



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월31일
 (11) 등록번호 10-1773575
 (24) 등록일자 2017년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/14 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 495/12* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 495/14 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-0110250
 (22) 출원일자 2015년08월04일
 심사청구일자 2016년08월11일
 (65) 공개번호 10-2017-0016758
 (43) 공개일자 2017년02월14일
 (56) 선행기술조사문헌
 J. Heterocyclic Chem., 2008, 45, pp. 467-474*
 J. Heterocyclic Chem., 2015, 52, pp. 142-149*
 Eur J Med Chem., 2009, 44(11), pp. 4721-4725*
 US20090298842 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
정영식
 대전광역시 유성구 상대남로 26번지 906동 1803호
한수봉
 대전광역시 유성구 배울2로 114 (대덕테크노밸리11단지 1107동 1404호)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **테트라하이드로벤조티오펜 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 테트라하이드로벤조티오펜 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 테트라하이드로벤조티오펜 유도체는 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내므로 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

C07D 495/12 (2013.01)

(72) 발명자

이종교

대전광역시 가정로 43 한울A 107-604

신진수

세종특별자치시 노을3로 14 첫마을아파트 109동
802호

김해수

대전광역시 유성구 전민동 엑스포로 488 (엑스포아
파트212동204호)

이상호

대전광역시 서구 둔산남로 127 목련@ 104-206

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK1503-C00

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국화학연구원

연구사업명 기관고유사업

연구과제명 감염증 치료제 후보물질 개발

기 여 율 80/100

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2015.01.01 ~ 2015.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 SI-1406

부처명 기획재정부

연구관리전문기관 한국화학연구원

연구사업명 정부출연 일반사업

연구과제명 바이러스 제어 및 활용 시험평가기술

기 여 율 20/100

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2014.01.01 ~ 2014.12.31

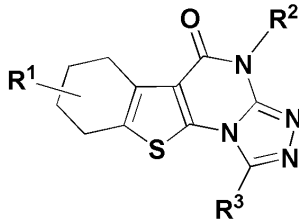
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 은 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-10} 알킬로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

R^2 는 수소; 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-15} 알킬; C_{3-10} 사이클로알킬; N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬 C_{1-5} 알킬; 비치환 또는 치환된 아민 C_{1-10} 알킬; 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 아릴; 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-10} 알킬; 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 6 내지 10 원자의 헤테로아릴;이고;

여기서, 상기 치환된 C_{1-15} 알킬 및 C_{6-10} 아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-10} 알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알콕시, 톨릴 및 트리할로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 아민 C_{1-10} 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알킬카보닐 및 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-10} 알킬은 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알킬 및 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-10} 알킬의 C_{6-10} 아릴은 R_4 및 R_5 로 치환될 수 있고, 상기 R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알콕시이거나, 또는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 O의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및

R^3 은 수소, $-SR_6$, $-NR_7R_8$ 또는 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

여기서, 상기 R_6 , R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알킬이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알킬로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

R^2 는 수소; 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-15} 알킬; C_{3-7} 사이클로알킬; N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬 C_{1-3} 알킬; 비치환 또는 치환된

아민 C_{1-5} 알킬; 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 아릴; 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-5} 알킬; 또는 N 원자를 하나 이상 포함하는 6 내지 10 원자의 헤테로아릴;이고;

여기서, 상기 치환된 C_{1-5} 알킬은 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 C_{6-10} 아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알콕시, 톨릴 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 아민 C_{1-5} 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알킬카보닐 및 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-5} 알킬은 하나 이상의 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-3} 알콕시로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-5} 알킬의 C_{6-10} 아릴은 R_4 및 R_5 로 치환될 수 있고, 상기 R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소 또는 메톡시이거나, 또는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 0의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5원자의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및

R^3 은 수소, $-SR_6$, $-NR_7R_8$ 또는 직쇄 또는 측쇄의 C_{1-5} 알킬이고;

여기서, 상기 R_6 , R_7 및 R_8 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸, 프로필 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

R^2 는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, 아이소펜틸, 헥실, 노닐, 하나 이상의 메틸이 치환된 프로필, 클로로 및 트리플루오로메틸로 치환된 프로필, 에틸이 치환된 헥실, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐메틸, 아미노에틸, 다이메틸아미노프로필, 메틸카보닐아미노에틸, t-부톡시카보닐아미노에틸, 비치환 또는 치환된 페닐, 피리디닐, 비치환 또는 치환된 페닐 C_{1-5} 알킬이고;

여기서, 치환된 페닐은 메틸, 부틸, 클로로, 브로모, 메톡시, 트리플루오로메틸 및 톨릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 페닐 C_{1-5} 알킬은 하나 이상의 메톡시로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 페닐 C_{1-5} 알킬의 페닐은 하나 이상의 메톡시로 치환되거나, 또는 두개의 메톡시가 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 다이옥솔라닐을 형성할 수 있고; 및

R^3 은 수소, $-SH$, $-NH_2$ 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

(2) 8-(tert-부틸)-1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(3) 8-(tert-부틸)-1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-

a]피리미딘-5(4H)-온;

(4) 8-(tert-부틸)-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(5)

