 내에 RSV에 직면한다. 학동기전 아동에 있어서의 감염은 여러 해 동안 지속되는 폐 손상을 야기할 수 있고, 그 후 생애에서 만성 폐질환 (만성 천명(chronic wheezing), 천식)의 원인이 될 수도 있다. 학동기 아동 및 성인은 RSV 감염시 종종 (악성) 감기를 앓는다. 노년기에 있어서, 민감성이 다시 증가하며, 고령자에서 RSV는 다수의 폐렴 발생에 연루되어 유의한 사망률을 초래하였다.

[0003] 주어진 하위군(subgroup)으로부터의 바이러스에 의한 감염은 다음의 겨울철에, 동일 하위군으로부터의 RSV 단리물에 의한 후속적인 감염을 방지하지 못한다. 단지 2가지 하위유형(subtype), A 및 B의 존재에도 불구하고, 이와 같이 RSV의 재감염이 일반적이다.

[0004] 오늘날, 단지 3가지의 약물이 RSV 감염에 대한 사용용으로 인가되었다. 첫 번째의 것은 입원한 아동에 있어서 중증 RSV 감염에 대한 에어로졸 치료제를 제공하는 뉴클레오시드 유사체인 리바비린(ribavirin)이다. 에어로졸 투여 경로, 독성(최기성(teratogenicity)의 위험), 비용 및 고도 가변성 효능이 그의 사용을 제한한다. 다클론 및 단클론 항체 면역자극제인 다른 두 약물, 레스피감(RespiGam)[®] 및 시나기스(Synagis)[®] (팔리비주맙(palivizumab))를 예방적인 방식으로 사용하고자 한다. 이들 둘 모두는 매우 고가이며, 비경구 투여를 필요로 한다.

[0005] 안전하고 효과적인 RSV 백신을 개발하려는 다른 시도는 지금까지 모두 실패로 끝났다. 불활성화된 백신은 질환을 방지하지 못했으며, 사실 일부의 경우에는 후속적인 감염 동안 질환을 증강시켰다. 생명을 약화시킨 백신이 시도되어 왔으며, 이때 성공은 제한적이었다. 분명히, RSV 복제에 대항하여 효력이 있고 비독성이며 투여가 용

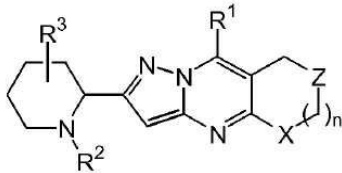
이한 약물에 대한 필요가 있다. 경구 투여될 수 있는, RSV 복제에 대항하는 약물을 제공하는 것이 특히 바람직하다.

[0006] 항-RSV 활성을 나타내는 화합물이 국제 공개 제2011/163518호, 국제 공개 제2013/096681호 및 국제 공개 제2013/158776호에 개시되어 있다.

발명의 내용

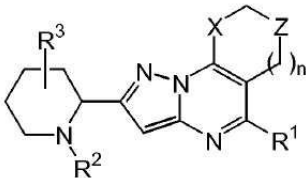
[0007] 본 발명은 하기 화학식 I-a 및 화학식 I-b의 화합물 (이의 임의의 입체화학적 이성체 형태를 포함함), 또는 이의 제약상 허용가능한 산 부가염에 관한 것이다:

[0008] [화학식 I-a]



[0009]

[0010] [화학식 I-b]



[0011]

[0012] 여기서,

[0013] n은 정수 0, 1 또는 2이며;

[0014] X는 CH₂, O, CH₂O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 수소, C₁₋₄알킬 또는 벤질임)이고;

[0015] Z는 CH₂, O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 수소, C₁₋₄알킬 또는 벤질임)이며;

[0016] X 또는 Z 중 적어도 하나는 CH₂이고;

[0017] R¹은 수소, 히드록시, C₁₋₄알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹이며;

[0018] 헤테로시클릴¹은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이고, 각각의 헤테로시클릴¹은 C₁₋₄알킬, 히드록시, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬옥시-카르보닐, 아미노, C₁₋₄알킬아미노카르보닐, 또는 C₁₋₄알킬술포닐로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 임의로 치환되며;

[0019] R²는 페닐-(CO)-이고, 페닐은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-옥시, 또는 C₁₋₄알킬술포닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나;

[0020] R³는 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 또는 퀴녹살리닐로부터 선택되는 이환식 복소환이고, 상기 이환식 복소환은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬-옥시, 및 C₁₋₄알킬술포닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며;

[0021] R³은 수소, C₁₋₆알킬, 히드록시, 또는 할로이다.

[0022] 전술한 정의에서 사용되는 바와 같이,

[0023] - 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 총칭하며;

- [0024] - C₁₋₄알킬은 탄소 원자수가 1 내지 4인 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 1-메틸에틸, 2-메틸프로필 등을 정의하며;
- [0025] - (CO) 또는 (C=O)는 카르보닐을 나타낸다.
- [0026] 본원에서 사용되는 바와 같이, "본 발명의 화합물"이라는 용어는 화학식 I-a 및 화학식 I-b의 화합물, 및 이의 염 및 용매화물을 포함함을 의미한다.
- [0027] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단지 실선으로 나타낸 그리고 실선 쐐기 (solid wedged) 또는 해시드 (hashed) 쐐기 결합으로 나타내지 않은, 또는 달리 1개 이상의 원자 주위에서 특정 배열 (예를 들어, R, S)을 갖는 것으로 표시된 결합을 갖는 임의의 화학식에서는 각각의 가능한 입체이성체, 또는 2가지 입체이성체의 혼합물이 고려된다.
- [0028] 이상 및 이하에서, "화학식 I의 화합물" 및 "화학식 I의 화합물의 합성의 중간체"는 이의 입체이성체 및 이의 호변이성체 형태를 포함함을 의미한다.
- [0029] 이상에서 또는 이하에서 "입체이성체", "입체이성체 형태" 또는 "입체화학적 이성체 형태"라는 용어는 상호교환 가능하게 사용된다.
- [0030] 본 발명은 순수한 입체이성체로서의 또는 2가지 이상의 입체이성체의 혼합물로서의 본 발명의 화합물의 모든 입체이성체를 포함한다. 거울상 이성체는 서로 포개질 수 없는 거울상인 입체이성체이다. 한 쌍의 거울상 이성체의 1:1 혼합물은 라세미체 또는 라세미 혼합물이다. 부분입체이성질체 (또는 부분입체이성체)는 거울상 이성체가 아닌 입체이성체이며, 즉, 이것은 거울상으로서 관련된 것이 아니다. 화합물이 이중 결합을 포함할 경우, 치환체는 E 또는 Z 배열로 존재할 수 있다. 2가 환형 (부분) 포화 라디칼 상의 치환체는 시스- 또는 트랜스-배열 중 어느 하나를 가질 수 있으며; 예를 들어, 화합물이 2치환 시클로알킬 기를 포함할 경우, 치환체는 시스 또는 트랜스 배열로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학적으로 가능할 때는 언제든지 거울상 이성체, 부분입체이성체, 라세미체, E 이성체, Z 이성체, 시스 이성체, 트랜스 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0031] 모든 상기 용어, 즉, 거울상 이성체, 부분입체 이성체, 라세미체, E 이성체, Z 이성체, 시스 이성체, 트랜스 이성체 및 이들의 혼합물의 의미는 당업자에게 공지되어 있다.
- [0032] 절대 배열은 칸-인골드-프렐로그 (Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 명시된다. 비대칭 원자에서의 배열은 R 또는 S 중 어느 하나로 명시된다. 절대 배열이 공지되지 않은 분할 입체이성체는 이것이 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다. 예를 들어, 절대 배열이 공지되지 않은 분할 거울상 이성체는 이것이 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다.
- [0033] 특정 입체이성체가 확인될 때, 이는 상기 입체이성체에 다른 입체이성체가 실질적으로 없음을 의미하며, 즉, 상기 입체이성체가 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 더욱 더 바람직하게는 5% 미만, 특히 2% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 1% 미만의 다른 입체이성체와 결부됨을 의미한다. 따라서, 화학식 I의 화합물이 예를 들어 (R)로서 명시될 때, 이는 이 화합물에 (S) 이성체가 실질적으로 없음을 의미하며; 화학식 I의 화합물이 예를 들어 E로서 명시될 때, 이는 이 화합물에 Z 이성체가 실질적으로 없음을 의미하며; 화학식 I의 화합물이 예를 들어 시스로서 명시될 때, 이는 이 화합물에 트랜스 이성체가 실질적으로 없음을 의미한다.
- [0034] 화학식 I에 따른 화합물 중 일부는 그의 호변이성체 형태로도 존재할 수 있다. 그러한 형태는, 상기 화학식 I로 명백하게 표시되지는 않지만 이것이 존재할 수 있는 한 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0035] 단일 화합물이 입체이성체 및 호변이성체 형태 둘 모두로 존재할 수 있음이 뒤따른다.
- [0036] 의심을 피하기 위해, 화학식 I의 화합물은 그의 천연 또는 비천연 동위원소 형태 중 임의의 형태의 진술된 원자를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 언급될 수 있는 본 발명의 실시 양태는 (a) 화학식 I의 화합물이 이 화합물의 임의의 원자와 관련하여 동위원소 풍부한 것이 아니거나 표시되지 않은 것; 및 (b) 화학식 I의 화합물이 이 화합물의 1개 이상의 원자와 관련하여 동위원소 풍부한 것이거나 표시된 것을 포함한다. (화학식 I의 화합물의 1개 이상의 원자와 관련하여) 동위원소 풍부하거나 1개 이상의 안정한 동위원소로 표시된 화학식 I의 화합물은 예를 들어 중수소, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁴N, ¹⁵O 등과 같은 1개 이상의 원자로 표시되거나 동위원소 풍부한 화학식 I의 화합물을 포함한다.
- [0037] 이상에서 언급된 바와 같이, 제약상 허용가능한 산 부가염은 화학식 I의 화합물이 형성할 수 있는 치료적 활성 비독성 산 부가염 형태를 포함함을 의미한다. 이러한 제약상 허용가능한 산 부가염은 염기 형태를 그러한 적절

한 산으로 처리함으로써 편리하게 수득될 수 있다. 적절한 산은 예를 들어 무기 산, 예컨대 할로젠화수소산, 예를 들어 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 산; 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 프로판산, 히드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산 (즉, 에탄디옥산), 말론산, 숙신산 (즉, 부탄-디옥산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, *p*-아미노살리실산, 판산 등의 산을 포함한다.

- [0038] 역으로 말하자면, 염 형태는 적절한 염기를 이용한 처리에 의해 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.
- [0039] 화학식 I의 화합물은 비용매화된 형태 및 용매화된 형태 둘 모두로 존재할 수 있다. 본원에서 '용매화물'이라는 용어는 본 발명의 화합물 및 1가지 이상의 제약상 허용가능한 용매 분자, 예를 들어 물 또는 에탄올을 포함하는 분자 회합을 설명하기 위하여 사용된다. 본원에서 '수화물'이라는 용어는 상기 용매가 물일 때 사용된다.
- [0040] 흥미로운 화학식 I의 화합물은 하기 제한 중 하나 이상이 적용되는 화학식 I의 화합물이다:
- [0041] a) n은 0임; 또는
- [0042] b) n은 1임; 또는
- [0043] c) n은 2임; 또는
- [0044] d) R¹은 수소임; 또는
- [0045] e) R¹은 히드록시, C₁₋₄알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹임; 또는
- [0046] f) R¹은 또는 디(C₁₋₄알킬)아미노임; 또는
- [0047] g) R¹은 헤테로시클릴¹임; 또는
- [0048] h) R²는 페닐-(CO)-이며, 페닐은 수소, C₁₋₄알킬, 또는 C₁₋₄알킬술폰닐아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환됨; 또는
- [0049] i) R²는 이환식 복소환 퀴나졸리닐이고, 상기 이환식 복소환은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬옥시, 및 C₁₋₄알킬술폰닐-아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환됨; 또는
- [0050] j) R³은 수소임; 또는
- [0051] k) X는 CH₂이며 Z는 CH₂임; 또는
- [0052] l) X는 CH₂이며 Z는 0임; 또는
- [0053] m) X는 CH₂O이며 Z는 CH₂임; 또는
- [0054] n) X는 NR⁴ (여기서, R⁴는 C₁₋₄알킬임)이며 Z는 CH₂임; 또는
- [0055] o) 헤테로시클릴¹은 피롤리디닐임; 또는
- [0056] p) 헤테로시클릴¹은 모르폴리닐임.
- [0057] 제1 실시 양태에서, 본 발명은
- [0058] n이 정수 0, 1 또는 2이며;
- [0059] X가 CH₂, 0, CH₂O 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 C₁₋₄알킬임)이고;
- [0060] Z가 CH₂, 0 또는 NR⁴ (여기서, R⁴는 C₁₋₄알킬임)이며;
- [0061] X 또는 Z 중 적어도 하나가 CH₂이고;

- [0062] R^1 이 수소, 히드록시, C_{1-4} 알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹이며;
- [0063] 헤테로시클릴¹은 피롤리디니, 또는 모르폴리닐이고;
- [0064] R^2 가 페닐-(CO)-이며, 페닐은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬술폰아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되거나;
- [0065] R^2 가 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 또는 퀴녹살리닐로부터 선택되는 이환식 복소환이고, 상기 이환식 복소환은 수소, 할로, 트리플루오로메틸, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-옥시, 및 C_{1-4} 알킬술폰아미노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 치환되며;
- [0066] R^3 이 수소인 화학식 I-a 또는 화학식 I-b의 화합물 (이의 임의의 입체화학적 이성체 형태를 포함함) 또는 이의 제약상 허용가능한 산 부가염에 관한 것이다.
- [0067] 화합물의 제1 군은 R^1 이 수소인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0068] 화합물의 제2 군은 R^1 이 히드록시, C_{1-4} 알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0069] 화합물의 제3 군은 R^1 이 수소인 화학식 I-b의 화합물이다.
- [0070] 화합물의 제4 군은 R^1 이 히드록시, C_{1-4} 알킬, 아미노, 모노- 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 또는 헤테로시클릴¹인 화학식 I-b의 화합물이다.
- [0071] 화합물의 제5 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 0이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0072] 화합물의 제6 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 1이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0073] 화합물의 제7 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 2이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0074] 화합물의 제8 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 0이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-b의 화합물이다.
- [0075] 화합물의 제9 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 1이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-b의 화합물이다.
- [0076] 화합물의 제10 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 2이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-b의 화합물이다.
- [0077] 화합물의 제11 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 0이며; X가 CH_2 이며 Z가 0인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0078] 화합물의 제12 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 1이며; X가 CH_2 이며 Z가 0인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0079] 화합물의 제13 군은 R^1 이 헤테로시클릴¹이며; n이 0이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0080] 화합물의 제14 군은 R^1 이 디(C_{1-4} 알킬)아미노이며; n이 1이며; X가 NR^4 (여기서, R^4 는 C_{1-4} 알킬임)이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0081] 화합물의 제15 군은 R^1 이 C_{1-4} 알킬이며; n이 1이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-a의 화합물이다.
- [0082] 화합물의 제16 군은 R^1 이 C_{1-4} 알킬이며; n이 1이며; X가 CH_2 이며 Z가 CH_2 인 화학식 I-b의 화합물이다.
- [0083] 화학식 I-a 및 I-b의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에게 친숙한 변형 및 유도체화를 이용하여 본원에 논의된 반응식에 따라 제조될 수 있다. 본원에서 사용되

는 출발 재료는 구매가능하거나 본 기술 분야에 공지된 일상적인 방법, 예컨대 표준 참고 도서에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 하기에 기술된 것을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

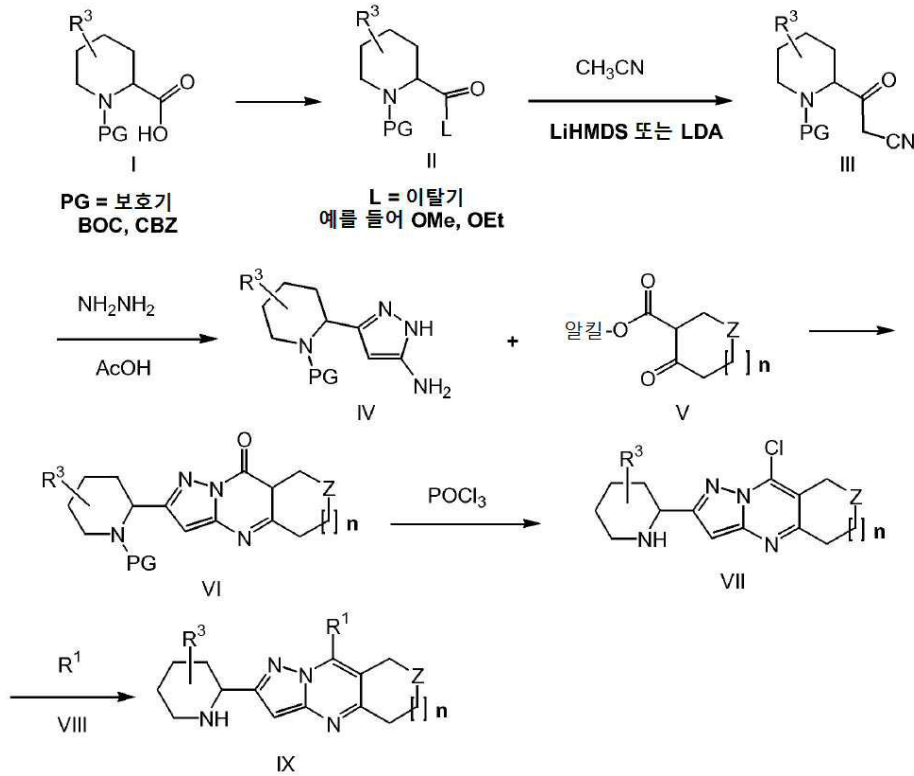
[0084] 임의의 하기 합성 시퀀스 (sequence) 동안, 관련된 분자들 중 임의의 것 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이것은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다.

[0085] 달리 표시되지 않으면, 반응식에서 치환체는 상기와 같이 정의된다. 생성물의 단리 및 정제는 통상의 지식의 화학자에게 공지된 표준 절차에 의해 성취된다.

[0086] 일반 반응식 1 내지 4는 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 방법을 설명한다. 이러한 반응식에서 설명된 일반적인 방법은 본 발명의 추가의 화합물의 제조에 또한 이용될 수 있다.

[0087] 출발 재료 I은 바람직하게는 (S) 입체화학 특성을 갖는 고리 질소에 인접한 탄소 원자 상의 카르복실 기를 갖는 보호된 (PG) 피페리딘이다. 이 피페리딘은 또한 다른 기로 치환될 수 있다. 피페리딘 고리 질소 상의 보호기는 바람직하게는 BOC 또는 CBZ이며, 문헌[Green and Wutts, protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기술된 방법을 이용하여 합성 동안 도입되거나 제거될 수 있다. 반응식 1에서 N-보호된 환형 아미노복소환 I 상의 카르복실산 기가 이탈기에 의해 첫 번째로 활성화된다. 전형적인 이탈기는 알킬 에스테르 (예를 들어 메틸 또는 에틸 에스테르)이며, 이는 카르복실산을 비-수성 또는 저-수성 산성 조건 하에서 적절한 알코올로 처리함으로써 또는 염기, 예컨대 탄산세슘 등의 존재 하에 메틸 요오다이드로 처리함으로써 생성된다. 대안적으로, 산은 표준 펩티드 커플링 절차, 예를 들어 EDCI/HOBT, HATU, DCC 등을 이용하여 바인랩 (Weinreb) 아미드로서 활성화될 수 있다. 일단 산이 에스테르 또는 바인랩 아미드 II로서 활성화되면, 아세토니트릴 음이온의 부가가 수행된다. 음이온은 아세토니트릴 및 강염기, 예를 들어 리튬 또는 소듐 헥사메틸디실라지드 (LiHMDS) 또는 알킬 리튬 염기, 예를 들어 nBuLi로부터 생성되었으며, 에스테르 또는 바인랩 아미드와 반응시킬 때 시아노 케톤 III을 생성한다. 그 후 시아노 케톤과 히드라진 아세테이트 염의 반응은 아미노피라졸 중간체 IV를 생성한다. 이것은 다른 축합 반응을 통한 다른 측쇄를 갖는 삼환식 복소환 VI의 형성에 있어서 핵심 중간체이다. 아미노 피라졸 IV와 환형 케토-에스테르 V의 축합에 의해 삼환식 유사체 VI이 생성된다. 그 후 삼환식 유사체 VI를 승온 하에 순 POCl₃으로 처리하여 (일부의 경우에 유기 염기, 예컨대 디이소프로필에틸 아민 또는 트리에틸아민이 이 반응을 개선시킬 수 있음) 클로라이드 VII을 생성한다. POCl₃ 조건 하에 산성 불안정 보호기, 예를 들어 BOC가 전형적으로 제거되지만, 이것이 부분적인 경우, 산, 예를 들어 디옥산 중 4 N HCl을 이용한 추가의 처리를 이용하여 잔존 BOC 보호 물질을 제거할 수 있다. 다른 보호기가 이용되면, 문헌[Green and Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기술된 절차를 이용하여 보호기를 제거할 수 있다. 클로라이드 VII 상의 브리지헤드 (bridgehead) 질소에 인접한 클로라이드의 대체를 전형적으로 실온에서 친핵체 VIII을 이용하여 행하여 화합물 IX를 제공할 수 있다. 전형적인 친핵체 VIII은 트리에틸아민과 같은 염기의 부재 또는 존재 하에 반응할 수 있는 아민이다 (반응식 1).