6-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(6) 7,7,9,9-테트라메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(7) 8-(tert-부틸)-4-(o-톨릴)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(8) 1-아미노-8-(tert-부틸)-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(9)

1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(10) 8-(tert-부틸)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(11) 4-(4-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(12) 8-(tert-부틸)-4-(4-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(13) 8-(tert-부틸)-4-(p-톨릴)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(14) 8-(tert-부틸)-4-(3-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(15) 8-(tert-부틸)-4-(4-메톡시페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(16) 8-(tert-부틸)-4-(4-부틸페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(17) 8-(tert-부틸)-4-(2-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(18) 4-(3-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(19) 8-(tert-부틸)-4-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(20) 8-(tert-부틸)-4-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(21) 4-벤질-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(22) 8-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(23) 8,8-다이메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(24) 4-페닐-8-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-

5(4H)-온;

(25) 8-(tert-부틸)-4-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(26) 8-(tert-부틸)-4-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(27) 8-(tert-부틸)-4-헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(28) 8-(tert-부틸)-4-사이클로프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(29) 8-(tert-부틸)-4-(3,4-다이메톡시페네틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(30) 8-(tert-부틸)-4-노닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(31) 8-(tert-부틸)-4-(4-페닐부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(32) 8-(tert-부틸)-4-아이소부틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(33) 8-(tert-부틸)-4-(2-에틸헥실)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(34) 8-(tert-부틸)-4-사이클로헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(35) 4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일메틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(36) 8-(tert-부틸)-4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(37) tert-부틸 (2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)카바메이트;

(38) 4-(2-아미노에틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(39) 8-(tert-부틸)-4-아이소프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(40) 8-(tert-부틸)-4-(피리딘-3-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(41) 8-(tert-부틸)-4-사이클로헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(42) 8-(tert-부틸)-4-(3-메틸부탄-2-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(43) N-(2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)아세트아마이드;

(44) 8-(tert-부틸)-4-(3-페닐프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

(45) 8-(tert-부틸)-4-(3-(다이메틸아미노)프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리

아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

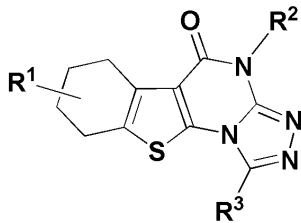
(46) 8-(tert-부틸)-4-아이소펜틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온; 및

(47) 8-(tert-부틸)-4-(2-클로로-4,4,4-트리플루오로부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온.

청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 광학 이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R¹은 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₀알킬로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

R²는 수소; 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₅알킬; C₃₋₁₀사이클로알킬; N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬C₁₋₅알킬; 비치환 또는 치환된 아민C₁₋₁₀알킬; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬; 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 6 내지 10 원자의 헤테로아릴;이고;

여기서, 상기 치환된 C₁₋₁₅알킬 및 C₆₋₁₀아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₀알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알콕시, 톨릴 및 트리할로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 아민C₁₋₁₀알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬카보닐 및 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬은 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬 및 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬의 C₆₋₁₀아릴은 R₄ 및 R₅로 치환될 수 있고, 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시이거나, 또는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 O의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및

R³은 수소, -SR₆, -NR₇R₈ 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬이고;

여기서, 상기 R₆, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬이다).

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 바이러스성 질환은 피코르나바이러스군으로 인하여 유발되는 질환인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 바이러스성 질환은 콕사키바이러스로 인하여 유발되는 질환인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 바이러스성 질환은 폴리오바이러스로 인하여 유발되는 질환인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서,

상기 바이러스성 질환은 라이노바이러스로 인하여 유발되는 질환인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서,

상기 바이러스성 질환은 소아마비, 급성출혈성 결막염, 바이러스성 수막염, 수족구병, 수포병, A형 간염, 근육염, 심근염, 췌장염, 당뇨, 유행성 근육통, 뇌염, 감기, 기관지염, 포진성 구협염, 구제역, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증 또는 중이염인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 테트라하이드로벤조티오펜 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 피코르나바이러스(picornavirus)는 7.2 - 8.5 Kb의 양성 단일가닥(positive single stranded) RNA 바이러스로서, 약 22 - 30 nm의 매우 작은 구형바이러스로서 외피가 없으며, 가장 오래전에 알려진 바이러스이다.

[0005] 상기 피코르나바이러스에 의해 유발되는 질병에는 소아마비, 급성출혈성 결막염, 바이러스성 수막염, 수족구병, 수포병, A형 간염, 근육염, 심근염, 췌장염, 당뇨, 유행성 근육통, 뇌염, 감기, 포진성 구협염, 구제역 등 호흡기질환, 소화기질환, 순환기질환, 피부질환 등이 있다.

[0007] 또한, 피코르나바이러스는 음식 또는 물을 통하여 전염되며, 수돗물에 포함되는 경우가 많은 바이러스이나, 매우 안정하여 소독이 용이하지 못하다. 따라서, 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스들은 보건·사회·경제적 문제를 야기하는 다양한 질환을 유발한다. 이에 피코르나바이러스 관련 질환의 치료제의 개발이 활발히 진행되고 있다. 그러나, 현재까지 이를 치료하기 위해 개발된 치료제는 없으며, 개발 중인 약물들의 대부분은 탈외피(uncoating) 저해제이다.

- [0009] 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스는 라이노바이러스(Rhinovirus) 및 폴리오바이러스(Poliovirus), 콕사키 바이러스(Coxsackie virus) A, 콕사키바이러스 B, 에코바이러스(echovirus), 헤파티티스(hepatitis) A 바이러스를 포함하는 엔테로바이러스(enterovirus) 등을 포함한다.
- [0011] 구체적으로, 인간 라이노바이러스(hRV)는 호흡기 바이러스의 일종으로서, 가장 일반적인 천식 악화 인자로 알려져 있으며, 많은 수의 안정된 천식 환자의 기관지 조직에도 인간 라이노바이러스가 존재하는 것으로 알려져 있다. 천식 환자와 비천식 환자 각각에서 기관지 점막 생검 표본을 채취하여 비교한 결과, 하기도 조직에서 인간 라이노바이러스가 발견되는 빈도는 비천식군에 비해 천식군에서 유의하게 높았으며, 인간 라이노바이러스의 존재와 천식의 임상적 중증도에도 상관관계가 있다는 보고가 있다. 또한, 인간 라이노바이러스로 인하여 발병하는 증상으로는 천식 이외에도, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증, 중이염을 일으키기도 하며, 감기의 주된 원인이 되는 바이러스 중 하나이나, 현재 효과적인 치료제는 개발되지 않았다.
- [0013] 또한, 폴리오바이러스는 음식물 섭취를 통하여 감염되어, 바이러스가 구강인두점막(oropharyngeal mucosa)이나 장 점막(intestinal mucosa)에서 증식한다. 림프조직에 침투하여 일차 증식한 후, 혈중으로 들어가 일차 바이러스 혈증(primary viremia)을 유도하며, 대부분의 감염은 이 단계에서 멈추어, 불현성 감염(inapparent infection)이 된다. 한편, 감염된 사람의 1% 정도에서는, 바이러스가 중추신경계에 침투하여 마비성질환을 유발할 수 있으며, 특히, 어린이에게 감염되어 소아마비를 유발한다. 과거, 전세계적으로 감염이 분포되었던 질환이나, 현재, 효과적인 백신이 개발되어 예방할 수 있으나, 니제르, 나이지리아, 이집트, 인도, 파키스탄, 아프카니스탄 등 백신이 잘 보급되지 않은 국가에서는 여전히 발병하고 있다.
- [0015] 나아가, 콕사키바이러스는 뉴욕주의 콕사키에서 감염된 어린이의 대변에서 분리되었으며, 엔테로 바이러스속에 속하는 바이러스로, 입자는 지름 27~28nm의 정20면체로 유전체는 7,401염기의 (+)사슬 RNA이며, 경구적으로 감염된다. 콕사키바이러스는 콕사키바이러스 A와 콕사이바이러스 B의 두가지 그룹으로 존재하며, 콕사키바이러스 A는 이완마비, B는 경련성마비를 일으킨다. 유발 질환으로는, 수막염, 근육염, 심근염 마비 등이 있으며, 특히, 콕사키바이러스 B는 심각한 경우 심장이식까지 필요한 특발성 확장성 심근증(idiopathic dilated cardiomyopathy)인 심근염(myocarditis)의 원인으로 알려져 있다. 현재, 효과적인 치료제는 아직 개발되지 않았다.
- [0017] 또한, 헤파티티스 A 바이러스는 A형 간염(hepatitis A)을 유발한다. 헤파티티스 A 바이러스에 대한 백신이 개발된 상태인 반면, 뇌막염, 호흡기 감염증 등을 유발하는 엔테로바이러스 및 무균성수막염, 설사, 기도감염증 등을 유발하는 에코바이러스에 대한 백신은 아직 개발되지 않았다.
- [0019] 한편, 상기와 같은 피코르나바이러스군과 관련된 질환 치료제의 개발이 연구되고 있는데, 엔비록심 유도체가 넓은 항-엔테로바이러스(장바이러스) 및 항-라이노바이러스 활성을 지니는 유망한 후보물질로서 연구된 바 있다. 엔비록심은 바이러스 재생시에 RNA 중간체의 형성에 요구되는 바이러스 단백질 3A에 결합됨에 의해 플러스-가닥 RNA의 합성을 방해한다(비특허문헌 1). 하지만, 임상 연구에서 보통의 치료적 효과를 지니거나 효과가 전혀 없는 것으로 관찰되었고, 불충분한 약물동력학 및 원치않는 부작용이 관찰되었다(비특허문헌 2).
- [0021] 또한, 프로테아제 억제제 AG 7088이 바이러스 프로테아제 2C의 정교한 구조 및 기능에 대한 지식에 기초하여 연구되었다. 나노몰 농도 범위의 세포 배양액에서, AG 7088은 48개 라이노바이러스 유형 및 콕사키바이러스 A21, B3, 장바이러스 70 및 에코바이러스 11에 대해 효과를 지니는 것으로 나타났다(비특허문헌 3).
- [0023] 나아가, 피코르나바이러스 캡시드의 분자 구조가 명확해짐에 따라, 캡시드 차단제인 "WIN 물질"의 중대한 설계에 대한 선결조건이 연구되었다(비특허문헌 4). 이들은 라이노바이러스 및 장바이러스의 흡착 및/또는 탈외피를 억제한다. WIN 물질의 일부는 피코르나바이러스의 개별적인 속 또는 바이러스 유형에만 고도로 특이적인 효과를 지닌다. 다른 유도체가 라이노바이러스 및 장바이러스 둘 모두의 복제를 억제한다. 아릴돈(arildone), 디속사릴(disoxaril) 및 피로다비르(pirodavir)가 예를 들어 WIN 물질에 속한다. 이러한 화합물들은 세포 배양액에서 매우 양호한 항바이러스 효과를 나타내었다. 하지만, 불충분한 용해성(아릴돈), 낮은 생체이용성(아릴돈 및 디속사릴), 신속한 대사 및 배설(디속사릴 및 WIN 54954) 뿐만 아니라, 피부 발진(WIN 54954)과 같은 부작용이 임상 적용을 불가능하게 만들었다.
- [0025] 또한, 다른 WIN 화합물인 플레코나릴은 매우 양호한 경구 생체이용성을 지니며, 이것이 바이러스캡시드에서 소수성 포켓에 결합된 후, 라이노바이러스, 에코바이러스 및 콕사키바이러스의 침투를 억제한다(비특허문헌 5 및 6). 따라서, 플레코나릴은 보통의 감기부터 바이러스 수막염 또는 심근염에 이르는 광범한 범위의 바이러스 질환에 대해 잠재적으로 유효하다. 라이노바이러스, 장바이러스 71 및 콕사키바이러스 B3의 경우 내성이 관찰되었