[0088] [반응식 1]



[0089]

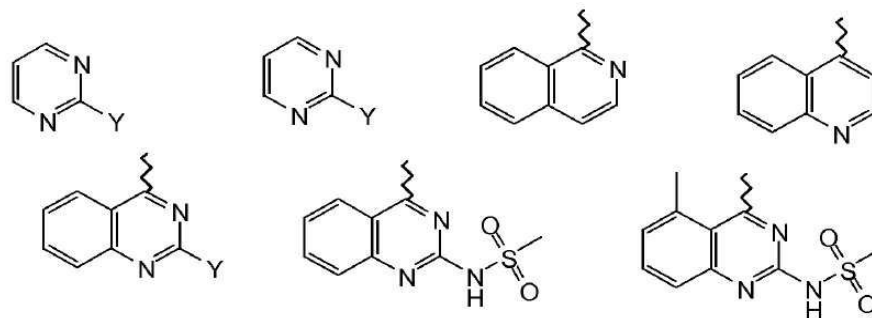
[0090] 화합물 XI는 본원에 개시된 실시 양태에 따라 아미노 기를 갖는 화합물 IX, 및 복소환식 할라이드 화합물 X로부터 합성될 수 있다. 반응은 염기 및 8족 내지 10족 전이 금속 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다. N-복소환식 아민 화합물을 생성하기 위한 복소환식 할라이드 화합물과 아민 사이의 반응의 일례가 반응식 2에 제시되어 있을 수 있다. 간략하게는, 복소환식 할라이드 X 화합물을 염기 및 킬레이팅 리간드 (LL)를 포함하는 8족 내지 10족 전이 금속 (M) 착물의 존재 하에 아민 화합물 IX와 반응시켜 N-아릴 아민 화합물을 형성한다. 특정 실시 양태에서, 8족 내지 10족 전이 금속은 팔라듐, 백금, 및 니켈 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 8족 내지 10족 전이 금속은 팔라듐이다. 대안적으로, 이러한 촉합은 유기 염기, 예컨대 디-이소프로필 에틸 아민의 존재 하에 양성자성 용매, 예컨대 알코올 등, 바람직하게는 메톡시 에탄올에서 수행될 수 있다.

[0091] 본 발명의 공정에서 사용되는 복소환식 화합물은 하기 화학식 X의 임의의 복소환식 화합물일 수 있다:

[0092] [화학식 X]

[0093] Het—Y

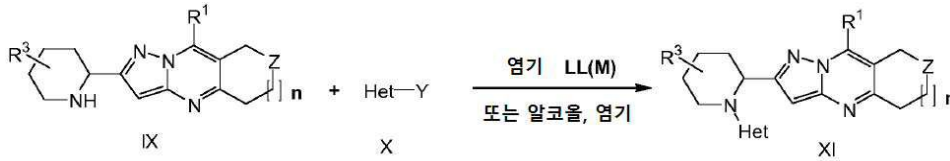
[0094] 화학식 I의 화합물에 대하여 정의된 바와 같이, 화학식 X의 화합물에서, 임의로 치환된 바람직한 복소환식 기로는 하기가 있다:



[0095]

[0096] 화학식 X에서, Y는 임의의 할라이드 원자 (F, Cl, Br, I), 또는 본 기술 분야에 공지된 임의의 황-함유 이탈기 (예를 들어, 트리플레이트, 술포네이트, 토실레이트 등)일 수 있다. 클로라이드가 본 발명의 공정에서 특히 바람직하다 (반응식 2).

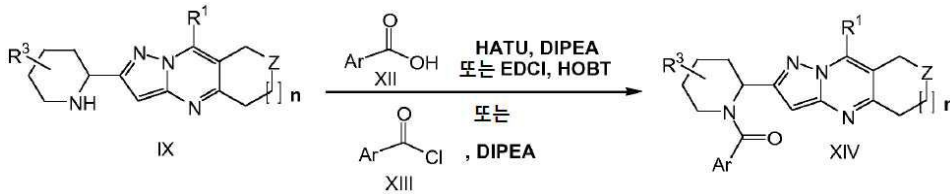
[0097] [반응식 2]



[0098]

[0099] 화합물 IX 상의 시클로아미노알킬 고리에서의 비보호된 NH는 HATU/디-이소프로필-에틸아민을 사용하여 산 XII를 펩티드 커플링시키는 것 또는 티오닐 또는 옥살릴 클로라이드를 사용하여 산 클로라이드 XIII을 생성하고 그 후 화합물 IX에 첨가하는 것 (염기, 예컨대 디-이소프로필-에틸 아민의 존재 하에) 중 어느 하나의 표준 절차를 이용하여 아실화되어 화합물 XIV를 제공한다 (반응식 3)

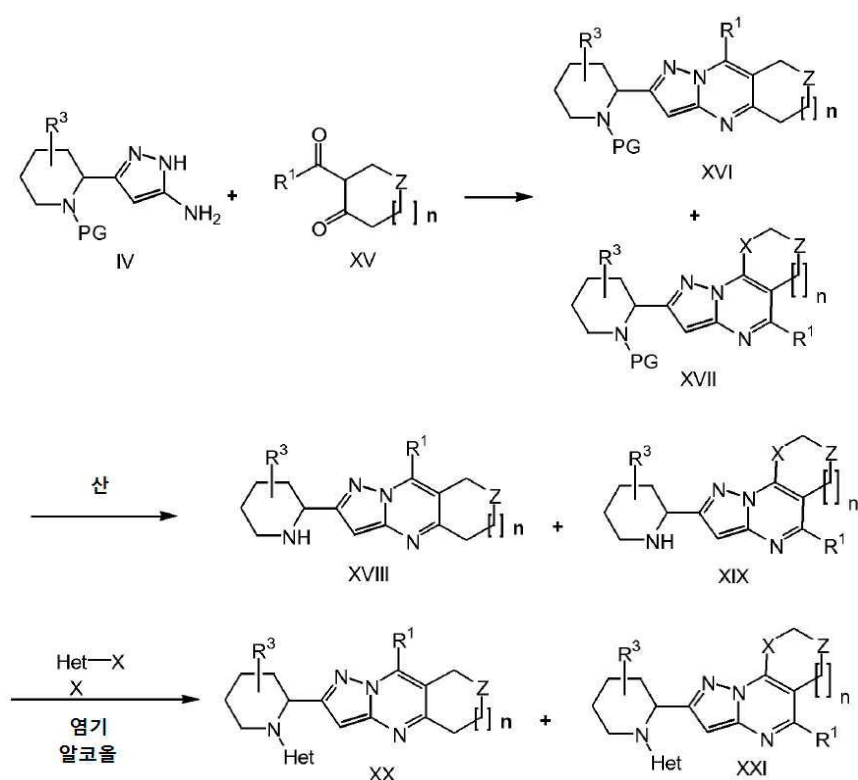
[0100] [반응식 3]



[0101]

[0102] 승온에서 산 (아세트산)의 존재 하에서의 베타-아세틸 환형 케톤 XV (예를 들어 2-아세틸시클로헥사논)를 이용한 아미노피라졸 IV의 대안적인 축합은 중간체 XVI 및 XVII의 혼합물을 초래한다. 이것이 일단 산성 불안정 보호기, 예를 들어 BOC일 경우 이 혼합물에서의 보호기의 제거는 전형적으로 TFA 또는 무기 산을 이용하여 제거되며, 예를 들어, 디옥산 중 4 N HCl을 이용하여 BOC 보호된 물질을 제거할 수 있다. 다른 보호기가 이용되면, 문헌[Green and Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition]에 기술된 절차를 이용하여 보호기를 제거할 수 있다. 유리 아민 XVIII 및 XIX를 반응식 2에 설명된 바와 같이 다양한 복소환에 의해 알킬화하여 최종 화합물 XX 및 XXI를 생성한다 (반응식 4).

[0103] [반응식 4]



[0104]

[0105]

[0106] 화학식 I-a 및 I-b의 화합물은 또한 본 기술 분야에 공지된 기 변환 반응에 따라 화학식 I-a 및 I-b의 화합물을

서로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.

- [0107] 출발 재료 및 일부의 중간체는 공지된 화합물이며 구매가능하거나, 일반적으로 본 기술 분야에 공지된 통상적인 반응 절차에 따라 제조될 수 있다.
- [0108] 이상에서 설명된 공정에서 제조된 화학식 I-a 및 I-b의 화합물은 본 기술 분야에 공지된 분할 절차에 따라 서로로부터 분리될 수 있는 거울상 이성체들의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 라세미 형태로 수득된 화학식 I-a 및 I-b의 화합물은 적합한 키랄 산과의 반응에 의해 상응하는 부분입체 이성체 염 형태로 전환될 수 있다. 상기 부분입체 이성체 염 형태는 후속적으로, 예를 들어 선별적 또는 분별적 결정화에 의해 분리되며, 거울상 이성체가 알칼리에 의해 그로부터 유리된다. 화학식 I-a 및 I-b의 화합물의 거울상 이성체 형태를 분리하는 대안적인 방식은 키랄 고정상을 이용한 액체 크로마토그래피를 포함한다. 상기 순수 입체화학적 이성체 형태는 또한 적절한 출발 재료의 상응하는 순수 입체화학적 이성체 형태로부터 유도될 수 있되, 단, 반응은 입체특이적으로 일어난다. 바람직하게는, 특정 입체이성체가 요망되는 경우, 상기 화합물은 입체특이적 제조 방법에 의해 합성된다. 이러한 방법은 유리하게는 거울상 이성체로서 순수한 (enantiomerically pure) 출발 재료를 이용한다.
- [0109] 화학식 I-a 및 I-b의 화합물은 항바이러스 특성을 나타낸다. 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하여 치료가능한 바이러스 감염은 오르토- 및 파라믹소바이러스 (paramyxovirus), 그리고 특히 인간 및 소 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)에 의해 야기되는 감염을 포함한다. 게다가, 다수의 본 발명의 화합물은 RSV의 돌연변이된 주 (strain)에 대하여 활성을 갖는다. 부가적으로, 많은 본 발명의 화합물이 유리한 약동학적 프로파일을 나타내며, 생체이용성 면에서 매력적인 특성 (허용가능한 반감기, AUC 및 피크 값을 포함하며, 불리한 현상, 예컨대 불충분한 빠른 개시 및 조직 보유성이 결여됨)을 갖는다.
- [0110] 본 발명의 화합물의 RSV에 대한 시험관 내 항바이러스 활성은 [발명을 실시하기위한 구체적인 내용]의 실험 파트에 설명된 바와 같은 테스트에서 테스트되었으며, 이는 또한 바이러스 수율 (virus yield) 감소 분석법에서 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물의 RSV에 대한 생체 내 항바이러스 활성은 문헌[Wyde et al., Antiviral Research, 38, p. 31-42(1998)]에 기술된 바와 같이 코튼 래트 (cotton rat)를 이용하여 테스트 모델에서 입증될 수 있다.
- [0111] 부가적으로 본 발명은 1가지 이상의 제약상 허용가능한 담체 및 치료적 유효량의 화학식 I-a 및 I-b의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0112] 본 발명의 제약 조성물의 제조를 위하여, 활성 성분으로서의 염기 또는 산 부가염 형태의 특정한 화합물의 유효량을 1가지 이상의 제약상 허용가능한 담체와 친밀한 혼합물 형태로 조합하는데, 상기 담체는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 바람직하게는 이러한 제약 조성물은 바람직하게는 경구 투여, 직장 투여, 경피 투여 또는 비경구 주사에 적합한 단위 투여 형태 (unitary dosage form)로 존재한다.
- [0113] 예를 들어, 경구 투여 형태의 조성물의 제조에 있어서, 경구용 액체 제제, 예컨대 현탁액, 시럽, 엘릭시르 및 용액의 경우에 일반적인 액체 제약 담체 중 임의의 것, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 알약, 캡슐 및 정제의 경우에 고체 제약 담체, 예컨대 전분, 당, 카올린, 활택제, 결합제, 붕해제 등이 이용될 수 있다. 정제 및 캡슐이 그의 용이한 투여 때문에 가장 유리한 액체 투여 단위 형태를 대표하며, 이 경우, 고체 제약 담체가 명확히 이용된다. 비경구 주사 조성물에 있어서, 제약 담체는 주로 살균수를 포함하지만, 활성 성분의 용해도를 향상시키기 위하여 다른 성분이 포함될 수 있다. 주사 용액 (injectable 용액)은 예를 들어 식염수, 글루코스 용액 또는 이 2가지의 혼합물을 포함하는 제약 담체의 이용에 의해 제조될 수 있다. 또한 주사 현탁액이 적절한 액체 담체, 현탁제 등의 이용에 의해 제조될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에서, 제약 담체는 피부에 대하여 유의한 유해 효과를 야기하지 않는 작은 비율의 적합한 첨가제와 임의로 조합된, 침투 향상제 및/또는 적합한 습윤제를 임의로 포함할 수 있다. 상기 첨가제는 활성 성분의 피부에의 투여를 용이하게 하기 위하여 및/또는 요망되는 조성물의 제조에 도움이 되기 위하여 선택될 수 있다. 이러한 국소 조성물은 다양한 방식으로, 예를 들어 경피 패치, 스폿-온 (spon-on) 또는 연고로서 투여될 수 있다. 화학식 I-a 및 I-b의 화합물의 부가염은, 상응하는 염기 형태에 비하여 그의 증가된 수용해도로 인하여, 수성 조성물의 제조에서 명확하게 더 적합하다.
- [0114] 투여의 용이함 및 투여량의 균일성을 위하여 본 발명의 제약 조성물을 투여 단위 형태 (dosage unit form)로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "투여 단위 형태"는 단위 투약형 (unitary dosage)으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 나타내며, 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 결부되어 요망

되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 성분을 포함한다. 그러한 투여 단위 형태의 예로는 정제 (분할선이 있는 (scored) 또는 코팅된 정제를 포함함), 캡슐, 알약, 산제 패킷 (packet), 웨이퍼 (wafer), 주사 용액 또는 현탁액, 티스푼풀 (teaspoonful), 테이블스푼풀 (tablespoonful) 등과, 이들의 분리형 멀티플 (segregated multiple)이 있다.

[0115] 경구 투여를 위하여, 본 발명의 제약 조성물은 고체 투약 형태, 예를 들어 정제 (삼킬 수 있는 형태 및 저작 가능한 형태 둘 모두), 캡슐 또는 젤라틴 캡슐 (gelcap)의 형태를 취할 수 있으며, 이는 제약상 허용가능한 부형제 및 담체, 예컨대 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등), 충전제 (예를 들어 락토스, 미정질 셀룰로오스, 인산칼슘 등), 활택제 (예를 들어 스테아르산마그네슘, 활석, 실리카 등), 붕해제 (예를 들어 감자 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트 등), 습윤제 (예를 들어 소듐 라우릴술페이트) 등을 이용한 통상적인 수단에 의해 제조된다. 그러한 정제는 또한 본 기술 분야에 잘 알려진 방법에 의해 코팅될 수 있다.

[0116] 경구 투여용 액체 제제는 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 이것은 사용 전에 물 및/또는 또 다른 적합한 액체 담체와의 혼합을 위한 건조 생성물로서 제형화될 수 있다. 그러한 액체 제제는, 임의로 다른 제약상 허용가능한 첨가제, 예컨대 현탁제 (예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 수화 식용 지방), 유화제 (예를 들어 레시틴 또는 아카시아), 비-수성 담체 (예를 들어 아몬드유, 유성 에스테르 또는 에틸 알코올), 감미제, 착향제, 착색제 및 방부제 (예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 이용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0117] 본 발명의 조성물에서 유용한 제약상 허용가능한 감미제는 바람직하게는 1가지 이상의 강한 감미제, 예컨대 아스파탐, 아세술팜 포타슘, 소듐 시클라메이트, 알리탐, 디히드로칼콘 감미제, 모넨린, 스테비오사이드 수크랄로스 (4,1',6'-트리-클로로-4,1',6'-트리데옥시갈락토수크로스), 또는 바람직하게는 사카린, 소듐 또는 칼슘 사카린과, 임의로, 1가지 이상의 벌크 감미제, 예컨대 소르비톨, 만니톨, 프룩토스, 수크로스, 말토스, 이소말트 (isomalt), 글루코스, 수소화 글루코스 시럽, 자일리톨, 캐라멜 또는 꿀을 포함한다. 강한 감미제는 통상적으로 낮은 농도로 사용된다. 예를 들어, 소듐 사카린의 경우, 상기 농도는 최종 제형의 약 0.04% 내지 0.1% (중량/부피)의 범위일 수 있다. 벌크 감미제는 더 큰 농도로 효과적으로 사용될 수 있으며, 이는 약 10% 내지 약 35%, 바람직하게는 약 10% 내지 15% (중량/부피)의 범위이다.

[0118] 저-투여량 제형에서 쓴 맛 성분을 차폐할 수 있는 제약상 허용가능한 착향제는 바람직하게는 과일향, 예컨대 체리향, 라즈베리향, 블랙 커런트 (black currant)향, 또는 딸기향이다. 2가지 착향제의 조합이 매우 우수한 결과를 생성할 수 있다. 고-투여량 제형에 있어서, 더 강한 제약상 허용가능한 착향제, 예컨대 캐러멜 초콜릿 (Caramel Chocolate), 민트 쿨 (Mint Cool), 판타지 (Fantasy) 등이 요구될 수 있다. 각각의 착향제는 최종 조성물에 약 0.05% 내지 1% (중량/부피)의 범위의 농도로 존재할 수 있다. 상기 강한 착향제들의 조합이 유리하게 사용된다. 바람직하게는 제형화 환경 하에서 맛 및/또는 색의 어떠한 변화 또는 손실도 겪지 않는 착향제가 사용된다.

[0119] 화학식 I-a 및 I-b의 화합물은 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 정맥내 주입에 의한, 주사, 편리하게는 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 첨가된 방부제를 포함하는, 단위 투여 형태, 예를 들어 앰풀 또는 다회 용량 용기로 제공될 수 있다. 이것은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 등장제 (isotonizing agent), 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열원 무함유 살균수와 혼합하기 위하여 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0120] 또한 화학식 I-a 및 I-b의 화합물은 예를 들어 코코아 버터 및/또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 포함하는, 좌약 또는 정제 관장제와 같은 직장용 조성물 형태로 제형화될 수 있다.

[0121] 일반적으로, 항바이러스적 일일 유효량은 체중 1 kg당 0.01 mg 내지 500 mg, 더 바람직하게는 체중 1 kg당 0.1 mg 내지 50 mg인 것이 고려된다. 요구되는 용량을 그 날 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 2회, 3회, 4회의 또는 이보다 더 많은 하위용량 (sub-dose)으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 하위용량은 예를 들어 단위 투여 형태당 1 내지 1000 mg, 특히 5 내지 200 mg의 활성 성분을 포함하는 단위 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0122] 정확한 투여량 및 투여 빈도는 사용되는 화학식 I-a 및 I-b의 특정 화합물, 치료되는 특정 병태, 치료되는 병태의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 장애의 정도 및 전반적인 신체 상태와, 개체가 복약 중일 수 있는 다른 약에 따라 달라지며, 이는 당업자에게 잘 알려져 있는 바와 같다. 더욱이, 상기 일일 유효량은 치료되는

대상체의 응답에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 낮추어지거나 증가될 수 있음이 명백하다. 따라서 이상에서 언급된 일일 유효량 범위는 단지 지침이다.