다(비특허문헌 7 및 8). 그러나, 입증된 치료 효과는 미국에서 라이노바이러스 감염 치료용 제제로서 플레코나틸(Picovir, Viropharma, USA)을 기명하기에 충분하지 않았다. 2002년 3월, 부작용이 관찰되는 동시에 치료 성공률이 지나치게 낮았기 때문에, 대응하는 적용이 식약청(FDA)에 의해 거절되었다.

[0027] 나아가, 라이노바이러스를 이용한 생체외(in vitro) 및 생체내(in vivo) 항바이러스 약효평가에서 플레코나틸보다 활성이 더 뛰어난 BTA-798 화합물이 현재 임상연구 중에 있다(비특허문헌 9).

[0029] 이러한 다양한 연구에도 불구하고, 엔테로바이러스 또는 라이노바이러스를 치료하는 목적으로 승인된 항바이러스 약물은 아직까지 개발되지 못했다.

[0031] 이에, 본 발명자들은 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스에 대한 항바이러스 화합물을 연구하던 중, 본 발명에 따른 테트라하이드로벤조티오펜 유도체가 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내는 것을 확인하여, 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다는 것을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0033] (비특허문헌 0001) Heinz BA and Vance LM: J Virol, 1995, 69(7), 4189-97
 (비특허문헌 0002) Miller FD et al.: Antimicrob Agents Chemother, 1985, 27(1), 102-6
 (비특허문헌 0003) Pattick AK et al.: Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(10), 2444-50
 (비특허문헌 0004) Diana GD: Curr Med Chem 2003, 2, 1-12
 (비특허문헌 0005) Pevear DC et al.: Antimicrob Agents Chemother 1999, 43(9), 2109-15
 (비특허문헌 0006) McKinlay MA et al.: Annu Rev Microbiol 1992, 46, 635-54
 (비특허문헌 0007) Ledford RM et al.: J Virol 2004, 78(7), 3663-74
 (비특허문헌 0008) Groarke JM et al.: J Infect Dis 1999, 179(6), 1538-41
 (비특허문헌 0009) Ryan, J. et al. Antiviral Res [18th Intl Conf Antiviral Res (April 11-14, Barcelona) 2005] 2005, 65(3) Abst LB-11

발명의 내용

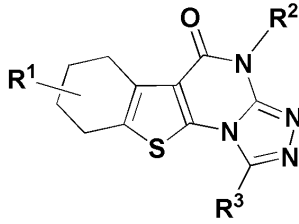
해결하려는 과제

- [0034] 본 발명의 목적은 테트라하이드로벤조티오펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
 [0036] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 테트라하이드로벤조티오펜 유도체, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0038] 상기 목적을 달성하기 위하여,
 [0039] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0040] [화학식 1]



[0041]

[0042] 상기 화학식 1에서,

[0043] R¹은 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₀알킬로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

[0044] R²는 수소; 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₅알킬; C₃₋₁₀사이클로알킬; N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬C₁₋₅알킬; 비치환 또는 치환된 아민C₁₋₁₀알킬; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬; 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 6 내지 10 원자의 헤테로아릴;이고;

[0045] 여기서, 상기 치환된 C₁₋₁₅알킬 및 C₆₋₁₀아릴은 각각 독립적으로 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₀알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알콕시, 툴릴 및 트리할로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0046] 상기 치환된 아민C₁₋₁₀알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬카보닐 및 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0047] 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬은 할로겐, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬 및 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬의 C₆₋₁₀아릴은 R₄ 및 R₅로 치환될 수 있고, 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시이거나, 또는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 0의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및

[0048] R³은 수소, -SR₆, -NR₇R₈ 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬이고;

[0049] 여기서, 상기 R₆, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬이다.