[0123] 또한, 또 다른 항바이러스제와 화학식 I-a 및 I-b의 화합물의 조합물을 의약으로 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 항바이러스 치료에서 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한 병용 제제로서의, (a) 화학식 I-a 및 I-b의 화합물, 및 (b) 또 다른 항바이러스 화합물을 포함하는 생성물에 관한 것이다. 상이한 약물들은 제약상 허용가능한 담체와 함께 단일 제제로 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 RSV 감염의 치료 또는 예방을 위하여 인터페론-베타 또는 중양 괴사 인자-알파와 조합될 수 있다.

[0124] 이하에서 본 발명을 하기의 비제한적 실시예를 참고로 하여 예시한다.

[0125] 실험 파트

[0126] 약어

(M+H) ⁺	양성자화된 분자 이온
aq.	수성
Boc	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
br	브로드 (broad)
CH ₃ Cl	클로로포름
CH ₃ CN	아세토니트릴
CH ₃ OH	메탄올
CH ₃ ONa	소듐 메탄올레이트
d	이중 피크 (doublet)
DCM	디클로로메탄
DIEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DIPE	디이소프로필에테르
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
Et	에틸
eq.	당량
EtOAc	에틸 아세테이트
HOAc	아세트산
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
m/z:	질량 대 전하의 비
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
EtOH	에탄올
MHz	메가헤르츠
min	분
N ₂	질소

[0127]

Na ₂ SO ₄	황산나트륨
NMR	핵 자기 공명 (분광법)
Pd(OAc) ₂	아세트산팔라듐 (II)
Ph	페닐
q	사중 피크 (quartet)
RT	실온
s	단일 피크 (singlet)
sat	포화
t	삼중 피크 (triplet)
TEA	트리에틸 아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란

[0128]

[0129]

NMR

[0130]

다수의 화합물에 있어서, ¹H NMR 스펙트럼을, 용매로서 클로로포름-d (중수소화 클로로포름, CDCl₃) 또는 DMSO-d₆ (중수소화 DMSO, 디메틸-d₆ 술폭시드)을 사용하여, 400 MHz에서 작동하는 브루커 (Bruker) DPX-400 분광계에 서 또는 360 MHz에서 작동하는 브루커 DPX-360에서 기록하였다. 화학적 이동 (δ)을 내부 표준물질로서 사용한 테트라메틸실란 (TMS)에 대하여 백만분율 (parts per million; ppm)로 기록한다.

[0131]

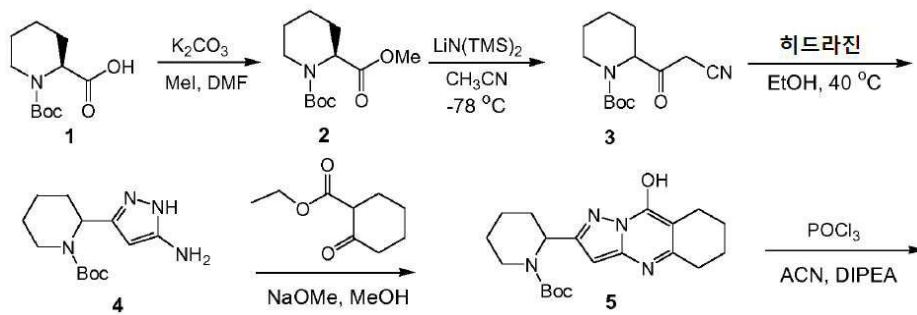
A. 중간체 및 화학식 I-a 및 I-b의 화합물의 화학적 합성

[0132]

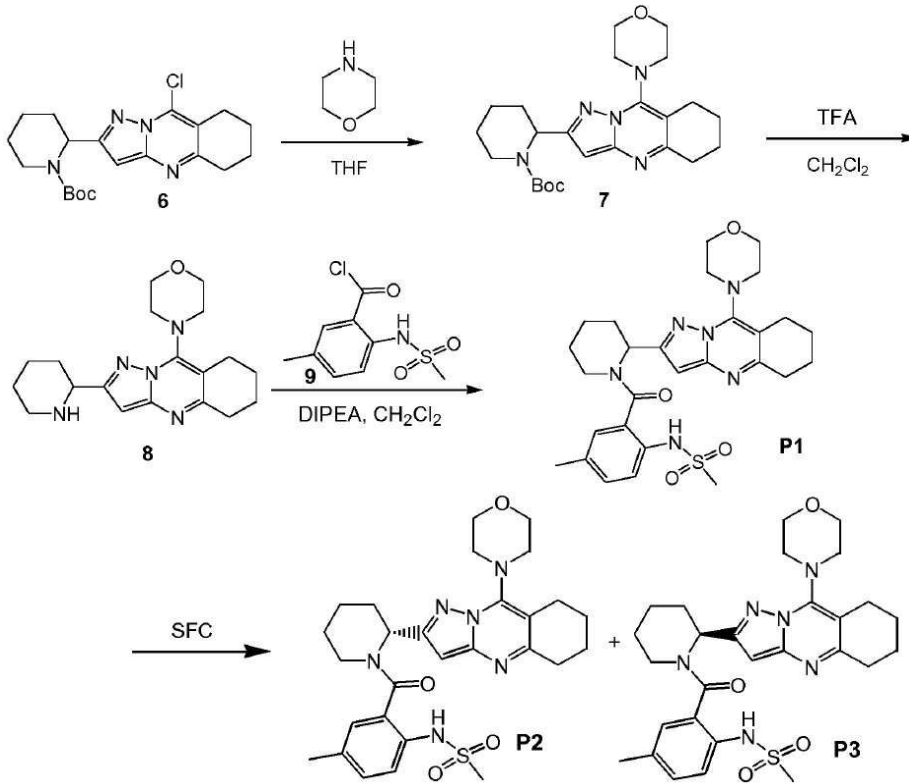
N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P1

[0133]

[도 1]



[0134]



[0135]

[0136] 단계 1: (S)-1-*tert*-부틸 2-메틸 피페리딘-1,2-디카르복실레이트 2의 합성

[0137] 탄산칼륨 (108.50 g, 785.09 mmol)을 DMF (900 ml) 중 (S)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-2-카르복실산 1 (90 g, 392.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 요오도메탄 (83.58 g, 588.82 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 에틸 아세테이트를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 중간체 2 (90 g, 수율: 85%)를 제공하였다.

[0138] $m/z = 244 (M+H)^+$.

[0139] 단계 2: *tert*-부틸 2-(2-시아노아세틸)피페리딘-1-카르복실레이트 3의 합성

[0140] -78°C에서 건조 THF (40 ml) 중 CH₃CN (1.30 ml, 24.66 mmol)의 용액에 LiHMDS (22.61 ml, 22.61 mmol)를 적가 하였다. 상기 용액을 -78°C에서 20분 동안 교반시켰다. 건조 THF (10 ml) 중 중간체 2 (5 g, 22.55 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 -78°C까지 냉각시키고, THF (50 ml) 중 HOAc (5 ml, 76.67 mmol)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 상기 용액을 실온까지 가온하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 조 중간체 3 (4 g, 수율: 69%)을 제공하였다.

[0141] $m/z = 253 (M+H)^+$.

[0142] 단계 3: *tert*-부틸 2-(5-아미노-1*H*-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 4

[0143] 히드라진 수화물 (100 ml) 및 에탄올 (500 ml)을 중간체 3 (80 g, 317.70 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 중간체 4 (80 g, 수율: 76%)를 제공하였다.

[0144] $m/z = 267 (M+H)^+$.

[0145] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 14 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 2.67 - 2.85 (m, 1 H) 3.76 - 3.91

(m, 1 H) 4.30 - 4.93 (m, 2 H) 4.95 - 5.22 (m, 2 H) 10.86 - 11.42 (m, 1 H).

[0146] 단계 4: tert-부틸 2-(9-옥소-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 5

[0147] 아미노-피라졸로-피리미딘-boc-피페리딘 4 (3 g, 11.26 mmol)를 EtOH (225 mL)에 용해시켰다. 그 후, 메틸 2-옥소시클로헥산카르복실레이트 (3.2 mL, 22.56 mmol) 및 AcOH (6.45 mL, 112.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 백색 침전물을 여과시켰다. 여과액을 증발시키고, DIPE (60 mL)에서 미분화하여 백색 분말을 제공하였으며, 이를 상기 백색 침전물과 함께 모아서 순수 화합물 5 (3.82 g, 100% 순수, 91% 수율)를 제공하였다.

[0148] LCMS (M + 1) = 373.

[0149] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.48 (m, 11 H) 1.55 (br. s, 2 H) 1.64 - 1.80 (m, 5 H) 2.31 (d, J=13.64 Hz, 1 H) 2.40 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=5.28 Hz, 2 H) 2.77 (br. s, 1 H) 3.91 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 5.31 (br. s, 1 H) 5.69 (s, 1 H).

[0150] 단계 5: tert-부틸 2-(9-클로로-5, 6, 7, 8-테트라하이드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 6

[0151] 옥소-피라졸로-피리미딘-boc-피페리딘 5 (800 mg, 2.15 mmol)를 불활성 분위기 하에 건조 ACN (15 mL)에 용해시켰다. 그 후, DIPEA (1.85 mL, 10.74 mmol) 및 POCl₃ (0.6 mL, 6.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 70°C에서 교반시켰다. 6시간 후, 휘발물을 톨루엔과 함께 동시 증발시켰다. 조 물질을 최소량의 ACN에 용해시키고, 빙수 (대략 250 mL)에 조심스럽게 부었다. 생성된 침전물을 여과시켰다.

[0152] 고형물을 DCM에 용해시키고, 진공에서 증발시키고, Et₂O로 미분화하여 점착성 갈색 고형물 6 (3.1g, 90% 순수, 80% 수율)을 제공하였다.

[0153] LCMS: (M + 1) = 391.

[0154] 단계 6: tert-부틸 2-[9-(모르폴린-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 7

[0155] 클로로-피라졸로-피리미딘-boc-피페리딘 6 (6.5 g, 16.62 mmol)을 건조 THF (90 mL)에 용해시켰다. 불활성 분위기 하에 모르폴린 (7.32 mL, 83.14 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 3일 동안 교반시켰다. 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 물에 용해시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켜 담갈색 분말 7 (5.5 g, 93% 순수, 80% 수율)을 제공하였다.

[0156] LCMS: (M + 1) = 442.

[0157] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (br. s., 2 H) 1.40 (br. s., 9 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 5 H) 2.29 (d, J=12.98 Hz, 1 H) 2.71 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 4 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.90 (d, J=12.54 Hz, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 6.11 (s, 1 H).

[0158] 단계 7: 9-(모르폴린-4-일)-2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린 8

[0159] 모르폴리노-피라졸로-피리미딘-boc-피페리딘 7 (4 g, 9.06 mmol)을 DCM (100 mL)에 용해시켰다. 불활성 분위기 하에 TFA (3.9 mL, 50.95 mmol, 5.6 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 휘발물을 40°C에서 감압 하에 제거하였다. 그 후, 조 물질을 물에 용해시키고, 연속적으로 Na₂CO₃의 포화 수용액으로 염기성화하고, DCM으로 추출하고, 물로 세척하였다.

[0160] 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 조 물질을 Et₂O에서 미분화하여 중간체 8을 담황색 고형물로서 생성하였다 (2.6 g, 100% 순수, 84% 수율).

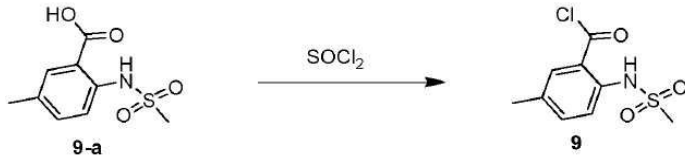
[0161] LCMS: (M + 1) = 342.

[0162] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 - 1.54 (m, 2 H) 1.60 (dd, J=12.87, 9.79 Hz, 2 H) 1.70 - 1.77 (m,

2 H) 1.78 - 1.85 (m, 3 H) 1.95 - 2.01 (m, 1 H) 2.73 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.75 - 2.79 (m, 1 H) 2.81 (t, J=6.38 Hz, 2 H) 3.10 (d, J=11.66 Hz, 1 H) 3.47 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 3.77 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 3.88 - 3.94 (m, 1 H) 6.31 (s, 1 H).

[0163] 단계 8: N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P1

[0164] a) 5-메틸-2-[(메틸술폰닐)아미노]벤조일 클로라이드 9의 합성



[0165]

[0166] 불활성 분위기 하에 DCM (5 mL) 중 메틸-술폰 메틸 아마이드 벤조산 9-a (500 mg, 2.2 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.8 mL, 11 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안, 그리고 50°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공에서 톨루엔과 함께 2회 동시 증발시켰다. 조 중간체 9 (500 mg, 92% 수율)를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0167] b) 모르폴리노-피라졸로-피리미딘-피페리딘 8 (345 mg, 1 mmol)을 DCM (4 mL)에 용해시켰다. 그 후, 트리에틸아민 (0.280 mL, 2 mmol)과, DCM (2mL) 중 5-메틸-2-[(메틸-술폰닐)아미노]벤조일 클로라이드 9 (500 mg, 2 mmol, 2 당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다.

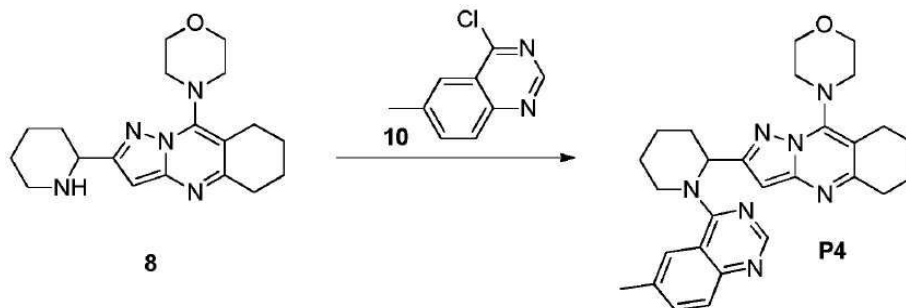
[0168] 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P1을 백색 분말로서 제공하였다 (35 mg, 97% 순수, 6% 수율).

[0169] LCMS (M +1) = 553.

[0170] ¹H NMR (380 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 - 1.71 (m, 4 H) 1.78 (s, 4 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.30 - 2.38 (m, 1 H) 2.77 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 2.84 (t, J=6.60 Hz, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.13 - 3.24 (m, 1 H) 3.51 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 3.80 (t, J=4.20 Hz, 4 H) 3.92 (br. s, 1 H) 5.63 (br. s, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.14 Hz, 1 H).

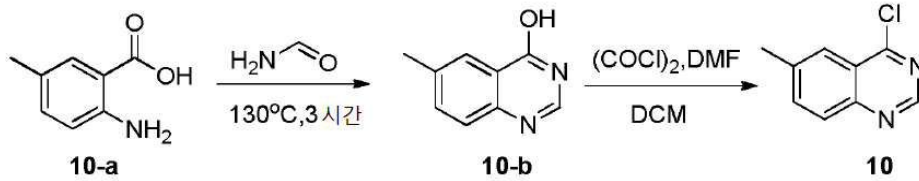
[0171] 이 화합물의 또 다른 배치 (333 mg)를 SFC에 의해 정제하여 2가지 거울상 이성체, (R)-N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P2, 및 (S)-N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P3을 제공하였다.

[0172] 4-(2-(1-(6-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로 [5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P4의 합성



[0173]

[0174] 6-메틸퀴나졸린-4-올 10-b의 합성



[0175]

[0176] 단계 1: 2-아미노-5-메틸벤조산 10-a (5 g, 33.08 mmol)를 포름아미드 (30 ml)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C까지 6시간 동안 가열하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로 수 회 세척하여 중간체 10-b (4.5 g, 76%)를 제공하였다.

[0177]

$m/z = 161 (M+H)^+$.

[0178]

단계 2: 4-클로로-6-메틸퀴나졸린 10의 합성

[0179]

중간체 10-b (2.1 g, 13.11 mmol)를 CHCl₃ (30 ml)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드 (1.97 g, 23.26 mmol) 및 DMF (0.1 ml)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100°C까지 3시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시켜 중간체 10 (1.5 g, 58%)을 얻었다.

[0180]

$m/z = 179 (M+H)^+$.

[0181]

단계 3: 4-(2-(1-(6-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로-피라졸로 [5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P4의 합성

[0182]

중간체 8 (100 mg, 0.30 mmol)을 2-메톡시에탄올 (3 mL)에 용해시켰다. 그 후, 4-클로로-6-메틸퀴나졸린 10(78.47 mg, 0.44 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.150 mL, 0.88 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P4 (21 mg, 100% 순수, 15% 수율)를 제공하였다.

[0183]

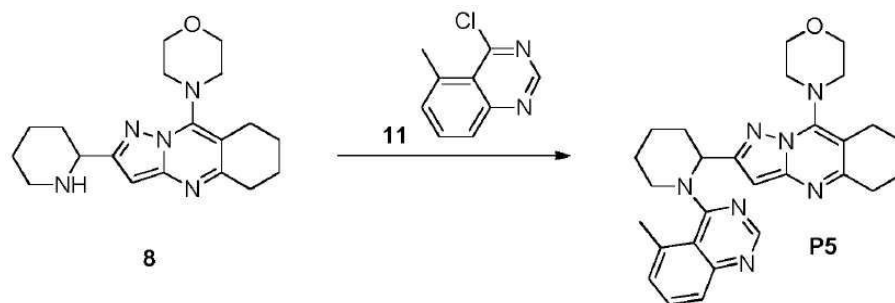
LCMS (M+1) = 484.

[0184]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 - 1.85 (m, 8 H) 2.00 - 2.14 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.46 (br. s., 1 H) 2.71 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.39 - 3.46 (m, 5 H) 3.66 (t, J=4.18 Hz, 4 H) 4.20 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.92 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.63 (dd, J=8.58, 1.54 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H).

[0185]

4-(2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로-피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P5의 합성



[0186]

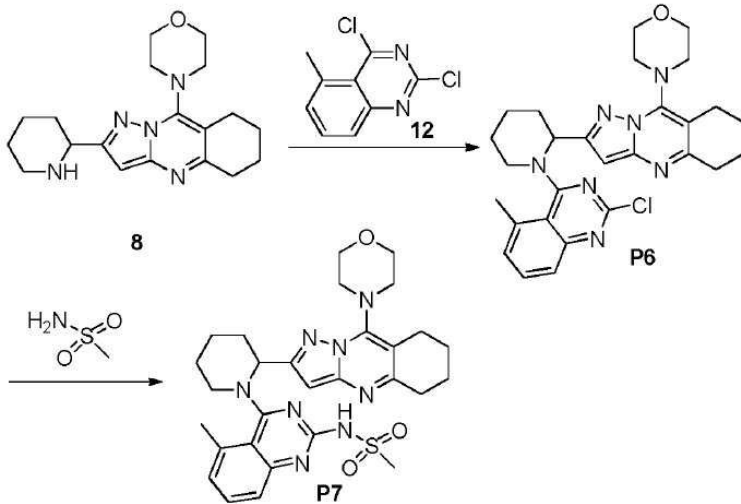
[0187] 중간체 8 (200 mg, 0.59 mmol)을 2-메톡시에탄올 (6 mL)에 용해시켰다. 그 후, 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (165 mg, 0.88 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.30 mL, 1.75 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 1일 동안 교반시키고, 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 DCM에 용해시키고, 탄산나트륨의 포화 용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P5 (101 mg, 100% 순수, 36% 수율)를 백색 분말로서 제공하였다.

[0188]

LCMS (M+1) = 484.

[0189] ^1H NMR (420 K, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.67 - 1.96 (m, 8 H) 2.23 - 2.36 (m, 2 H) 2.74 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 (t, $J=6.60$ Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.34 - 3.40 (m, 4 H) 3.56 (d, $J=12.32$ Hz, 2 H) 3.73 (t, $J=4.62$ Hz, 4 H) 5.63 (br. s., 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H).

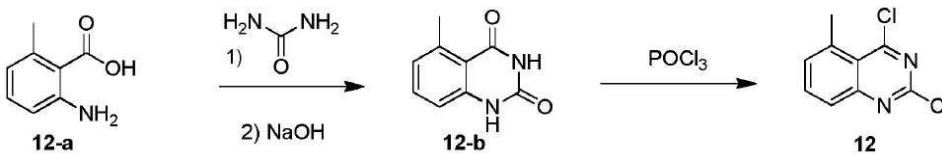
[0190] N-(5-메틸-4-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]-퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2-일)메탄술폰아미드 P7의 합성



[0191]

[0192] 단계 1: 4-(2-(1-(2-클로로-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P6의 합성

[0193] 중간체 2,4-디클로로-5-메틸퀴나졸린 12의 합성



[0194]

[0195] 5-메틸퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 12-b의 합성

[0196] 2-아미노-6-메틸벤조산 12-a (10 g, 66.15 mmol) 및 우레아 (39.73 g, 661.54 mmol)를 160°C까지 가열하고, 6 시간 동안 교반시키고, 반응 혼합물을 100°C까지 냉각시키고, 40 ml의 H₂O를 첨가하였다. 수득된 현탁물을 10분 동안 교반되게 두고, 실온까지 냉각시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 0.2 M 수산화나트륨 수용액 (100 ml)에 용해시켰다. 상기 용액을 100°C까지 5분 동안 가열하여, 백색 침전물이 형성되게 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시키고, 용액을 진한 HCl로 pH=7까지 중화시키고, 백색 고형물을 여과 제거하였다. 수득된 고형물을 물로 세척하고, 고온 에틸 아세테이트 (100 ml)로 미분화하고, 실온까지 냉각시켰다. 여과액을 수집하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 12-b (6.4 g, 수율: 49%)를 생성하였다.

[0197] $m/z = 177$ (M+H)⁺.

[0198] 2,4-디클로로-5-메틸퀴나졸린 12의 합성

[0199] POCl₃ (5 ml) 중 디에틸아닐린 (2.267 ml, 14.19 mmol), 중간체 12-b (1 g, 5.68 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 파쇄된 얼음 위로 조심스럽게 부었다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 pH=7까지 중화시켰다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂ (2x15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 중간체 12 (950 mg, 수율: 68%)를 생성하였다.

[0200] $m/z = 214$ (M+H)⁺.

[0201] 단계 1: 4-(2-(1-(2-클로로-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P6의 합성

[0202] 중간체 8 (300 mg, 0.88 mmol)을 2-메톡시에탄올 (6 mL)에 용해시켰다. 그 후, 2,4-디클로로-5-메틸퀴나졸린 (281 mg, 1.32 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.45 mL, 2.63 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반시키고, 그 후 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 DCM에 용해시키고, 탄산나트륨의 포화 용액으로 2회 세척하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P6 (110 mg, 100% 순수, 24% 수율)을 제공하였다.

[0203] LCMS (M + 1) = 518.

[0204] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (br. s., 1 H) 1.67 - 1.95 (m, 7 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 2.33 - 2.42 (m, 1 H) 2.74 (br. s., 4 H) 2.80 - 2.84 (m, 4 H) 3.38 (br. s., 4 H) 3.60 (t, J=11.40 Hz, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 4 H) 5.69 (br. s., 1 H) 6.14 (br. s., 1 H) 7.35 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.61 - 7.70 (m, 1 H).

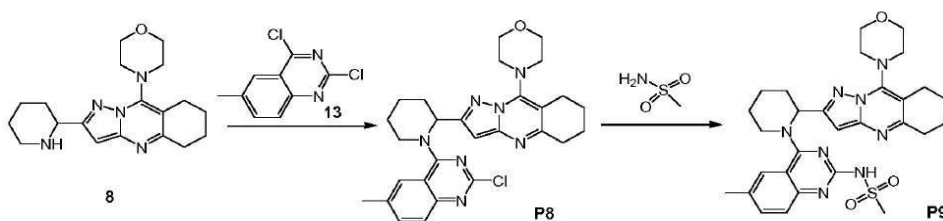
[0205] 단계 2: N-(5-메틸-4-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]-퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2-일)메탄술폰아미드 P7의 합성

[0206] 밀봉 튜브에서 화합물 P6 (150 mg, 0.18 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL)에 용해시켰다. 그 후, 메탄 술폰아미드 (34.7 mg, 0.37 mmol, 2 당량), Cs₂CO₃ (149 mg, 0.47 mmol, 2.5 당량), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (32 mg, 0.057 mmol, 0.3 당량) 및 아세트산팔라듐 (12.3 mg, 0.057 mmol, 0.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 120°C까지 10분 동안 가열하였다. 그 후, 데칼라이트 (decalite)에서 여과시키고, DCM으로 행구었다. 용액을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P7 (30 mg, 100% 순수, 29% 수율)을 제공하였다.

[0207] LCMS (M + 1) = 577.

[0208] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 - 1.92 (m, 8 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 2.35 - 2.42 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.74 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.32 - 3.46 (m, 4 H) 3.56 (m, J=12.40, 12.40 Hz, 1 H) 3.73 (t, J=4.67 Hz, 4 H) 3.82 (d, J=14.72 Hz, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 7.07 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 7.48 (t, J=7.79 Hz, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

[0209] N-(6-메틸-4-(2-(9-모르폴리노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]-퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2-일)메탄술폰아미드 P9의 합성



[0210] 단계 1: 4-(2-(1-(2-클로로-6-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P8의 합성

[0212] 중간체 8 (100 mg, 0.29 mmol)을 2-메톡시에탄올 (3 mL)에 용해시켰다. 그 후, 2,4-디클로로-6-메틸퀴나졸린 13 (93.6 mg, 0.44 mmol, 1.56 당량) 및 DIPEA (0.150 mL, 0.88 mmol, 3.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 하룻밤 동안 교반시키고, 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다.

[0213] 조 물질을 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 조 물질을 DIPE와 ACN의 혼합물에서 재결정화하여 백색 침전물을 제공하고, 이를 여과시켜 화합물 P8 (60 mg, 100% 순수, 41% 수율)을 제공하였다.

[0214] LCMS(M + 1) : 518.

[0215] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 6 H) 1.77 - 1.85 (m, 2 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.43 - 2.47 (m, 1 H) 2.71 (s, 2 H) 2.79 - 2.85 (m, 2 H) 3.37 - 3.48 (m, 5 H) 3.61 - 3.67 (m, 4 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H) 5.99 - 6.03 (m, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.66 (d, $J=1.32$ Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

[0216] 단계 2: P9의 합성

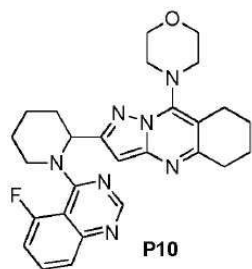
[0217] 밀봉 튜브에서 화합물 P8 (110 mg, 0.21 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL)에 용해시켰다. 메탄 술폰아미드 (40.4 mg, 0.43 mmol, 2 당량), Cs_2CO_3 (173 mg, 0.53 mmol, 2.5 당량), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (37 mg, 0.064 mmol, 0.3 당량) 및 아세트산팔라듐 (14.3 mg, 0.064 mmol, 0.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100°C까지 20분 동안 가열하고, 그 후 데칼라이트에서 여과시키고, DCM으로 행구었다. 용액을 감압 하에 증발시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

[0218] 생성물 분획물을 증발시키고, Et_2O 에서 미분화하여 화합물 P9 (20 mg, 100% 순수, 16% 수율)를 백색 분말로서 제공하였다.

[0219] LCMS ($M + 1$) = 577.

[0220] ^1H NMR (360 K, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 6 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.12 (dd, $J=13.53, 5.17$ Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.46 - 2.50 (m, 1 H) 2.76 (t, $J=6.27$ Hz, 2 H) 2.85 (t, $J=6.60$ Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.43 - 3.50 (m, 5 H) 3.71 (t, $J=4.18$ Hz, 4 H) 4.48 (d, $J=12.76$ Hz, 1 H) 6.20 (d, $J=3.52$ Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.37 (d, $J=8.58$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.47, 1.43$ Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H).

[0221] 4-(2-(1-(5-플루오로퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[5,1-b]-퀴나졸린-9-일)모르폴린 P10의 합성



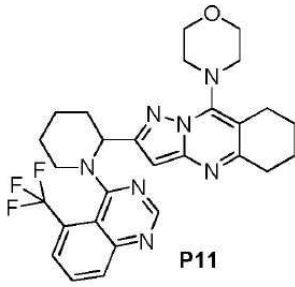
[0222]

[0223] 중간체 8 (200 mg, 0.59 mmol)을 2-메톡시에탄올 (6 mL)에 용해시켰다. 4-클로로-5-플루오로퀴나졸린 (160 mg, 0.88 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.30 mL, 1.76 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 얼음/물 내에 부었다. 수층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼에서 정제하였다. 생성물 분획물을 감압 하에 증발시키고, 잔사를 Et_2O 에서 미분화하여 화합물 18 (230 mg, 100% 순수, 81% 수율)을 제공하였다.

[0224] LCMS ($M + 1$) = 488.

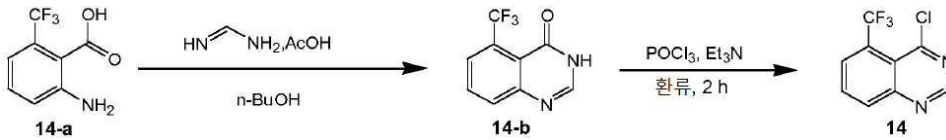
[0225] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.56 - 1.86 (m, 8 H) 2.01 - 2.17 (m, 1 H) 2.48 (br. s., 1 H) 2.68 (t, $J=6.16$ Hz, 2 H) 2.79 (t, $J=6.60$ Hz, 2 H) 3.34 - 3.44 (m, 5 H) 3.60 - 3.68 (m, 4 H) 3.83 - 3.97 (m, 1 H) 5.81 - 5.93 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.63 (dd, $J=8.36, 0.88$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

[0226] 4-(2-(1-(5-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P11의 합성



[0227]

[0228] 4-클로로-5-(트리플루오로메틸)퀴나졸린 14의 합성



[0229]

[0230] 단계 1: 5-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온 14-b의 합성

[0231] n-부탄올 (180 ml) 중 2-아미노-6-(트리플루오로메틸)벤조산 14-a (9.00 g, 43.9 mmol) 및 포름아미딘 아세트레이트 (22.84 g, 219.4 mmol)의 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 에탄올 (2 x 50 ml)로 세척하고, 그 후 진공에서 45°C에서 1시간 동안 건조시켜 중간체 14-b (9 g, 수율: 91%)를 제공하였다.

[0232]

[0233] 단계 2: 4-클로로-5-(트리플루오로메틸)퀴나졸린 14의 합성

[0233] 0°C에서 트리에틸 아민 (29.3 ml, 210 mmol)을 옥시염화인 (331 g, 2.16 mol) 중 중간체 14-b (8.00 g, 37.4 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세트레이트 (200 ml)에 용해시키고, 혼합물을 얼음 (200 g)에 첨가하였다. 분리한 유기 층을 연속적으로 물 (1 x 100 ml), 10% 중탄산나트륨 수용액 (2 x 100 ml), 물 (1 x 100 ml) 및 염수 (1 x 100 ml)로 세척하였다. 분리한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 1/0에서 1/1까지의 석유 에테르/에틸 아세트레이트) 중간체 14 (7.97 g, 91.38%)를 제공하였다.

[0234] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.89 - 8.06 (m, 1 H) 8.22 (d, $J=7.50$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H)

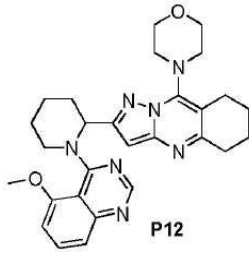
[0235] 4-(2-(1-(5-(트리플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P11의 합성

[0236] 2-메톡시에탄올 (5 mL) 중 중간체 8 (150 mg, 0.44mmol)의 용액에 4-클로로-5-(트리플루오로메틸)퀴나졸린 14 (123 mg, 0.53 mmol, 1.2 당량) 및 DIPEA (0.30 mL, 1.8 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 17시간 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음물 용액 내에 부었다. 생성된 혼합물을 얼음이 용융될 때까지 교반시키고, 그 후 DCM으로 1회, 그리고 EtOAc로 1회 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 실리카 겔에서 직접적으로 정제하였다. 생성물 분획물을 증발시켜 화합물 P11을 담황색 분말로서 제공하였다 (122 mg, 100% 순수, 51% 수율).

[0237] LCMS (M + 1) = 538.

[0238] $^1\text{H NMR}$ (420 K, 400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 - 1.95 (m, 8 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.28 - 2.38 (m, 1 H) 2.66 - 2.73 (m, 2 H) 2.77 - 2.84 (m, 2 H) 3.29 - 3.40 (m, 4 H) 3.40 - 3.57 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 5.74 (br. s., 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 2 H) 7.99 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 8.51 (br. s., 1 H).

[0239] 4-(2-(1-(5-메톡시퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로-피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P12의 합성



[0240]

[0241]

2-메톡시에탄올 (5 mL) 중 중간체 8 (150 mg, 0.44 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메톡시퀴나졸린 (123 mg, 0.53 mmol, 1.2 당량) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음으로 냉각시킨 물 내에 부었다. 생성된 유백색 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 실리카 겔에서 정제하였다. 생성물 분획물을 증발시켜 화합물 P12 분말 (110 mg, 100% 순수, 50% 수율)을 담황색 고형물로서 제공하였다.

[0242]

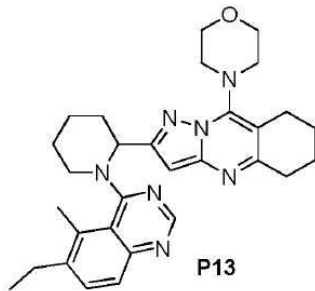
LCMS (M +1) = 500.

[0243]

¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.86 (m, 8 H) 2.05 - 2.23 (m, 1 H) 2.46 (br. s., 1 H) 2.72 - 2.76 (m, 2 H) 2.81 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 3.41 (d, J=3.74 Hz, 4 H) 3.44 (br. s., 1 H) 3.74 (br. s., 4 H) 3.92 - 3.95 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 5.90 (br. s., 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.00 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

[0244]

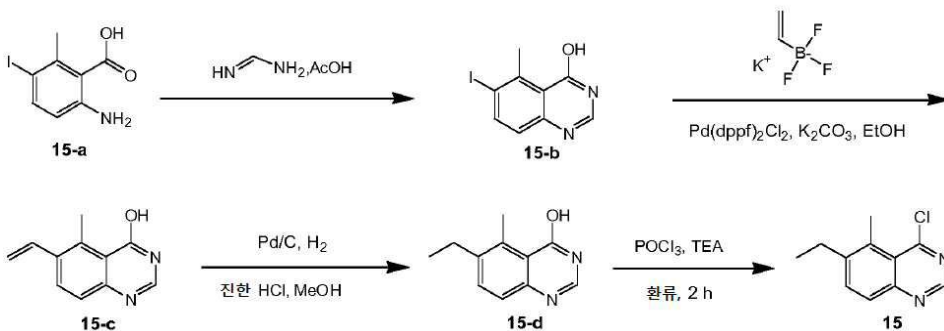
4-(2-(1-(6-에틸-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로-피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P13의 합성



[0245]

[0246]

4-클로로-6-에틸-5-메틸퀴나졸린 15의 합성



[0247]

[0248]

단계 1: 6-요오도-5-메틸퀴나졸린-4-올 15-b의 합성

[0249]

EtOH (500 ml) 중 6-아미노-3-요오도-2-메틸벤조산 15-a (35.0 g, 126 mmol) 및 포름아미딘 아세테이트 (59.0 g, 567 mmol)의 용액을 하룻밤 환류시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 에탄올로 세척하여 중간체 79-b (21 g, 수율: 52%)를 생성하였다.

[0250]

단계 2: 5-메틸-6-비닐퀴나졸린-4-올 15-c의 합성

[0251]

EtOH (150 ml) 중 중간체 15-b (15.0 g, 52.4 mmol), 포타슘 트리플루오로(비닐)보레이트 (10.6 g, 79.0

mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.7 g, 2.6 mmol) 및 K₂CO₃ (21.74 g, 157.3 mmol)의 용액을 하룻밤 환류시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 H₂O 및 CH₂Cl₂로 처리하였다. 분리한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 시너지 (SYNERGI)에서의 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (용출제: TFA 물 /아세트니트릴 (30/70 (v/v))). 생성물 분획물을 수집하고, 유기 용매를 증발시켰다. pH를 포화 NaHCO₃을 이용하여 7까지 조정하였다. 수성 농축물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 분리한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 중간체 15-c (3 g, 수율: 29%)를 생성하였다.

[0252] 단계 3: 6-에틸-5-메틸퀴나졸린-4-올 15-d의 합성

[0253] Pd/C (0.6 g)를 촉매로서 이용하여 MeOH (30 ml) 중 중간체 15-c (3.0 g, 16 mmol) 및 HCl (11.5 ml)의 용액을 실온에서 (50 psi) 15시간 동안 수소화하였다. H₂ (32.50 mg, 16.11 mmol)의 흡수 후, 촉매를 여과 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공 하에 증발시켜 중간체 15-d (2.1 g, 수율: 66%)를 생성하였다.

[0254] 단계 4: 4-클로로-6-에틸-5-메틸퀴나졸린 15의 합성

[0255] 중간체 15-d (1.80 g, 9.56 mmol), 트리에틸아민 (2.220 ml, 15.95 mmol) 및 옥시염화인 (60 ml)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 ml)에 용해시키고, 혼합물을 얼음 (200 g) 내에 적가하였다. 분리한 유기 층을 연속적으로 물 (1 x 100 ml), 10% 중탄산나트륨 수용액 (2 x 100 ml), 물 (1 x 100 ml) 및 염수 (1 x 100 ml)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과시키고, 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (용출제: 1/0에서 5/1까지의 석유 에테르/에틸 아세테이트) 중간체 15 (1.434 g, 68.94%)를 제공하였다.

[0256] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (t, J=7.65 Hz, 3 H) 2.88 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 7.75 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H)

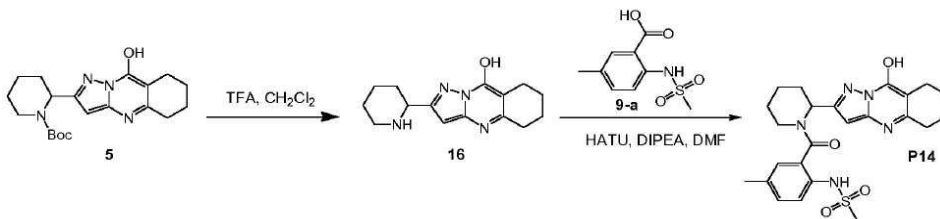
[0257] 단계 5: 4-(2-(1-(6-에틸-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-일)모르폴린 P13의 합성

[0258] 2-메톡시에탄올 (5 mL) 중 중간체 8 (150 mg, 0.44 mmol)의 용액에 4-클로로-6-에틸-5-메틸퀴나졸린 15(131 mg, 0.53 mmol, 1.2 당량) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 6일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얼음/물 내에 부었다. 생성된 유백색 용액을 EtOAc로 2 회 추출하였다. 합한 유기 층을 연속적으로 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼에서 정제하였다. 생성물 분획물을 증발시켜 화합물 P13을 백색 분말로서 제공하였다 (70 mg, 100% 순수, 31% 수율).

[0259] LCMS (M + 1) = 512.

[0260] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 - 1.33 (m, 3 H) 1.63 - 1.94 (m, 8 H) 2.16 - 2.41 (m, 2 H) 2.80 (br. s., 9 H) 3.37 (br. s., 4 H) 3.50 (br. s., 1 H) 3.73 (d, J=3.52 Hz, 5 H) 5.32 - 6.47 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 8.41 (br. s., 1 H).

[0261] N-(2-(2-(9-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P14의 합성



[0262]

[0263] 단계 1: 2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-올 16의 합성

[0264] DCM (15 mL) 중 중간체 5 (500 mg, 1.34 mmol)의 용액에 TFA (0.51 mL, 6.7 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 반응물을 5일 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, DIPE로 미분화하였다. 생성된 침전물을

여과시켜 순수 표적화 중간체 16 (300 mg, 100% 순수, 82% 수율)을 제공하였다.

[0265] LCMS (M + 1) = 273.

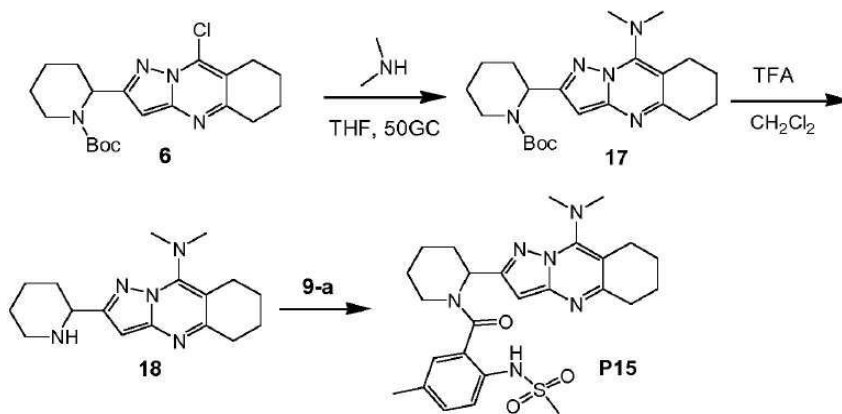
[0266] 단계 2 : N-(2-(2-(9-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P14의 합성

[0267] DMF (8 mL) 중 중간체 16 (300 mg, 1.1 mmol)의 용액에 2-(메탄술폰아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (303 mg, 1.32 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol, 2 당량) 및 HATU (628 mg, 1.65 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 물로 켄칭하였다 (quenched). 생성된 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켰다. 조 물질을 예비 HPLC에 의해 정제하여 순수 표적화 화합물 P14 (70 mg, 100% 순수, 13% 수율)를 제공하였다.