[0051] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

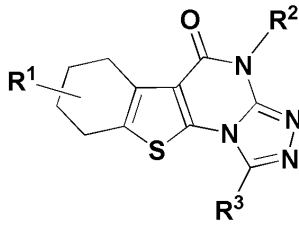
[0053] 본 발명에 따른 테트라하이드로벤조티오펜 유도체는 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내므로, 소아마비, 급성출혈성 결막염, 바이러스성 수막염, 수족구병, 수포병, A형 간염, 근육염, 심근염, 췌장염, 당뇨, 유행성 근육통, 뇌염, 감기, 기관지염, 포진성 구협염, 구제역, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증 또는 중이염 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0057] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0058] [화학식 1]



[0059]

[0060] 상기 화학식 1에서,

[0061] R¹은 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₀알킬로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

[0062] R²는 수소; 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₅알킬; C₃₋₁₀사이클로알킬; N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬C₁₋₅알킬; 비치환 또는 치환된 아민C₁₋₁₀알킬; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬; 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 6 내지 10 원자의 헤테로아릴;이고;

[0063] 여기서, 상기 치환된 C₁₋₁₅알킬 및 C₆₋₁₀아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₀알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알콕시, 툴릴 및 트리할로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0064] 상기 치환된 아민C₁₋₁₀알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬카보닐 및 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0065] 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬은 할로젠, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬 및 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₁₀알킬의 C₆₋₁₀아릴은 R₄ 및 R₅로 치환될 수 있고, 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시이거나, 또는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 O의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및

[0066] R³은 수소, -SR₆, -NR₇R₈ 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬이고;

[0067] 여기서, 상기 R₆, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬이다.

[0069] 바람직하게는,

[0070] 상기 R¹은 수소 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;

[0071] R²는 수소; 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₁₅알킬; C₃₋₇사이클로알킬; N 및 O로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5 내지 7 원자의 헤테로사이클로알킬C₁₋₃알킬; 비치환 또는 치환된 아민C₁₋₅알킬; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴; 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₅알킬; 또는 N 원자를 하나 이상 포함하는 6 내지 10 원자의 헤테로아릴;이고;

[0072] 여기서, 상기 치환된 C₁₋₁₅알킬은 할로젠, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0073] 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시, 툴릴 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0074] 상기 치환된 아민C₁₋₅알킬은 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬, 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알킬카보닐 및 직쇄 또는 측쇄의

C₁₋₅알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

- [0075] 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₅알킬은 하나 이상의 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₃알콕시로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 C₆₋₁₀아릴C₁₋₅알킬의 C₆₋₁₀아릴은 R₄ 및 R₅로 치환될 수 있고, 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 메톡시이거나, 또는 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 0의 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 5원자의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고; 및
- [0076] R³은 수소, -SR₆, -NR₇R₈ 또는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬이고;
- [0077] 여기서, 상기 R₆, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- [0079] 보다 바람직하게는,
- [0080] 상기 R¹은 수소 또는 메틸, 프로필 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 동일 또는 상이한 하나 이상의 치환기이고;
- [0081] R²는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸, 아이소펜틸, 헥실, 노닐, 하나 이상의 메틸이 치환된 프로필, 클로로 및 트리플루오로메틸로 치환된 프로필, 에틸이 치환된 헥실, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로피라닐메틸, 아미노에틸, 다이메틸아미노프로필, 메틸카보닐아미노에틸, t-부톡시카보닐아미노에틸, 비치환 또는 치환된 페닐, 피리디닐, 비치환 또는 치환된 페닐C₁₋₅알킬이고;
- [0082] 여기서, 치환된 페닐은 메틸, 부틸, 클로로, 브로모, 메톡시, 트리플루오로메틸 및 톨릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;
- [0083] 상기 치환된 페닐C₁₋₅알킬은 하나 이상의 메톡시로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환된 페닐C₁₋₅알킬의 페닐은 하나 이상의 메톡시로 치환되거나, 또는 두개의 메톡시가 이들이 각각 결합한 원자들과 함께 연결되어 다이옥솔라닐을 형성할 수 있고; 및
- [0084] R³은 수소, -SH, -NH₂ 또는 메틸이다.
- [0086] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다:
- [0087] (1) 4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0088] (2) 8-(tert-부틸)-1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0089] (3) 8-(tert-부틸)-1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0090] (4) 8-(tert-부틸)-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0091] (5) 6-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0092] (6) 7,7,9,9-테트라메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0093] (7) 8-(tert-부틸)-4-(o-톨릴)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0094] (8) 1-아미노-8-(tert-부틸)-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0095] (9) 1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0096] (10) 8-(tert-부틸)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리

아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;

- [0097] (11) 4-(4-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0098] (12) 8-(tert-부틸)-4-(4-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0099] (13) 8-(tert-부틸)-4-(p-톨릴)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0100] (14) 8-(tert-부틸)-4-(3-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0101] (15) 8-(tert-부틸)-4-(4-메톡시페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0102] (16) 8-(tert-부틸)-4-(4-부틸페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0103] (17) 8-(tert-부틸)-4-(2-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0104] (18) 4-(3-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0105] (19) 8-(tert-부틸)-4-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0106] (20) 8-(tert-부틸)-4-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0107] (21) 4-벤질-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0108] (22) 8-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0109] (23) 8,8-다이메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0110] (24) 4-페닐-8-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0111] (25) 8-(tert-부틸)-4-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0112] (26) 8-(tert-부틸)-4-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0113] (27) 8-(tert-부틸)-4-헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0114] (28) 8-(tert-부틸)-4-사이클로프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0115] (29) 8-(tert-부틸)-4-(3,4-다이메톡시페네틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0116] (30) 8-(tert-부틸)-4-노닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0117] (31) 8-(tert-부틸)-4-(4-페닐부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-

a]피리미딘-5(4H)-온;

- [0118] (32) 8-(tert-부틸)-4-아이소부틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0119] (33) 8-(tert-부틸)-4-(2-에틸헥실)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0120] (34) 8-(tert-부틸)-4-사이클로헥틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0121] (35) 4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일메틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0122] (36) 8-(tert-부틸)-4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0123] (37) tert-부틸 (2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)카바메이트;
- [0124] (38) 4-(2-아미노에틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0125] (39) 8-(tert-부틸)-4-아이소프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0126] (40) 8-(tert-부틸)-4-(피리딘-3-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0127] (41) 8-(tert-부틸)-4-사이클로헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0128] (42) 8-(tert-부틸)-4-(3-메틸부탄-2-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0129] (43) N-(2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)아세트아마이드;
- [0130] (44) 8-(tert-부틸)-4-(3-페닐프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0131] (45) 8-(tert-부틸)-4-(3-(다이메틸아미노)프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0132] (46) 8-(tert-부틸)-4-아이소헥틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온;
- [0133] (47) 8-(tert-부틸)-4-(2-클로로-4,4,4-트리플루오로부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온.
- [0135] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 테트라하이드로벤조티오펜 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 약학적으로 허용가능한 염이란 표현은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1의 염기 화합물의 이로운 효능을 떨어뜨리지 않는 화학식 1의 염기 화합물의 어떠한 염기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0137] 이들 염은 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산 또는 말론산 등을 사용할 수 있다.

[0139] 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를 들면, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이셀레이트/셀레이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루셀레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸셀레이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오로아세테이트가 바람직하다.

[0141] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 테트라하이드로벤조티오펜 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸셀룰로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

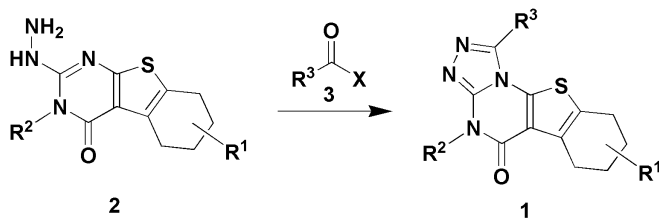
[0143] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0144] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 이성질체 등을 모두 포함한다.

[0146] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0147] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법을 통해서 제조할 수 있다:

[0148] [반응식 1]



[0149]

[0150] 상기 반응식 1에서,

[0151] X는 할로젠 또는 -OH이고, R¹, R² 및 R³은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 단, R³이 -SR₆ 또는 -NR₇R₈인 경우는 제외한다.

[0153] 이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 상세히 설명한다.

[0155] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법을 통하여 제조할 수 있다.

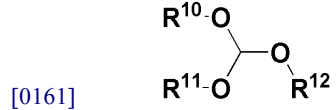
[0156] 구체적으로, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 하이드라진과 화학식 3으로 표시되는 카보닐 화합물을 고리화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물의 트리아졸이 형성되어 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0157] 이때, 상기 반응식 1은 반응용매를 사용하여 반응시키거나, 또는 반응용매를 사용하지 않고 반응시킬 수 있으며, 여기서, 사용 가능한 반응 용매로는 아이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등의 저급 알코올; 테트라하이드로퓨란(THF); 디옥산; 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄 등을 포함하는 에테르용매; 디메틸포

름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 물, 아세트나이트릴 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0159] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 사용하는 대신에, 하기 화학식 9로 표시되는 화합물을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다:

[0160] [화학식 9]



[0162] (상기, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬이다)

[0163] 구체적으로, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 하이드라진과 상기 화학식 9로 표시되는 화합물을 고리화 반응시켜 형성되어 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조 할 수 있다.