[0268] LCMS (M + 1) = 484.

[0269] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 - 1.80 (m, 8 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 2.21 - 2.31 (m, 4 H) 2.45 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=6.23 Hz, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.84 (d, J=13.35 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=5.21 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 11.23 (s, 1 H).

[0270] N-(2-(2-(9-(디메틸아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P15의 합성



[0271]

[0272] 단계 1: tert-부틸 2-(9-(디메틸아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르보실레이트 17의 합성

[0273] THF (20 mL) 중 중간체 6 (800 mg, 2.05 mmol)의 용액에 디메틸아민 (5.1 mL, 10.23 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1주일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 조 물질을 Et₂O에서 미분화하고, 진공에서 증발시켜 중간체 17 (700 mg, 100% 순수, 85% 수율)을 담갈색 분말로서 제공하였다.

[0274] LCMS (M + 1) = 400.

[0275] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 - 1.44 (m, 11 H) 1.55 (br. s., 2 H) 1.69 - 1.84 (m, 5 H) 2.27 - 2.35 (m, 1 H) 2.69 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 3.08 (s, 6 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 5.34 - 5.43 (m, 1 H) 6.06 (s, 1 H).

[0276] 단계 2 : N,N-디메틸-2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-아민 18의 합성

[0277] 불활성 분위기 하에 DCM (5mL) 중 중간체 17 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (0.115 mL, 1.5 mmol, 6 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반시키고, 그 후 진공에서 증발시켰다. 잔사를 물에 용해시키고, 탄산나트륨으로 염기성화하고, DCM으로 3회 추출하였다.

[0278] 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 18 (55 mg, 91% 순수, 75% 수율)을

제공하였다.

[0279] LCMS (M + 1) = 300.

[0280] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 - 1.62 (m, 4 H) 1.67 - 1.75 (m, 2 H) 1.76 - 1.84 (m, 3 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.69 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.73 - 2.77 (m, 1 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.03 - 3.07 (m, 1 H) 3.09 (s, 6 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 6.26 (s, 1 H).

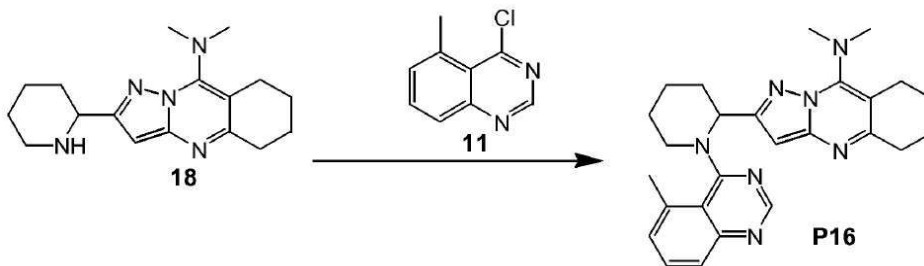
[0281] 단계 3: N-(2-(2-(9-(디메틸아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P15의 합성

[0282] 건조 DMF (4 mL) 중 중간체 18 (180 mg, 0.60 mmol)의 용액에 2-(메탄-술폰아미도)-5-메틸-벤조산 9-a(165.4 mg, 0.721 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.210 mL, 1.2 mmol, 2 당량) 및 HATU (343 mg, 0.90 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시키고, 그 후 물로 키텡하였다. 생성된 혼합물을 추가로 EtOAc로 추출하고, 염수 (3 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼에서 정제하여 화합물 P15 (260 mg, 100% 순수, 84% 수율)를 제공하였다.

[0283] LCMS (M + 1) = 511.

[0284] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.71 - 1.89 (m, 4 H) 1.91 - 2.06 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.27 - 2.36 (m, 1 H) 2.74 (t, J=6.34 Hz, 2 H) 2.82 (t, J=6.63 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.11 (s, 6 H) 3.23 (m, J=13.30, 7.80, 7.80 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=5.59 Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 - 7.47 (m, 1 H) 8.07 (br. s, 1 H).

[0285] N,N-디메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라-히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-아민 P16의 합성



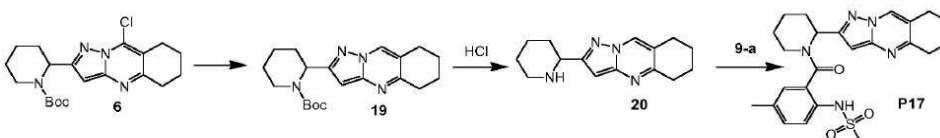
[0286]

[0287] 2-메톡시에탄올 (10 mL) 중 중간체 18 (369 mg, 1.23 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (264 mg, 1.48 mmol, 1.2 당량) 및 DIPEA (3 당량, 0.637 mL, 3.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 3일 동안 교반시키고, 실온까지 냉각시키고, 빙수 내에 부었다. 생성된 침전물을 여과시키고, 고형물을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 실리카 겔에서 정제하였다. 분획물을 진공에서 증발시키고, Et₂O에서 미분화하고, 증발 건조시켜 화합물 P16 (230 mg, 100% 순수, 42% 수율)을 제공하였다.

[0288] LCMS (M + 1) = 442.

[0289] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 - 1.94 (m, 8 H) 2.27 (br. s., 2 H) 2.68 (br. s., 4 H) 2.85 (br. s., 3 H) 2.96 (br. s., 6 H) 3.50 (br. s., 2 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 6.01 (br. s., 1 H) 7.30 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 8.46 (br. s., 1 H).

[0290] N-(4-메틸-2-(2-(5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P17의 합성



[0291]

[0292] 단계 1: tert-부틸 2-(5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 19의 합성

[0293] 밀봉 튜브에서 DMF (10 mL) 중 중간체 6 (1g, 1.54 mmol)의 용액에 포름산나트륨 (208 mg, 3 mmol, 12 당량) 및 팔라듐 테트라키스 (117 mg, 0.15 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브 하에 140°C까지 50분 동안 가열하고, 그 후 데칼라이트에서 여과시키고, EtOAc로 헹구었다. 유기 층을 NaHCO₃의 포화 용액, 이어서 염수로 세척하고, 그 후 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼에서 정제하고, 생성물 분획물을 수집하고, 증발 건조시켜 백색 분말을 요망되는 중간체 19로서 제공하였다 (438 mg, 100% 순수, 80% 수율).

[0294] LCMS (M + 1) = 357

[0295] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.45 (m, 11 H) 1.51 - 1.60 (m, 2 H) 1.71 - 1.89 (m, 5 H) 2.31 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 2.76 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.84 (t, J=6.49 Hz, 3 H) 3.91 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.43 (br. s., 1 H) 6.18 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H).

[0296] 단계 2: 2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린 20의 합성

[0297] 중간체 19 (438 mg, 1.23 mmol)를 1,4-디옥산 (10 mL) 중 HCl (4 M) 용액에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 Na₂CO₃의 빙냉 포화 용액 내에 붓고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 20 (300 mg, 100% 순수, 95% 수율)을 제공하였다. 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0298] LCMS (M + 1) = 257.

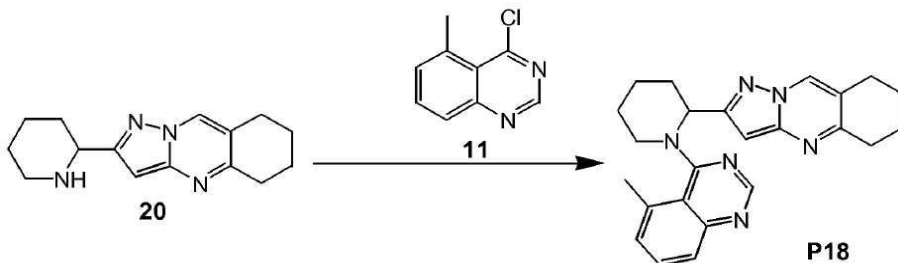
[0299] 단계 3: N-(4-메틸-2-(2-(5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P17의 합성

[0300] DMF (5 mL) 중 중간체 20 (150 mg, 0.59 mmol)의 용액에 2-(메탄술폰아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (161 mg, 0.7 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.20 mL, 1.17 mmol, 2 당량) 및 HATU (334 mg, 0.89 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 물로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼에서 정제하였다. 분획물을 진공에서 증발시켜 화합물 P17 (194 mg, 100% 순수, 70% 수율)을 담황색 분말로서 생성하였다.

[0301] LCMS (M + 1) = 468.

[0302] ¹H NMR (420K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 2.06 (m, 9 H) 2.33 (s, 4 H) 2.81 (d, J=5.94 Hz, 2 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.09 (br. s., 1 H) 3.76 (br. s., 1 H) 5.75 (br. s., 1 H) 6.43 (s, 1 H) 7.08 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.46 (m, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.68 (s, 1 H).

[0303] 2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[5,1-b]퀴나졸린 P18의 합성



[0304]

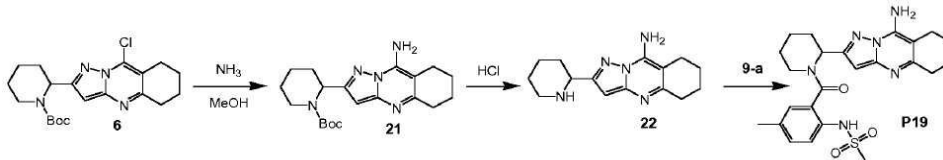
[0305] 2-메톡시에탄올 (5 mL) 중 중간체 20 (150 mg, 0.59 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (170 mg, 0.89 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.300 mL, 1.76 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 1일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, NaHCO₃의 빙냉 포화 용액 내에 부었다. 생성된 혼합물을 추가로 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질

을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼에서 정제하였다. 생성물 분획물을 진공에서 증발시켜 표적화 화합물 P18을 약간 황색인 분말로서 제공하였다 (194 mg, 100% 순수, 84% 수율).

[0306] LCMS (M + 1) = 399.

[0307] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 - 1.89 (m, 8 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H) 5.56 - 5.70 (m, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 8.40 - 8.52 (m, 2 H).

[0308] N-(2-(2-(9-아미노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P19의 합성



[0309]

[0310] 단계 1: tert-부틸 2-(9-아미노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 21

[0311] 밀봉 튜브에서 중간체 6 (500 mg, 1.13 mmol)을 MeOH (10 mL) 중 암모니아 (7 M)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼에서 직접적으로 정제하였다. 생성물 분획물을 증발시켜 순수 중간체 21을 백색 분말로서 제공하였다 (120 mg, 100% 순수, 28% 수율).

[0312] LCMS (M + 1) = 372.

[0313] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 - 1.44 (m, 11 H) 1.56 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 1.77 (d, J=2.86 Hz, 5 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 - 2.53 (m, 2 H) 2.62 - 2.74 (m, 2 H) 2.77 - 3.00 (m, 1 H) 3.85 - 3.96 (m, 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 5.85 (s, 1 H) 7.26 (br. s., 2 H)

[0314] 단계 2 : 2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-9-아민 22의 합성

[0315] 중간체 21 (120 mg, 0.32 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL) 중 HCl (4 M) 용액에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 Na₂CO₃의 빙냉 포화 용액 내에 붓고, DCM (3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 요망되는 중간체 22를 점착성 고형물로서 제공하였다 (80 mg, 100% 순수, 91% 수율).

[0316] LCMS (M + 1) = 272.

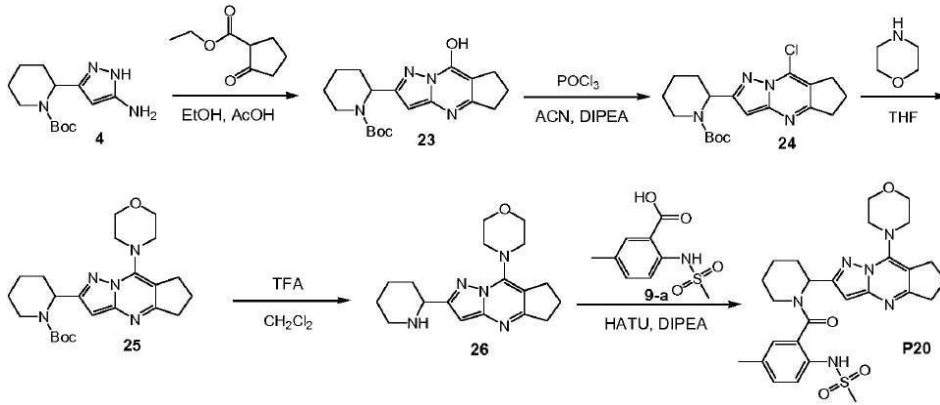
[0317] 단계 3: N-(2-(2-(9-아미노-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P19의 합성

[0318] DMF (3 mL) 중 중간체 22 (80 mg, 0.3 mmol)의 용액에 2-(메탄술폰-아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (81 mg, 0.35 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.102 mL, 0.59 mmol, 2 당량) 및 HATU (168 mg, 0.44 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 물로 쉐킷하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기물을 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼에서 정제하였다. 생성물 분획물을 증발시켜 표적화 화합물 P19를 백색 분말로서 제공하였다 (62 mg, 100% 순수, 43% 수율).

[0319] LCMS (M + 1) = 483.

[0320] ¹H NMR (405 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 - 1.72 (m, 4 H) 1.82 - 1.86 (m, 4 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (br. s., 1 H) 2.58 - 2.64 (m, 2 H) 2.74 - 2.77 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 3.93 (br. s., 1 H) 5.59 (br. s., 1 H) 6.10 - 6.17 (m, 1 H) 6.81 (br. s., 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.36 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.87 - 8.97 (m, 1 H).

[0321] N-(4-메틸-2-(2-(8-모르폴리노-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P20의 합성



[0322]

[0323] 단계 1 : tert-부틸 2-(8-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 23의 합성

[0324] 실온에서 에탄올 (100 mL) 중 중간체 4 (2 g, 7.2 mmol)의 용액에 에틸-2-옥소-시클로펜탄카르복실레이트 (2 당량, 2.14 mL, 14.5 mmol) 및 아세트산 (10 당량, 4.2 mL, 72 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 16시간 동안 환류에서 가열하였다. 그 후, 상기 용액을 주위 온도까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 디이소프로필에테르 (50 mL)에 녹이고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 고형물을 여과 제거하고, 오븐에서 건조시켜 중간체 23 (2.45 g, 94%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[0325] LCMS m/z = 359 (M+H)⁺

[0326] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.48 (m, 11 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 1.63 - 1.77 (m, 1 H) 2.00 - 2.13 (m, 2 H) 2.31 (d, J=13.42 Hz, 1 H) 2.67 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.90 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 3.89 (d, J=13.42 Hz, 1 H) 5.18 - 5.39 (m, 1 H) 5.77 (s, 1 H)

[0327] 단계 2: tert-부틸 2-(8-클로로-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 24의 합성

[0328] 불활성 분위기 하에 아세트니트릴 (50 mL) 중 중간체 23 (2.03 g, 5.6 mmol)의 용액에 DIPEA (5 당량, 4.8 mL, 28.3 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 70°C에서 10분 동안 교반시켰다. 그 후, POCl₃ (3 당량, 1.6 mL, 17 mmol)을 상기 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 조 물질을 톨루엔과 함께 2회 동시 증발시켰다. 그 후, 조 물질을 NaHCO₃의 냉각 포화 수용액으로 녹였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. 상기 용액을 추가로 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜 중간체 24 (2.1 g, 98% 수율)를 생성하였다.

[0329] LCMS m/z = 377 (M+H)⁺

[0330] 단계 3: tert-부틸 2-(8-모르폴리노-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 25의 합성

[0331] THF (60 mL) 중 중간체 24 (1.3 g, 3.45 mmol)의 용액에 모르폴린 (5 당량, 1.5 mL, 17.24 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 50°C에서 가열하였다. 3시간 후, 상기 용액을 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, NaHCO₃ (수성) 용액으로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 0%로부터 시작하여 10%까지의 구배의 MeOH 및 DCM을 이용하여 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 25 (1.06 g, 70%)를 짙은 오일로서 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0332] LCMS m/z = 428 (M+H)⁺

[0333] 단계 4: 4-(2-(피페리딘-2-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-8-일)모르폴린 26의 합성

[0334] 실온에서 DCM (25 mL) 중 중간체 25 (1.06 g, 2.47 mmol)의 용액에 TFA (3 당량, 0.57 mL, 7.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 진공에서의 농축 후, 조 물질을 Na₂CO₃의 냉각 포화 수용액으로 희석시키고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 중간체 26 (740 mg, 82%, 90% 순수)을 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0335] LCMS m/z = 328 (M+H)⁺

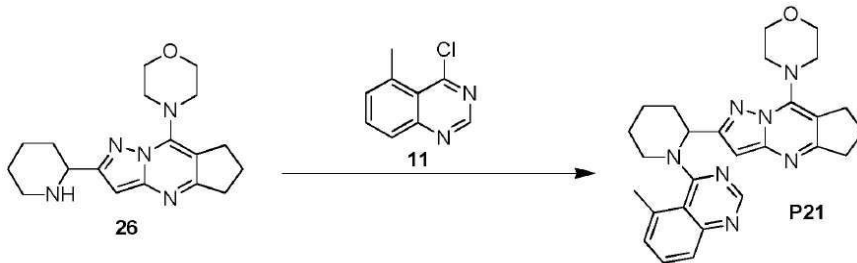
[0336] 단계 5: N-(4-메틸-2-(2-(8-모르폴리노-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P20의 합성

[0337] 실온에서 DMF (4 mL) 중 중간체 26 (124 mg, 0.37 mmol)의 용액에 DIPEA (1.5 당량, 0.1 mL, 0.57 mmol), 5-메틸-2-[(메틸술포닐)아미노]벤조산 9-a (1.2 당량, 104 mg, 0.45 mmol) 및 HATU (2 당량, 288 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 물을 첨가하고, 고형물을 여과 제거하고, 물로 세척하였다. 고형물을 MeOH에 용해시키고, 추가로 HPLC에서 정제하여 화합물 P20 (53 mg, 26%)을 제공하였다.

[0338] LCMS m/z = 539 (M+H)⁺

[0339] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 - 1.70 (m, 4 H) 1.98 (td, J=14.43, 6.83 Hz, 1 H) 2.09 (quin, J=7.47 Hz, 2 H) 2.23 - 2.32 (m, 4 H) 2.83 (t, J=7.73 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.06 (t, J=7.24 Hz, 2 H) 3.17 - 3.31 (m, 1 H) 3.61 - 3.71 (m, 4 H) 3.77 - 3.82 (m, 4 H) 3.91 (d, J=14.13 Hz, 1 H) 5.61 (m, J=4.04 Hz, 1 H) 6.23 (s, 1 H) 7.14 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=7.94, 1.55 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.07 (br. s., 1 H)

[0340] 4-(2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7-디히드로-5H-시클로-펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-8-일)모르폴린 P21의 합성



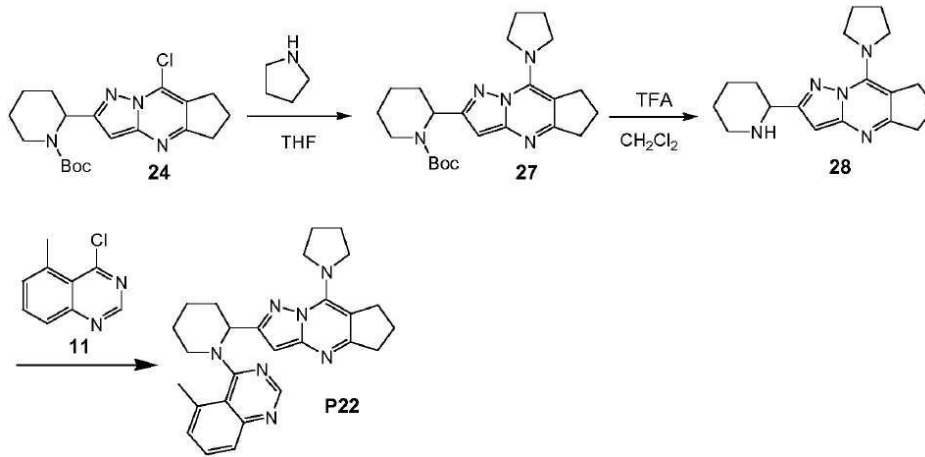
[0341]

[0342] 2-메톡시에탄올 (10 mL) 중 중간체 26 (190 mg, 0.52 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메틸-퀴나졸린 11 (1.31 당량 128.5 mg, 0.68 mmol) 및 DIPEA (3 당량, 0.27 mL, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 80°C에서 48시간 동안 가열하였다. 진공에서의 농축 후, 조 물질을 HPLC에서 정제하여 화합물 P21 (56 mg, 23%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[0343] LCMS m/z = 470 (M+H)⁺

[0344] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.65 (m, 1 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 1.83 - 1.96 (m, 1 H) 2.01 - 2.13 (m, 2 H) 2.20 - 2.33 (m, 2 H) 2.80 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 2.87 (s, 3 H) 3.04 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.48 - 3.62 (m, 6 H) 3.67 - 3.75 (m, 4 H) 5.46 - 5.64 (m, 1 H) 6.00 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H)

[0345] 2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-8-(피롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P22의 합성



[0346]

[0347] 단계 1: tert-부틸 2-(8-(피롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타-[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 27의 합성

[0348] THF (60 mL) 중 중간체 24 (800 mg, 2.1 mmol)의 용액에 피롤리딘 (5 당량, 0.87 mL, 10.6 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 증발 후, 조 물질을 EtOAc로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 0%로부터 시작하여 10%까지의 구배의 MeOH 및 DCM을 이용하여 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 27 (550 mg, 61%)을 짙은 오일로서 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0349] LCMS m/z = 412 (M+H)⁺

[0350] 단계 2: 2-(피페리딘-2-일)-8-(피롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타-[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘 28의 합성

[0351] DCM (20 mL) 중 중간체 27 (520 mg, 1.22 mmol)의 용액에 TFA (6 당량, 0.56 mL, 7.35 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사에 NaHCO₃의 포화 수용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 수집하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켜 중간체 28 (260 mg, 68%, 86% 순수)을 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0352] LCMS m/z = 312 (M+H)⁺

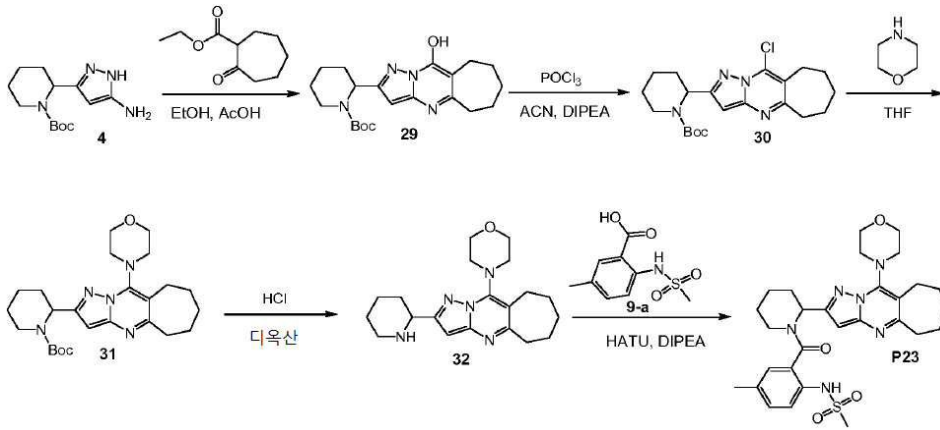
[0353] 단계 3: 2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-8-(피롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P22의 합성

[0354] 2-메톡시에탄올 (40 mL) 중 중간체 28 (250 mg, 0.80 mmol)의 용액에 중간체 11 (1.5 당량, 226 mg, 1.20 mmol) 및 DIPEA (3 당량, 0.415 mL, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 50°C에서 48시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM으로 추출하고, NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P22 (170 mg, 45%)를 생성하였다.

[0355] LCMS m/z = 454 (M+H)⁺

[0356] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 1 H) 1.41 - 1.55 (m, 1 H) 1.60 - 1.67 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 5 H) 1.97 - 2.15 (m, 2 H) 2.15 - 2.48 (m, 2 H) 2.70 - 3.44 (m, 8 H) 3.53 - 4.23 (m, 5 H) 5.22 - 6.39 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 8.51 - 8.64 (m, 1 H)

[0357] N-(4-메틸-2-(2-(10-모르폴리노-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타-[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)-메탄술폰아미드 P23의 합성



[0358]

[0359] 단계 1: tert-부틸 2-(10-히드록시-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 29의 합성

[0360] EtOH (25 mL) 중 중간체 4 (500 mg, 1.87 mmol)의 용액에 에틸 2-옥소시클로-헵탄카르복실레이트 (0.66 mL, 3.74 mmol, 2 당량) 및 AcOH (1 mL, 18.70 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류에서 3시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, DIPE에서 미분화하였다. 생성된 침전물을 여과시켜 중간체 29 (650 mg, 100% 순수, 90% 수율)를 백색 분말로서 제공하였다.

[0361] LCMS (M + 1) = 387.

[0362] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 11 H) 1.46 - 1.52 (m, 2 H) 1.52 - 1.60 (m, 2 H) 1.61 - 1.83 (m, 5 H) 2.32 (d, J=12.32 Hz, 1 H) 2.62 - 2.86 (m, 5 H) 3.90 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.31 (br. s., 1 H) 5.74 (s, 1 H) 11.80 - 12.12 (m, 1 H).

[0363] 단계 2: tert-부틸 2-(10-클로로-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[d]-피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 30의 합성

[0364] ACN (15 mL) 중 중간체 29 (550 mg, 1.42 mmol)의 용액에 DIPEA (1.23 mL, 7.12 mmol, 5 당량) 및 POCl₃ (4 mL, 4.27 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 톨루엔과 함께 2회 동시 증발시켰다. 잔사를 최소량의 ACN에 용해시키고, NaHCO₃의 아이스 포화 용액 내에 부었다. 생성물을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 30 (570 mg, 100% 순수, 98% 수율)을 제공하였다.

[0365] LCMS (M + 1) = 405.

[0366] 단계 3: tert-부틸 2-(10-모르폴리노-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타-[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 31의 합성

[0367] THF (15 mL) 중 중간체 30 (570 mg, 1.41 mmol)의 용액에 모르폴린 (5 당량, 0.62 mL, 7.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 5일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시켰다. 잔사를 물에 미분화하고, 2시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과시켜 중간체 31 (600 mg, 91% 순수, 94% 수율)을 담갈색 분말로서 제공하였다.

[0368] LCMS (M + 1) = 456.

[0369] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 11 H) 1.56 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 1.66 (br. s., 4 H) 1.78 (d, J=5.06 Hz, 3 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.79 - 2.88 (m, 3 H) 2.90 - 2.97 (m, 2 H) 3.42 (br. s., 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 3.87 - 3.95 (m, 1 H) 5.42 (br. s., 1 H) 6.19 (s, 1 H).

[0370] 단계 4: 4-(2-(피페리딘-2-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[d]-피라졸로-[1,5-a]피리미딘-10-일)모르폴린 32의 합성

[0371] 중간체 31 (500 mg, 1.1 mmol)을 1,4 디옥산 (25 mL) 중 HCl (4 M)의 용액에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 Na₂CO₃의 포화 용액 내에 붓고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였

다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 32 (290 mg, 84% 순수, 62% 수율)를 제공하였다. 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0372] LCMS (M = 1) 356.

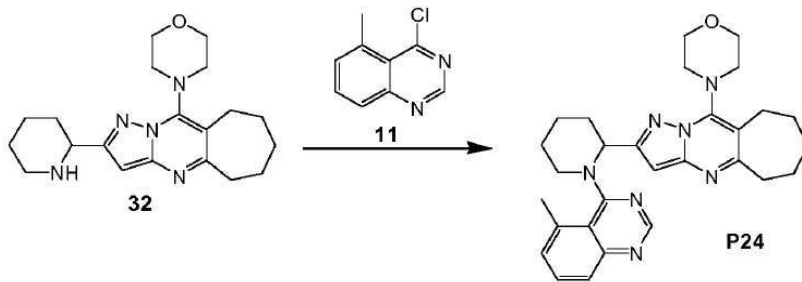
[0373] 단계 5: N-(4-메틸-2-(2-(10-모르폴리노-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타-[d]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)-메탄술폰아미드 P23의 합성

[0374] DMF (3 mL) 중 중간체 32 (120 mg, 0.34 mmol)의 용액에 2-(메탄술폰-아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (93mg, 0.41 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol, 2 당량) 및 HATU (193 mg, 0.51 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 물로 킨칭하였다. 생성된 침전물을 하룻밤 교반시키고, 그 후 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 고형물을 모으고, 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 컬럼에서 정제하여 요망되는 화합물 P23 (88 mg, 100% 순수, 46% 수율)을 제공하였다.

[0375] LCMS (M + 1) = 567.

[0376] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.90 (m, 10 H) 1.93 - 2.12 (m, 1 H) 2.21 - 2.41 (m, 4 H) 2.86 - 3.09 (m, 7 H) 3.15 - 3.37 (m, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 4 H) 3.77 - 3.87 (m, 4 H) 3.93 (d, J=13.71 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 2 H) 7.30 - 7.48 (m, 1 H) 8.17 (br. s, 1 H).

[0377] 4-(2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-10-일)모르폴린 P24의 합성



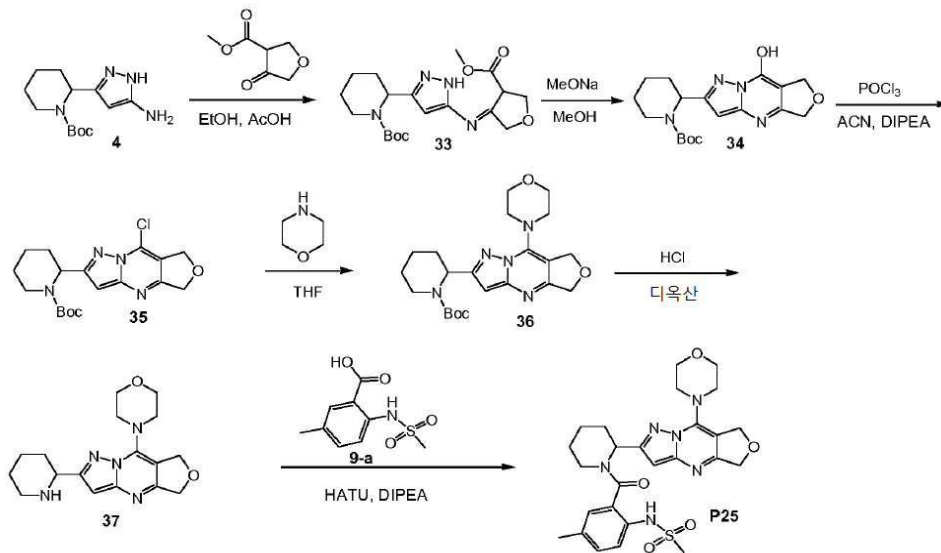
[0378]

[0379] 2-메톡시에탄올 (15 mL) 중 중간체 32 (290 mg, 0.65 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (153 mg, 0.78 mmol, 1.2 당량) 및 DIPEA (0.34 mL, 1.96 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 5일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 얼음/물 내에 부었다. 상기 혼합물을 DCM 및 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켰다. 그 후 잔사를 ACN에서 재결정화하여 화합물 P24 (80 mg, 100% 순수, 24% 수율)를 제공하였다.

[0380] LCMS (M + 1) = 498.

[0381] ¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.93 (m, 10 H) 2.24 - 2.37 (m, 2 H) 2.88 - 2.90 (m, 4 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.26 - 3.36 (m, 4 H) 3.48 - 3.63 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 5 H) 5.55 - 5.70 (m, 1 H) 6.11 (br. s, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.56 - 7.70 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H).

[0382] N-(4-메틸-2-(2-(8-모르폴리노-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P25의 합성



[0383]

[0384] 단계 1: (E)-tert-부틸 2-(5-((4-(메톡시카르보닐)디히드로푸란-3(2H)-일리덴)아미노)-1H-피라졸-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 33의 합성

[0385]

EtOH (25 mL) 중 중간체 4 (500 mg, 1.87 mmol)의 용액에 메틸 4-옥소테트라-히드로푸란-3-카르복실레이트 (0.54 mg, 3.74 mmol, 2 당량) 및 AcOH (1.07 mL, 18.7 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 잔사를 NaHCO₃의 포화 용액 내에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 표적화 중간체 33 (700 mg, 100% 순수, 95% 수율)을 제공하였다.

[0386]

LCMS (M + 1) = 393.

[0387]

단계 2: tert-부틸 2-(8-히드록시-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 34의 합성

[0388]

EtOH (15 mL) 중 중간체 33 (700 mg, 1.78 mmol)의 용액에 MeOH (1 mL) 중 NaOMe (30%) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, DIPE에서 미분화하였다. 생성된 침전물을 여과시켜 순수 표적화 중간체 34 (640 mg, 100% 순수, 99% 수율)를 백색 분말로서 제공하였다.

[0389]

LCMS (M + 1) = 361.

[0390]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.39 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H) 1.55 (br. s., 2 H) 1.71 (d, J=5.28 Hz, 1 H) 2.31 (d, J=12.98 Hz, 1 H) 2.72 - 2.87 (m, 1 H) 3.90 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 4.88 - 4.93 (m, 2 H) 4.95 - 5.00 (m, 2 H) 5.33 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 12.40 - 12.99 (m, 1 H)

[0391]

단계 3 : tert-부틸 2-(8-클로로-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 35의 합성

[0392]

건조 ACN (15 mL) 중 중간체 34 (700 mg, 1.9 mmol)의 용액에 DIPEA (1.7 mL, 9.7 mmol, 5 당량) 및 POCl₃ (0.54 mL, 5.8 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 톨루엔과 함께 동시 증발시켰다 (3회). 잔사를 Na₂CO₃의 포화 용액 내에 붓고, 얼음으로 냉각시키고, DCM으로 2회 추출하였다 (2 x 30 mL). 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 표적화 중간체 35 (700 mg, 85% 순수, 95% 수율)를 제공하였다. 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0393]

LCMS (M + 1) = 379.

[0394]

단계 4: tert-부틸 2-(8-모르폴리노-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피라졸로-[1,5-a]-피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 36의 합성

[0395] THF (20 mL) 중 중간체 35 (700 mg, 1.84 mmol)의 용액에 모르폴린 (0.5 mL, 5.5 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 65시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공에서 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물, 그 후 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 36 (250 mg, 83% 순수, 31% 수율)을 점착성 고형물로서 제공하였다.

[0396] LCMS (M + 1) = 430.

[0397] 단계 5: 8-모르폴리노-2-(피페리딘-2-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피라졸로-[1,5-a]-피리미딘 37의 합성

[0398] 중간체 36 (250 mg, 0.58 mmol)을 디옥산 (5 mL) 중 HCl (4 M) 용액에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 Na₂CO₃의 포화 수용액 내에 붓고, 얼음으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 DCM (3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 37(130 mg, 67% 수율)을 점착성 고형물로서 제공하였다.

[0399] 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0400] LCMS (M + 1) = 330.

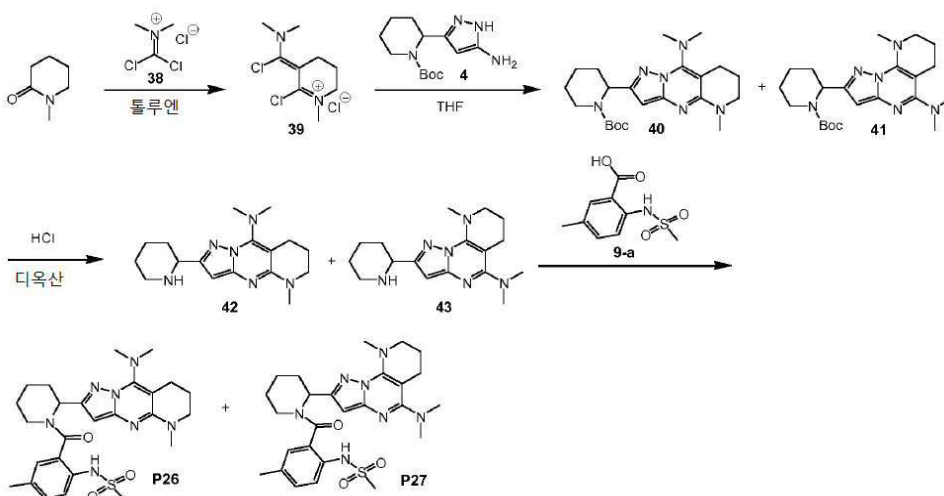
[0401] 단계 6: N-(4-메틸-2-(2-(8-모르폴리노-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피라졸로-[1,5-a]-피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P25의 합성

[0402] DMF (3 mL) 중 중간체 37 (130 mg, 0.4 mmol)의 용액에 2-(메탄-술폰-아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (109 mg, 0.47 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.204 mL, 1.18 mmol, 3 당량) 및 HATU (225 mg, 0.59 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획물을 증발시키고, 예비 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P25 (40 mg, 100% 순수, 18% 수율)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0403] LCMS (M + 1) = 541.

[0404] ¹H NMR (370 K, 400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1.51 - 1.72 (m, 4 H) 1.99 (br. s., 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.31 (br. s., 1 H) 2.98 (s, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 3.67 - 3.72 (m, 4 H) 3.76 - 3.81 (m, 4 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 5.51 - 5.77 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.15 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.25, 1.43 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 8.05 - 8.46 (m, 1 H).

[0405] N-(2-(2-(9-(디메틸아미노)-5-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[1,5-a]피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)-메탄-술폰아미드 P26 및 N-(2-(2-(5-(디메틸아미노)-9-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로-[1,5-a]피리도[3,2-e]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄-술폰아미드 P27의 합성



[0406]

[0407] 단계 1: tert-부틸 2-(9-(디메틸아미노)-5-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[1,5-a]피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 40 및 tert-부틸 2-(5-(디메틸아미노)-9-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로

[1,5-a]피리도[3,2-e]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 41의 합성

[0408] 불활성 분위기 하에 탈기 톨루엔 중 비에헤 염 (Viehe's salt) 38 (364 mg, 2.24 mmol, 3 당량)의 용액에 1-메틸-2-피페리돈 (0.17 mL, 1.5 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 가열 환류시켰다. 그 후, 피라졸로-피리미딘-boc-피페리딘 4 (200 mg, 0.75 mmol)를 THF (4 mL)에 용해시키고, DIPEA (0.39 mL, 2.25 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C까지 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 추출하였다. 그 후 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 DCM으로부터 DCM/ MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 두 이성체의 혼합물을 제공하였다. 이 혼합물을 SFC에 의해 분리하여 중간체 40 (45 mg, 100% 순수, 15% 수율) 및 중간체 41 (40 mg, 100% 순수, 12% 수율)을 생성하였다.

[0409] LCMS (M + 1) = 415.

[0410] 40 : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.46 (m, 11 H) 1.55 (br. s., 2 H) 1.70 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 2.26 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 2.61 (t, J=6.02 Hz, 2 H) 2.80 (s, 6 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 5.34 (br. s., 1 H) 5.81 (s, 1 H).

[0411] 41 : ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.46 (m, 11 H) 1.54 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 1.66 - 1.74 (m, 1 H) 1.78 - 1.85 (m, 2 H) 2.25 (d, J=13.06 Hz, 1 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 2.97 (s, 6 H) 3.06 (s, 3 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.86 (d, J=12.91 Hz, 1 H) 5.29 (br. s., 1 H) 5.65 (s, 1 H).

[0412] 이 반응을 더 큰 규모로 행하고 (1 g의 중간체 4) 혼합물을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0413] 단계 2: N,N,5-트리메틸-2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[1,5-a]-피리도[2,3-d]피리미딘-9-아민 42 및 N,N,9-트리메틸-2-(피페리딘-2-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피라졸로[1,5-a]피리도[3,2-e]피리미딘-5-아민 43의 합성

[0414] 중간체 40과 중간체 41의 혼합물 (730 mg, 1.76 mmol)을 1,4-디옥산 (15 ml) 중 HCl (4 M) 용액에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 Na₂CO₃의 빙냉 포화 용액 내에 붓고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켜 중간체 42와 중간체 43의 혼합물 (423 mg, 76% 수율)을 제공하였다.

[0415] 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0416] LCMS (M + 1) = 315.