[0165] 나아가, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, R³이 -SH인 경우, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 사용하는 대신에, 이산화황(CS₂) 시약을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0167] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, R³이 -NH₂인 경우, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 사용하는 대신에, 나이트릴 할라이드 시약을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0169] **출발물질(화학식 2로 표시되는 화합물)의 제법 1**

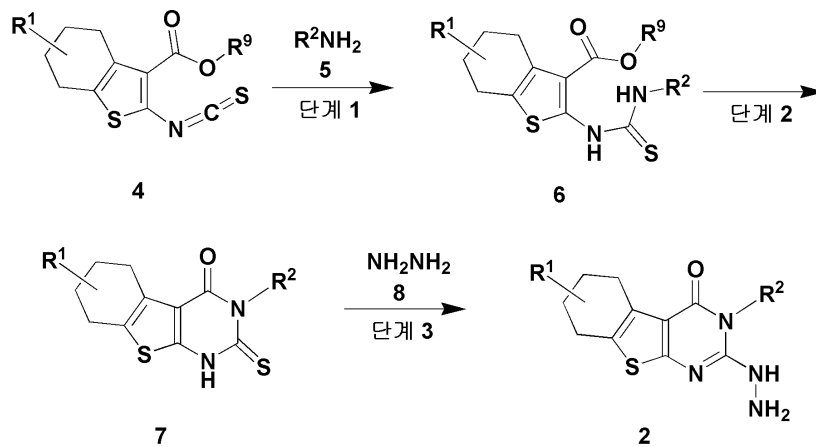
[0170] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[0171] 화학식 4로 표시되는 화합물을 화학식 5로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0172] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에 고리화 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2); 및

[0173] 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 화학식 8로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3);를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0174] [반응식 2]



[0175]

[0176] 상기 반응식 2에서,

[0177] R⁹은 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₅알킬이고, R¹ 및 R²는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

- [0179] 이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법을 상세히 설명한다.
- [0181] 본 발명에 따른 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 4로 표시되는 화합물을 화학식 5로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0182] 구체적으로, 화학식 4로 표시되는 화합물의 이소티오시아네이트와 화학식 5으로 표시되는 화합물의 1차 아민이 반응하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0183] 이때, 사용 가능한 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF); 디옥산; 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄 등을 포함하는 에테르용매; 아이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올 등을 포함하는 저급 알코올; 디메틸 포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 물, 에틸아세테이트, 아세토나이트릴 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0184] 본 발명에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0185] 구체적으로, 화학식 6으로 표시되는 화합물의 티오우레아와 알콕시를 염기 존재 하에 고리화반응시켜 화학식 7로 표시되는 티에노 피리미딘은 화합물을 얻는 단계이다.
- [0186] 이때, 상기 염기로는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기; 또는 소듐하이드록사이드, 리튬하이드록사이드, 소듐카보네이트, 포타슘 카보네이트, 세슘카보네이트, 소듐하이드라이드 등의 무기염기가 있으며, 이를 당량 또는 과량, 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 소듐하이드록사이드가 바람직하다.
- [0187] 본 발명에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 화학식 8로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0188] 구체적으로, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물의 티에노를 화학식 8로 표시되는 하이드라진과 반응시켜 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0190] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0191] 구체적으로, 상기 바이러스성 질환은 피코르나바이러스군으로 인하여 유발되는 질환이다.
- [0192] 또한, 상기 바이러스성 질환은 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이러스로 인하여 유발되는 질환이다.
- [0193] 여기서, 상기 바이러스성 질환은 뇌염, 바이러스성 수막염, 근육염, 심근염 마비, 특발성 확장성 심근증, 심근염, 심낭염, 뇌막염, 수족구병, 바이러스성 당뇨병, 급성 출혈성 결막염, 포진성 구협염, 유행성 홍막통, 무균성 수막염, 소아마비, 이완성 마비, 부진형 회백수염, 비마비성 회백수염, 마비성 회백수염, 진행성 회백수염 근육 허약증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증, 중이염, 일반 감기, 급성 호흡기 감염증, 하기도 호흡기 감염증, 부비강염, 남성 섬유종, 기관지염, 수포병, A형 간염, 췌장염, 유행성 근육통, 구제역 등을 포함할 수 있다.
- [0195] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 항바이러스 약효 검색을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스 B1(CoxB1), 콕사키바이러스 B3(CoxB3), 폴리오바이러스 3(PV3) 및 라이노바이러스(HRV14, HRV21 및 HRV71)에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타냈으며, 실시예 2, 4, 7, 11-18, 25, 26, 32, 41 및 42 화합물은 10 μ M 이하의 매우 낮은 농도의 EC₅₀값에서도 우수하게 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있었으며, 특히, 실시예 4 화합물은 전체 바이러스에 대하여 10 μ M 이하의 매우 낮은 농도의 EC₅₀값에서도 우수하게 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있었다.
- [0197] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물들은 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오 바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내므로, 호흡기계질환, 심장순환기계질환, 신경계질환 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0198] 구체적으로, 상기 바이러스성 질환은 뇌염, 바이러스성 수막염, 근육염, 심근염 마비, 특발성 확장성 심근증, 심근염, 심낭염, 뇌막염, 수족구병, 바이러스성 당뇨병, 급성 출혈성 결막염, 포진성 구협염, 유행성 홍막통, 무균성 수막염, 소아마비, 이완성 마비, 부진형 회백수염, 비마비성 회백수염, 마비성 회백수염, 진행성 회백수

염 근육 허약증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증, 중이염, 일반 감기, 급성 호흡기 감염증, 하기도 호흡기 감염증, 부비강염, 낭성 섬유증, 기관지염, 수포병, A형 간염, 췌장염, 유행성 근육통, 구제역 등이 있다.