[0417] 단계 3: N-(2-(2-(9-(디메틸아미노)-5-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로-[1,5-a]-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄-술폰아미드 P26 및 N-(2-(2-(5-(디메틸아미노)-9-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피리도-[3,2-e]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)-4-메틸페닐)메탄술폰아미드 P27의 합성

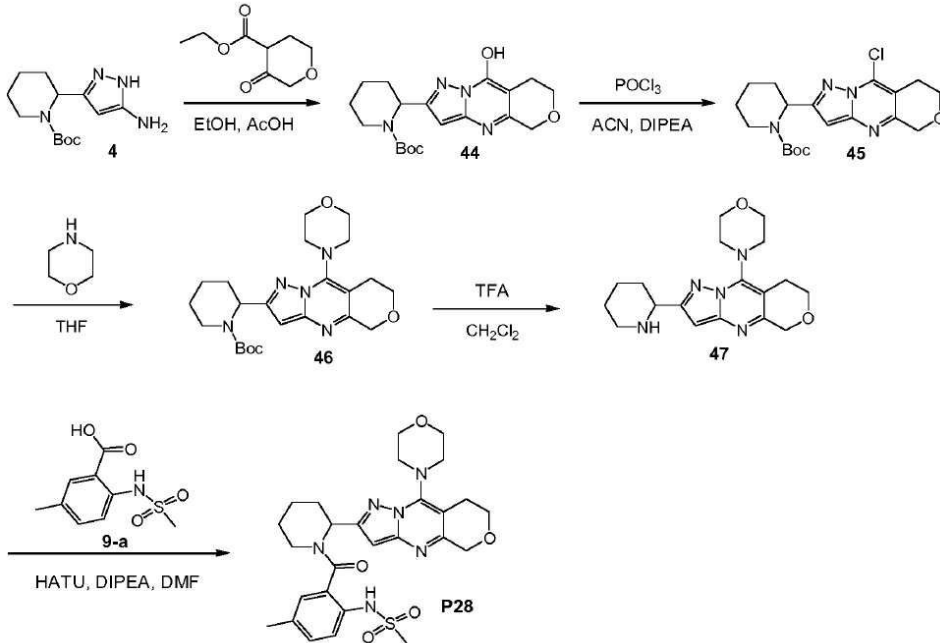
[0418] DMF (12 mL) 중 중간체 42 및 중간체 43 (423 mg, 1.345 mmol)의 용액에 2-(메탄술폰아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (370 mg, 1.61 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.46 mL, 2.7 mmol, 2 당량) 및 HATU (767 mg, 2 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 그 후 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (95/5)까지의 구배를 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 두 생성물의 혼합물을 제공하였다. 이 혼합물을 SFC에 의해 분리하여 화합물 P26 (110 mg, 100% 순수, 15% 수율) 및 화합물 P27 (250 mg, 100% 순수, 35% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다.

[0419] LCMS (M + 1) = 526.

[0420] P26: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.64 (m, 4 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 1 H) 2.21 - 2.28 (m, 4 H) 2.72 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.01 (s, 6 H) 3.08 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.38 (t, J=5.65 Hz, 2 H) 3.66 - 4.14 (m, 1 H) 5.17 - 5.66 (m, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 8.37 (br. s., 1 H).

[0421] P27: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 1.68 (m, 4 H) 1.83 (quin, J=5.75 Hz, 2 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 2.27 (s, 2 H) 2.64 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.84 (s, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 1 H) 3.34 (dd, J=9.28, 4.44 Hz, 2 H) 3.49 (s, 3 H) 3.89 (br. s., 1 H) 5.51 (br. s., 1 H) 5.97 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.20 (d, J=8.01 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H).

[0422] N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄-술폰아미드 P28의 합성



[0423]

[0424]

[0425] 단계 1: tert-부틸 2-(9-히드록시-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로[1,5-a]-피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 44의 합성

[0426] EtOH (50 mL) 중 중간체 4 (500 mg, 1.87 mmol)에 에틸 3-옥소테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (0.55 mL, 3.74 mmol, 2 당량) 및 AcOH (1.07 mL, 18.69 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 DIPE에서 미분화하였다. 침전물을 여과시켜 중간체 44 (675 mg, 100% 순수, 96% 수율)를 제공하였다.

[0427] LCMS (M + 1) = 375.

[0428] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.47 (m, 11 H) 1.56 (br. s., 2 H) 1.70 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 2.32 (d, J=12.98 Hz, 1 H) 2.44 - 2.48 (m, 2 H) 2.70 - 2.88 (m, 1 H) 3.81 - 3.96 (m, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 5.32 (br. s., 1 H) 5.77 (s, 1 H) 12.08 (br. s., 1 H).

[0429] 단계 2: tert-부틸 2-(9-클로로-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로[1,5-a]-피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 45의 합성

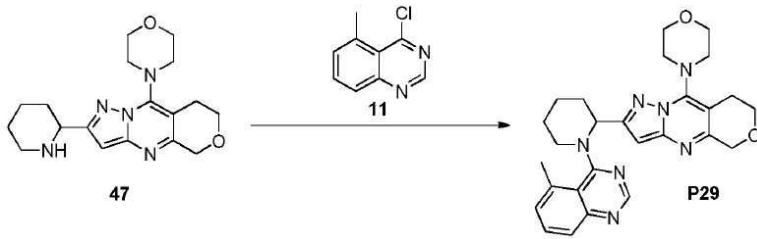
[0430] 불활성 분위기 하에 ACN (50 mL) 중 중간체 44 (675 mg, 1.80 mmol)에 DIPEA (1.55 mL, 9.03 mmol, 5 당량) 및 POCl₃ (0.5 mL, 5.41 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 8시간 동안, 그리고 실온에서 2일 동안 교반시켰다.

[0431] 반응 혼합물을 톨루엔과 함께 2회 동시 증발시키고, 최소량의 ACN에 용해시키고, 그 후 NaHCO₃의 포화 용액 내에 붓고, 얼음으로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 30분 동안 교반시키고, 여과시켰다.

[0432] 혼합물을 디클로로메탄에 용해시키고, 감압 하에 증발시켜 갈색 점착성 조 물질을 중간체 45로서 제공하였다 (741 mg, 89% 순수, 93% 수율). 조 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0433] LCMS (M + 1) = 393.

- [0434] 단계 3: tert-부틸 2-(9-모르폴리노-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 46의 합성
- [0435] 중간체 45 (741 mg, 89% 순수, 1.68 mmol)를 THF (15 mL)에 용해시켰다. 모르폴린 (5 당량, 0.74 mL, 8.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 물 50 mL로 3회, 그리고 염수로 1회 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 증발시켰다. 그 후 조 물질을 물에 미분화하고, 여과시켜 중간체 46 (450 mg, 92% 순수, 60% 수율)을 녹색 분말로서 제공하였다.
- [0436] LCMS (M + 1) = 444.
- [0437] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.45 (m, 11 H) 1.49 - 1.62 (m, 2 H) 1.70 - 1.85 (m, 1 H) 2.29 (d, J=11.22 Hz, 1 H) 2.75 - 3.03 (m, 3 H) 3.57 (br. s., 4 H) 3.69 - 3.81 (m, 4 H) 3.82 - 3.98 (m, 3 H) 4.63 (s, 2 H) 5.42 (br. s., 1 H) 6.15 (s, 1 H).
- [0438] 단계 4: 9-모르폴리노-2-(피페리딘-2-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘 47의 합성
- [0439] DCM (2 mL) 중 중간체 46 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TFA (0.09 mL, 1.13 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반시키고, 그 후 감압 하에 증발시키고, 물에 용해시켰다. 수층을 Na₂CO₃의 포화 용액으로 염기성화하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 중간체 47 (60 mg, 85% 순수, 77% 수율)을 담갈색 분말로서 제공하였다.
- [0440] LCMS (M + 1) = 344.
- [0441] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 3 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 2.85 (t, J=5.72 Hz, 2 H) 3.04 - 3.10 (m, 1 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 4 H) 3.80 (t, J=4.62 Hz, 4 H) 3.84 - 3.91 (m, 2 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H).
- [0442] 단계 5: N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P28의 합성
- [0443] 건조 DMF (4 mL) 중 중간체 47 (150 mg, 0.437 mmol)의 용액에 2-(메탄-술폰아미도)-5-메틸-벤조산 (120.2 mg, 0.524 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.151 mL, 0.874 mmol, 2 당량) 및 HATU (249 mg, 0.66 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 그 후 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 염수 (3 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 순수 DCM 으로부터 DCM/MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼에서 정제하였다.
- [0444] 생성물 분획물을 농축시키고, DIPE/ACN (3/1)에서 재결정화하여 화합물 P28 (35 mg, 100% 순수, 14% 수율)을 백색 결정으로서 제공하였다.
- [0445] LCMS (M + 1) = 555.
- [0446] ¹H NMR (320K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.01 (s, 1 H) 1.46 - 1.69 (m, 4 H) 1.90 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.38 (m, 4 H) 2.41 (s, 1 H) 2.85 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.51 - 3.64 (m, 4 H) 3.73 - 3.84 (m, 3 H) 3.89 (t, J=5.45 Hz, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.72 (br. s., 1 H).
- [0447] 2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-9-모르폴리노-7,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P29의 합성



[0448]

[0449]

2-메톡시에탄올 (10 mL) 중 중간체 47 (300 mg, 0.87 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (246 mg, 1.31 mmol, 1.5 당량) 및 DIPEA (0.45 mL, 2.62 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 5일 동안 교반시키고, 그 후 실온까지 냉각시키고, 빙수 내에 부었다. 침전물을 여과시켰다. 고형물을 DCM에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 2회 세척하였다.

[0450]

유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 ACN에서 재결정화하여 화합물 P29 (136 mg, 100% 순수, 32% 수율)를 백색 결정으로서 제공하였다.

[0451]

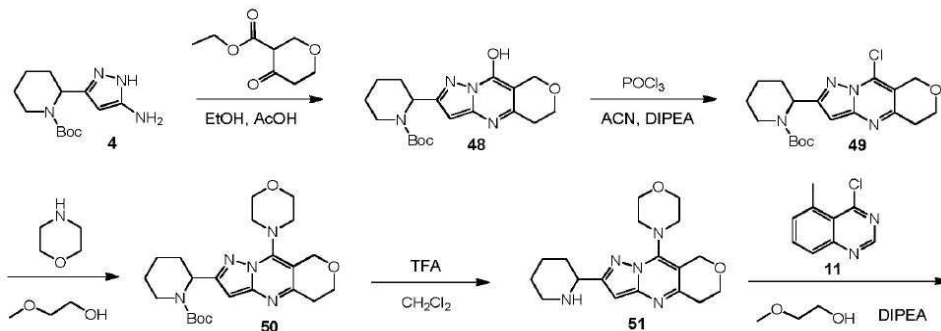
LCMS (M + 1) = 486.

[0452]

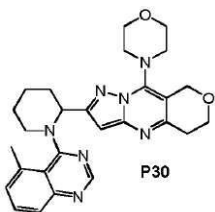
¹H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (br. s., 1 H) 1.71 (br. s., 2 H) 1.88 (br. s., 1 H) 2.30 (br. s., 2 H) 2.80 - 2.85 (m, 2 H) 2.88 (br. s., 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 4 H) 3.55 (d, J=10.34 Hz, 2 H) 3.73 (d, J=4.18 Hz, 4 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 7.34 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 2 H) 8.49 (br. s., 1 H).

[0453]

2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P30의 합성



[0454]



[0455]

[0456]

단계 1: tert-부틸 2-(9-히드록시-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 48의 합성

[0457]

에탄올 (100 mL) 중 중간체 4 (2 g, 7.2 mmol)의 용액에 메틸 4-옥소테트라히드로-2H-피란-3-카르복실레이트 (2.4 g, 15 mmol, 2.1 당량) 및 아세트산 (4.1 mL, 10 당량)을 첨가하였다. 상기 용액을 환류에서 4시간 동안 교반시켰다. 그 후 상기 용액을 진공에서 농축시키고, 디이소프로필 에테르에서 미분화하였다. 고형물을 여과 제거하고, 오븐에서 건조시켜 중간체 48 (1.95 g, 72%)을 백색 분말로서 제공하였다.

[0458]

LCMS m/z = 375 (M+H)⁺

[0459]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 - 1.38 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.48 - 1.63 (m, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 2.31 (d, J=13.64 Hz, 1 H) 2.69 (s, 2 H) 2.72 - 2.85 (m, 1 H) 3.79 - 3.96 (m, 3 H) 4.44 (s, 2

H) 5.31 (br. s, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H)

[0460] 단계 2: tert-부틸 2-(9-클로로-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 49의 합성

[0461] 실온에서 아세트니트릴 (50 mL) 중 중간체 48 (1.5 g, 4 mmol) 및 DIPEA (3.4 mL, 20 mmol, 5 당량)의 용액에 옥시염화인 (3.7 mL, 40 mmol, 10 당량)을 적가하였다. 그 후, 생성된 혼합물을 70°C까지 가열하고, 16시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 진공에서 농축시키고, 톨루엔과 함께 2회 동시 증발시켰다. 조 물질을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석시키고, NaHCO₃ (포화) 용액으로 세척하였다. 합한 유기물을 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켜 중간체 49 (2.1 g, 97%, 73% 순도)를 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0462] LCMS m/z = 393 (M+H)⁺

[0463] 단계 3: tert-부틸 2-(9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 50의 합성

[0464] 실온에서 2-메톡시 에탄올 (80 mL) 중 중간체 49 (2.1 g, 73% 순수, 2.6 mmol)의 용액에 모르폴린 (1.2 mL, 13 mmol, 5 당량)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 50°C까지 가열하였다. 16시간 후, 용액을 진공에서 농축시키고, EtOAc (100 mL)로 희석시켰다. 상기 용액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시키고, 0%로부터 시작하여 10%까지의 구배의 MeOH 및 DCM을 이용하여 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 50을 오일로서 제공하고 (1.7 g, 97%, 70% 순도), 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0465] LCMS m/z = 444 (M+H)⁺

[0466] 단계 4: 9-모르폴리노-2-(피페리딘-2-일)-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘 51의 합성

[0467] 불활성 분위기 하에 실온에서 디클로로메탄 (40 mL) 중 중간체 50 (1.7 g, 70% 순도, 3.8 mmol)의 용액에 TFA (0.88 mL, 11.5 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 포화 Na₂CO₃ 용액을 이용하여 pH = 7까지 조정하였다. 합한 유기물을 수집하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켜 중간체 51 (800 mg, 60%)을 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0468] LCMS m/z = 344 (M+H)⁺

[0469] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 - 1.63 (m, 4 H) 1.78 - 1.87 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.67 - 2.77 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 2 H) 3.03 - 3.11 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 4 H) 3.81 - 3.87 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H)

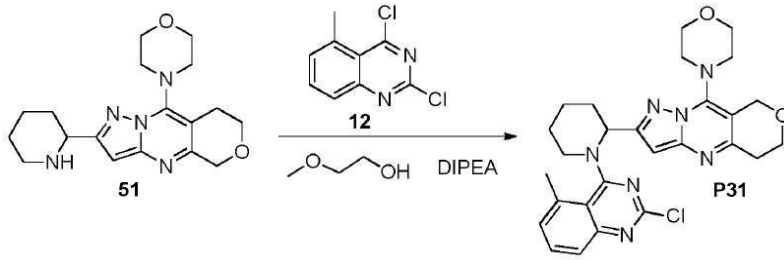
[0470] 단계 5: 2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P30의 합성

[0471] 실온에서 2-메톡시 에탄올 (20 mL) 중 중간체 51 (130 mg, 0.37 mmol)의 용액에 DIPEA (0.2 mL, 1.13 mmol, 3 당량) 및 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (100 mg, 0.5 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 진공에서의 농축 후, 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P30 (80 mg, 43%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[0472] LCMS m/z = 486 (M+H)⁺

[0473] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 - 1.65 (m, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.75 - 2.89 (m, 5 H) 3.33 - 3.39 (m, 4 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 4 H) 3.93 - 4.00 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 5.62 (br. s, 1 H) 6.12 (br. s, 1 H) 7.35 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 7.54 - 7.68 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H)

[0474] 2-(1-(2-클로로-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P31의 합성



[0475]

[0476]

실온에서 밀봉 튜브 내의 중간체 51 (30 mL)의 용액에, DIPEA (0.8 mL, 4.8 mmol, 3 당량) 및 2,4-디클로로-5-메틸퀴나졸린 12 (930 mg, 2.4 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C까지 가열하고, 2시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 진공에서 농축시키고, 디클로로메탄 (80 mL)으로 희석시키고, NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켰다. 그 후, 조 물질을 HPLC에서 정제하여 화합물 P31 (250 mg, 30%)을 백색 고형물로서 제공하였다.

[0477]

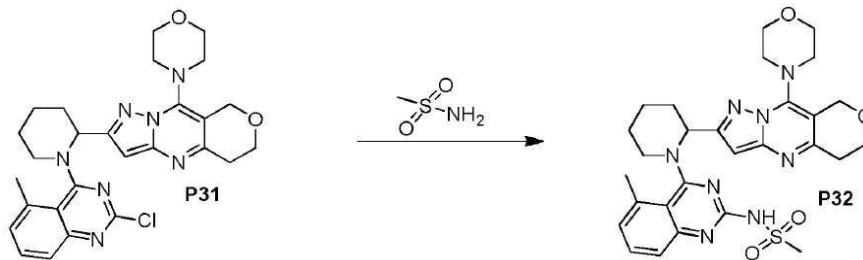
LCMS $m/z = 520 (M+H)^+$

[0478]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.67 (m, 1 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.19 - 2.40 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.91 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 4 H) 3.52 - 3.76 (m, 6 H) 3.99 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 5.68 (br. s., 1 H) 6.20 (br. s., 1 H) 7.36 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.66 (t, *J*=7.90 Hz, 1 H)

[0479]

N-(5-메틸-4-(2-(9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2-일)메탄술폰아미드 P32의 합성



[0480]

[0481]

마이크로웨이브 바이알에서 1,4-디옥산 (5 mL) 중 화합물 P31 (80 mg, 0.15 mmol)의 용액에 메탄 술폰아미드 (30 mg, 0.3 mmol, 2 당량), 탄산세슘 (125 mg, 0.385 mmol, 2.5 당량), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐 (44 mg, 0.07 mmol, 0.5 당량) 및 아세트산팔라듐 (17 mg, 0.07 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 상기 용액을 마이크로웨이브 반응기에서 110°C까지 10분 동안 가열하였다. 상기 용액을 디칼라이트에서 여과시키고, 진공에서 농축시키고, HPLC에서 정제하여 화합물 P32 (25 mg, 28%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

[0482]

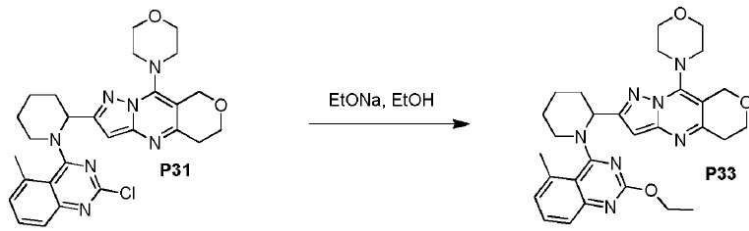
LCMS $m/z = 579 (M+H)^+$

[0483]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 1.66 - 1.78 (m, 2 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.17 - 2.34 (m, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 1 H) 2.70 (br. s., 3 H) 2.95 (br. s., 5 H) 3.40 - 3.49 (m, 4 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.72 - 3.77 (m, 4 H) 3.81 - 3.89 (m, 1 H) 3.97 - 4.02 (m, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.02 (br. s., 1 H) 6.27 (br. s., 1 H) 7.09 - 7.13 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H).

[0484]

2-(1-(2-에톡시-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로[1,5-a]피리미딘 P33의 합성



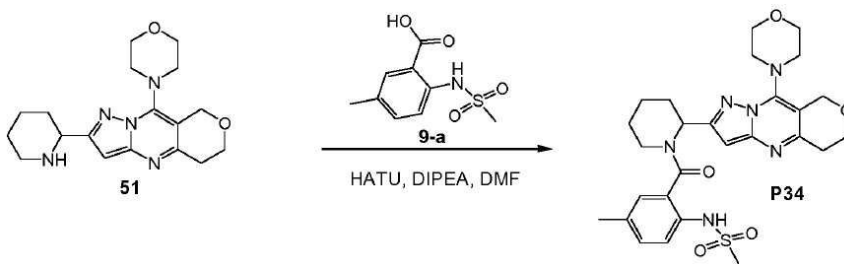
[0485]

[0486] 에탄올 (5 ml) 중 화합물 P31 (100 mg, 0.192 mmol)의 용액에 소듐 에톡사이드 (0.36 ml, 0.961 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 생성된 잔사를 디클로로메탄 및 메탄올을 이용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 P33 (30 mg, 30%)을 제공하였다.

[0487] LCMS $m/z = 530 (M+H)^+$

[0488] 1H NMR (420 K, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (t, $J=1.00$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.66 (m, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.89 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 4 H) 3.97 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H) 4.37 (q, $J=6.90$ Hz, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 5.47 - 5.56 (m, 1 H) 6.14 (br. s., 1 H) 7.13 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.14$ Hz, 1 H) 7.52 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H)

[0489] N-(4-메틸-2-(2-(9-모르폴리노-6,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르보닐)페닐)메탄술폰아미드 P34의 합성



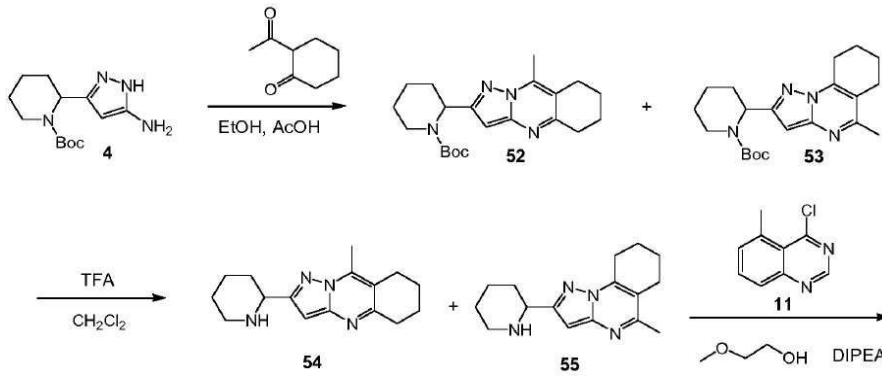
[0490]

[0491] 건조 DMF (4 mL) 중 중간체 51 (100 mg, 0.262 mmol)의 용액에 2-(메탄-술폰아미도)-5-메틸-벤조산 9-a (72 mg, 0.31 mmol, 1.2 당량), DIPEA (0.13 mL, 0.786 mmol, 3 당량) 및 HATU (200 mg, 0.52 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 그 후 물로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염수 (3 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 순수 DCM으로부터 DCM/MeOH (9/1)까지의 구배를 이용하여 실리카 컬럼에서 정제하여 화합물 P34 (50 mg, 34%)를 백색 분말로서 생성하였다.

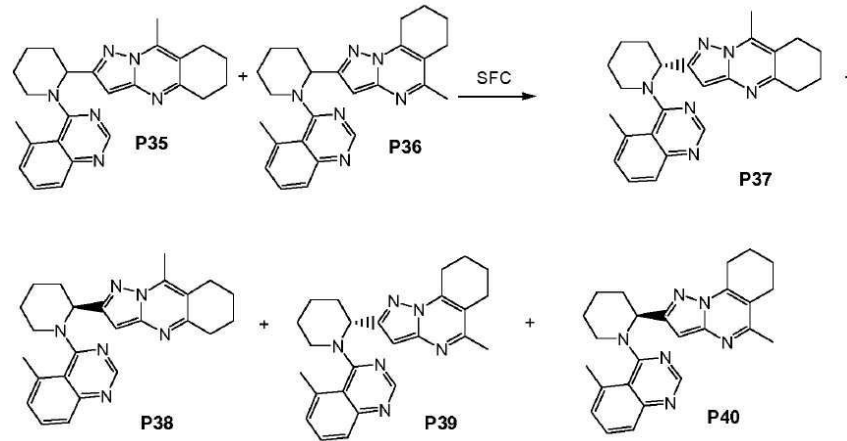
[0492] LCMS $(M + 1) = 556$.

[0493] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 320K) δ ppm 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.29 - 2.35 (m, 1 H) 2.89 - 2.94 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, 3 H) 3.76 - 3.81 (m, 4 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 3.99 (t, $J=6.20$ Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 5.61 - 5.69 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 8.13 - 8.30 (m, 1 H)

[0494] 9-메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로-피라졸로[5,1-b]퀴나졸린 P35 및 5-메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로[1,5-a]퀴나졸린 P36의 합성



[0495]



[0496]

[0497] 단계 1: tert-부틸 2-(9-메틸-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린-2-일)-피페리딘-1-카르복실레이트 52 및 tert-부틸 2-(5-메틸-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로[1,5-a]퀴나졸린-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 53의 합성

[0498] 에탄올 (100 mL) 중 중간체 4 (1.5 g, 5.6 mmol)의 용액에 2아세틸시클로헥사논 (0.85 ml, 6.73 mmol, 1.2 당량) 및 아세트산 (3.2 ml, 10 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 진공에서 농축시키고, 디-이소프로필 에테르에서 미분화하였다. 고형물을 여과 제거하고, 오븐에서 건조시켜 중간체 52와 중간체 53의 혼합물 (2 g, 96%)을 제공하였다.

[0499] LCMS m/z = 371 (M+H)⁺

[0500] 단계 2: 9-메틸-2-(피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린 54 및 5-메틸-2-(피페리딘-2-일)-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로[1,5-a]퀴나졸린 55의 합성

[0501] 불활성 분위기 하에 실온에서 디클로로메탄 (100 ml) 중 중간체 52와 중간체 53의 혼합물 (2 g, 5.4 mmol)의 용액에 TFA (2.6 ml, 27 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 포화 Na₂CO₃ 용액을 이용하여 pH = 7까지 조정하였다. 합한 유기물을 수집하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켜 중간체 54와 중간체 55의 혼합물 (1900 mg)을 생성하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0502] LCMS m/z = 271 (M+H)⁺

[0503] 단계 3: 9-메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라-히드로피라졸로[5,1-b]퀴나졸린 P35 및 5-메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7,8,9-테트라히드로피라졸로[1,5-a]퀴나졸린 P36의 합성

[0504] 실온에서 2-메톡시 에탄올 (40 ml) 중 중간체 54와 중간체 55의 혼합물 (1800 mg, 3.32 mmol)의 용액에 DIPEA (0.86 ml, 5 mmol, 3 당량) 및 4-클로로-5-메틸-퀴나졸린 11 (100 mg, 0.5 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 24시간 동안 교반시켰다. 진공에서의 농축 후, 조 물질 (1.4 g, 50% 순수, P35/P36의 비는 60/40임)을 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P35과 화합물 P36의 혼합물을 라세미 혼합물로서 제공하고, 이를

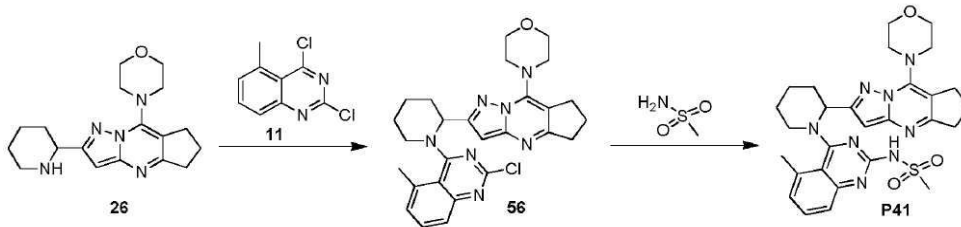
추가로 SFC에 의해 정제하여 거울상 이성체로서 순수한 화합물 P37 (120 mg, 20%), P38 (122 mg, 21%), P39 (80 mg, 15%) 및 P40 (83 mg, 16%)을 얻었다.

[0505] LCMS $m/z = 413 (M+H)^+$

[0506] P35 : 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 (br. s., 1 H), 1.58 - 1.72 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 6 H), 2.12 - 2.35 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.62 (br. s., 4 H), 2.71 (br. s., 2 H), 2.79 (br. s., 2 H), 2.86 (s, 3 H), 5.67 (br. s., 1 H), 6.11 (br. s., 1 H), 6.01 - 6.19 (m, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 1 H), 7.47 - 7.62 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H)

[0507] P36: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 6 H), 2.16 - 2.34 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.56 - 2.69 (m, 7 H), 2.86 (s, 3 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 5.68 (br. s., 1 H), 6.13 (br. s., 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H)

[0508] N-(5-메틸-4-(2-(8-모르폴리노-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2-일)메탄술폰아미드 P41의 합성



[0509]

[0510] 단계 1: 4-(2-(1-(2-클로로-5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-8-일)모르폴린 56의 합성

[0511] 중간체 26 (500 mg, 1.37 mmol)을 2-메톡시에탄올 (25 mL)에 용해시켰다. 그 후, 2,4-디클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (1.46g, 3.43 mmol, 2.5 당량) 및 DIPEA (0.71 mL, 4.12 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반시키고, 그 후 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 DCM에 용해시키고, 탄산나트륨의 포화 용액으로 2회 세척하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제하여 중간체 56 (160 mg, 23%)을 제공하였다.

[0512] LCMS (M + 1) = 505.

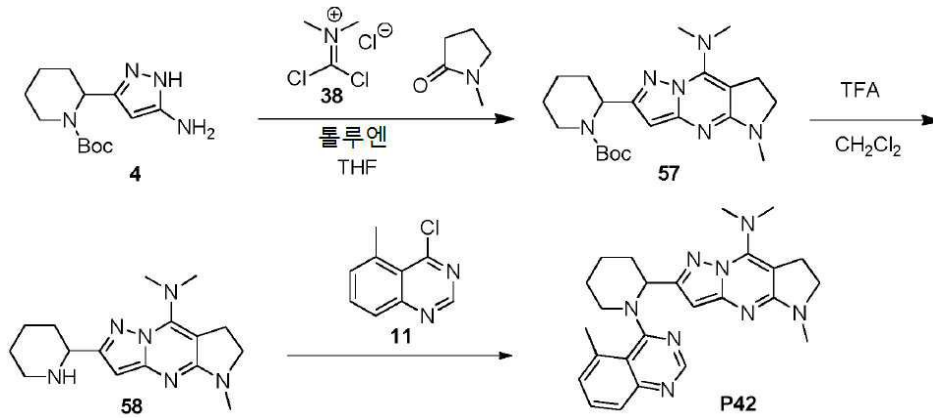
[0513] 단계 2: N-(5-메틸-4-(2-(8-모르폴리노-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)퀴나졸린-2-일)메탄술폰아미드 P41

[0514] 밀봉 튜브에서 중간체 56 (150 mg, 0.298 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL)에 용해시켰다. 그 후 메탄술폰아미드 (56.6 mg, 0.59 mmol, 2 당량), Cs₂CO₃ (242 mg, 0.74 mmol, 2.5 당량), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐 (51.6 mg, 0.089 mmol, 0.3 당량) 및 아세트산팔라듐 (20 mg, 0.089 mmol, 0.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 110°C까지 10분 동안 가열하였다. 그 후, 상기 혼합물을 데칼라이트에서 여과시키고, DCM으로 행구었다. 용액을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 화합물 P41 (40 mg, 25%)을 제공하였다.

[0515] LCMS (M + 1) = 563.

[0516] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm NMR: 1.58 - 1.70 (m, 1 H) 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.84 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 2.40 - 2.48 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.88 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.12 (t, $J=7.25$ Hz, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 5 H) 3.77 - 3.82 (m, 4 H) 3.88 (m, $J=11.35$ Hz, 1 H) 6.00 (m, $J=3.62$ Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=7.31$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.12$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 1 H) 9.97 - 11.23 (m, 1 H)

[0517] N,N,5-트리메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,5-a]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-아민 P42의 합성



[0518]

[0519]

단계 1: tert-부틸 2-(8-(디메틸아미노)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-피라졸로-[1,5-a]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 57의 합성

[0520]

불활성 분위기 하에 실온에서 (디클로로메틸렌)디메틸암모늄 클로라이드 38 (3.6 g, 22.5 mmol)의 용액을 톨루엔 (75 mL)에 용해시키고, 1-메틸-2-피롤리딘은 (1.084 mL, 11.3 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 상기 용액을 80°C까지 가온하고, 적색 용액이 관찰될 때까지 1시간 동안 교반시켰다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 그 후 DMF (20 mL) 중 중간체 4 (1.5 g, 5.6 mmol, 0.25 당량)의 용액 내에 적가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 진공에서의 농축 후, 조 물질을 EtOAc (200 mL)로 추출하고, NaHCO₃의 포화 수용액으로 세척하였다. 수성 상을 추가로 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 진공에서 농축시키고, 0%로부터 시작하여 10%까지의 구배의 MeOH 및 DCM을 이용하여 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 57 (530 mg, 20%, 82% 순도)을 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0521]

LCMS m/z = 401 (M+H)⁺

[0522]

단계 2: N,N,5-트리메틸-2-(피페리딘-2-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,5-a]-피롤로[2,3-d]피리미딘-8-아민 58의 합성

[0523]

DCM (30 mL) 중 중간체 57 (530 mg, 1.08 mmol)의 용액에 TFA (0.41 mL, 5.4 mmol, 5 당량)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 48시간 동안 교반시켰다. 그 후, 상기 용액을 진공에서 농축시키고, NaHCO₃의 포화 수용액을 이용하여 pH = 7까지 조정하였다. 그 후, 상기 혼합물을 DCM (100 mL)으로 추출하고, 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, 진공에서 농축시켜 중간체 58 (320 mg, 88%, 90% 순도)를 제공하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0524]

LCMS m/z = 301 (M+H)⁺

[0525]

단계 3: N,N,5-트리메틸-2-(1-(5-메틸퀴나졸린-4-일)피페리딘-2-일)-6,7-디히드로-5H-피라졸로[1,5-a]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-아민 P42의 합성

[0526]

2-메톡시 에탄올 (50 mL) 중 중간체 58 (320 mg, 0.95 mmol)의 용액에 4-클로로-5-메틸퀴나졸린 11 (513 mg, 1.4 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 교반시켰다. 16시간 후, 용액을 진공에서 농축시키고, DCM (50 mL)으로 희석시키고, Na₂CO₃ 용액으로 3회 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄로 건조시키고, 여과 제거하고, HPLC에서 정제하여 화합물 P42 (35 mg, 9%)를 제공하였다.

[0527]

LCMS m/z = 443 (M+H)⁺

[0528]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 420 K) δ ppm 1.44 - 1.60 (m, 1 H) 1.61 - 1.75 (m, 2 H) 1.84 - 1.98 (m, 1 H) 2.13 - 2.31 (m, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.04 (s, 6 H) 3.08 - 3.15 (m, 2 H) 3.46 - 3.66 (m, 4 H) 5.49 - 5.59 (m, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H)

[0529]

B. 약리학적 실시예

[0530] B.1 항바이러스 활성

[0531] 블랙 384웰 투명-바닥 마이크로타이터 (microtiter) 플레이트 (네덜란드 암스테르담 소재의 코닝 (Corning))를 에코 액체 핸들러 (echo liquid handler) (미국 캘리포니아주 서니베일 소재의 랩사이트 (Labcyte))를 사용하여 어쿠스틱 드롭 이젝션 (acoustic drop ejection)을 통하여 충전시켰다. 200 nL의 화합물 스톱 용액 (100% DMSO)을 분석 플레이트로 옮겼다. 화합물을 9회 연속 4배 희석시킨 것을 제조하여 사분면당 동일 화합물 농도를 생성하였다. 10 µL의 배양 배지를 각각의 웰에 첨가함으로써 분석을 개시하였다 (페놀 레드 (phenol red)를 포함하지 않는 RPMI, 10% FBS-열 불활성화, 0.04% 겐타마이신 (50 mg/mL)). 모든 첨가 단계를 멀티드롭 디스펜서 (multidrop dispenser) (벨기에 에렘보테겜 소재의 서모 사이언티픽 (Thermo Scientific))를 사용하여 행하였다. 다음, 배양 배지에 희석시킨 rgRSV224 바이러스 (MOI = 1)를 상기 플레이트에 첨가하였다. rgRSV224 바이러스는 추가의 GFP 유전자를 포함하는 엔지니어링된 바이러스이며 (문헌[Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13]), NIH (미국 메릴랜드주 베테스다 소재)로부터 허가를 받았다. 마지막으로, 20 µL의 HeLa 세포 현탁물 (3,000개의 세포/웰)을 도말하였다. 배지, 바이러스- 및 모크 (mock)-감염된 대조구를 각각의 테스트에 포함시켰다. 웰은 부피당 0.05%의 DMSO를 포함한다. 세포를 5% CO2 분위기에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 바이러스 노출한지 3일 후, 사내 개발된 MSM 레이저 현미경 (벨기에 비르세 소재의 티보테크 (Tibotec))에 의해 세포에서의 GFP 발현을 측정함으로써 바이러스 복제를 정량화하였다. EC50을 GFP 발현에 대한 50% 저해 농도로서 정의하였다. 이와 동시에, 화합물을 화이트 384웰 마이크로타이터 플레이트 (코닝) 세트에서 3일 동안 인큐베이션하고, 제조업자의 지시에 따라 ATPlite 키트 (벨기에 자벤템 소재의 퍼킨엘머)를 이용하여 세포의 ATP 함량을 측정함으로써 HeLa 세포에서의 화합물의 세포독성을 결정하였다. CC50은 세포독성에 대한 50% 농도로서 정의되었다.

[0532] [표 B-1]

항바이러스 데이터 및 선택 지수

화합물	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	화합물	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
P1	8.75	4.4	P22	6.55	4.6
P2	7.88	4.3	P23	7.18	4.6
P3	9.25	4.5	P24	5.02	4.8
P4	6.78	4.7	P25	6.33	4
P5	6.56	4.6	P26	8.8	4.4
P6	5.92	4.8	P27	8.69	4.3
P7	8.22	4.2	P28	6.45	4.6
P8	6.79	4.5	P29	5.43	4
P9	7.87	4.3	P30	6.55	4
P10	6.05	4.6	P31	6.02	4.9
P11	6.17	4.7	P32	7.26	4
P12	7.12	4.4	P33	6.09	4.4
P13	6.14	4.7	P34	7.68	4.6
P14	7.39	4.3	P35	6.11	4.6
P15	8.75	4.6	P36	6.01	4.6
P16	6.39	4	P37	5.11	4.4
P17	7.01	4.6	P38	6.79	4.6
P18	5.41	4.3	P39	5.55	4.9
P19	7.71	4.3	P40	6.7	4.7
P20	7.64	4.2	P41	6.64	4
P21	6.15	4.6	P42	7.78	4.6

[0533]

[0534] C. 예상 조성물 실시예

- [0535] 이 실시예 전체에 걸쳐 사용되는 바와 같이, "활성 성분"은 화학식 I의 최종 화합물, 이의 제약상 허용가능한 염, 이들의 용매화물 및 입체화학적 이성체 형태 및 호변이성체에 관련된다.
- [0536] 본 발명의 제형을 위한 전형적인 레시피 (recipe)의 예는 하기와 같다:
- [0537] C.1. 정제
- [0538] 활성 성분 5 내지 50 mg
- [0539] 인산이칼슘 20 mg
- [0540] 락토스 30 mg
- [0541] 텔컴 10 mg
- [0542] 스테아르산마그네슘 5 mg
- [0543] 감자 전분 200 mg이 되게 하는 양
- [0544] 이 실시예에서, 활성 성분을 동일한 양의 본 발명에 따른 임의의 화합물, 특히 동일한 양의 임의의 예시된 화합물로 대체할 수 있다.
- [0545] C.2. 현탁액
- [0546] 각각 1 밀리리터가 활성 화합물들 중 1가지 1 내지 5 mg, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 50 mg, 벤조산나트륨 1 mg, 소르비톨 500 mg 및 1 ml이 되게 하는 양의 물을 포함하도록 수성 현탁액을 경구 투여용으로 제조한다.
- [0547] C.3. 주사제
- [0548] 물 중 10 부피%의 프로필렌 글리콜에서 1.5 중량%의 본 발명의 활성 성분을 교반시킴으로써 비경구 조성물을 제조한다.
- [0549] C.4. 연고
- [0550] 활성 성분 5 내지 1000 mg
- [0551] 스테아릴 알코올 3 g
- [0552] 라놀린 5 g
- [0553] 백색 페트롤륨 (White petroleum) 15 g
- [0554] 물 100 g이 되게 하는 양
- [0555] 이 실시예에서, 활성 성분을 동일한 양의 본 발명에 따른 임의의 화합물, 특히 동일한 양의 임의의 예시된 화합물로 대체할 수 있다.
- [0556] 합리적인 변화는 본 발명의 범주를 벗어나는 것으로 간주되지 않는다. 이와 같이 설명된 본 발명은 당업자에 의해 많은 방식으로 변화될 수 있음이 명백하다.