[0200] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[0202] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0203]

[0204] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0206] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001~100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01~35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07~7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7~2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0208] 이하, 본 발명의 실시예 및 실험예에 대해 상세히 설명한다.

[0209] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0211] <제조예 1> 2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온의 제조

[0212] 단계 1: 에틸 2-(3-페닐티오우레이도)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-카복실레이트의 제조

[0213] 에틸 2-이소티오시아네이트-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-카복실레이트(500 mg, 1.9 mmol)을 테트라하이드로퓨란(THF)(19 mL, 0.1 M)에 용해시킨 후, 아닐린(174 mg, 1.9 mmol)을 첨가하여 실온에서 12시간 교반시켰다. 반응종료 후, 디클로로메탄(DCM)으로 희석시키고 물과 소금물로 세척, 황산나트륨으로 건조, 감압 농축시켰다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피(에틸아세테이트(EA) : 헥산(Hx) = 1 : 9)로 정제하여 에틸 2-(3-페닐티오우레이도)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-카복실레이트(513 mg, 66% 수율)을 얻었다.

[0214] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.76-1.77 (m, 4H), 2.64-2.72 (m, 4H), 4.13 (q, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.94 (s, 1H), 12.16 (s, 1H).

[0216] 단계 2: 3-페닐-2-티옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(1H)-온의 제조

[0217] 상기 단계 1에서 얻은 에틸 2-(3-페닐티오우레이도)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜-3-카복실레이트(400 mg, 1.1 mmol)를 2% 수율 소듐하이드록사이드(NaOH)의 에탄올(5.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 1시간 교반시키고, 냉각시켜 실온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 생성된 고체물질을 여과하고 DCM으로 세척하여 3-페닐-2-티옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(1H)-온(258 mg, 74% 수율)을 얻었다.

[0218] ¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 1.78-1.86 (m, 4H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 3H).

[0220] 단계 3: 2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온의 제조

[0221] 상기 단계 2에서 얻은 3-페닐-2-티옥소-2,3,5,6,7,8-헥사하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(1H)-온(1.0 g, 3.18 mmol)와 하이드라진하이드레이트(NH₂NH₂·H₂O)(2.5 mL, 25.0 eq)를 피리딘(16.0 mL, 0.2 M)에 용해

시킨 후, 120℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하여 피리딘을 제거하고 30% EA의 Hx에 용해시키고, 생성된 용해되지 않는 고체물질을 여과하여 2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(560 mg, 56% 수율)을 얻었다.

[0222] ¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 1.79-1.89 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.28-7.63 (m, 4H).

[0224] 이하, 실시예 1-47의 출발물질은 상술한 제조예 1의 제조방법과 유사한 제조방법을 수행하여 제조하였다.

[0226] <실시예 1> 4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조

[0227] 상기 제조예 1의 단계 2에서 얻은 2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.64 mmol)을 포름산 (0.2 M, 3.2 mL)에 용해시킨 후 110℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 물에 용해시키고, 생성된 용해되지 않는 고체물질을 여과하여 목적화합물(30 mg, 31% 수율)을 얻었다.

[0228] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.87-1.92 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 5H), 7.44 (s, 1H).

[0230] <실시예 2> 8-(tert-부틸)-1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조

[0231] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.27 mmol)을 아세트산(2.8 mL)에 용해시킨 후, 125℃에서 24시간 환류시켰다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 얻어진 고체를 여과하였다. 얻은 고체를 건조시키고, 실리카겔컬럼크로파토그래피(EA : Hx = 2 : 1)로 정제하여 목적화합물(90 mg, 82% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

[0232] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.30-1.44 (m, 1H, CH), 1.57-1.63 (m, 1H, CH₂), 2.08-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.53-2.62 (m, 1H, CH₂), 2.68-2.90 (m, 5H, CH₃ + CH₂), 3.34-3.40 (m, 1H, CH₂), 7.42-7.60 (m, 5H, ArH);

[0233] LCMS 393.34 (M+H)⁺, 785.90 (2M+H)⁺.

[0235] <실시예 3> 8-(tert-부틸)-1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조

[0236] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.27 mmol)을 3% 포타슘하이드록사이드(KOH)의 에탄올(1.0 mL, 0.25 M)에 용해시킨 후, 이황화 탄소(CS₂)(0.15 mL)를 첨가하여 90℃에서 36시간 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1N HCl에 천천히 부어 생성된 고체를 여과시켰다. 얻어진 고체를 건조하고, 가열하여 DCM에 용해시켰다. 메탄올 첨가로 생성물을 침전시키고, 여과하고, 건조하여 깨끗한 목적생성물(96 mg, 87% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

[0237] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.32-1.42 (m, 1H, CH), 1.53-1.61 (m, 1H, CH₂), 2.05-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.65-2.75 (m, 1H, CH₂), 2.85-2.92 (m, 1H, CH₂), 3.28-3.34 (m, 1H, CH₂), 7.39-7.41 (m, 2H, ArH), 7.49-7.60 (m, 3H, ArH).

[0239] <실시예 4> 8-(tert-부틸)-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조

[0240] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(30 mg, 0.09 mmol)을 포름산(2.8 mL)에 용해시킨 후, 115℃에서 12시간 환류시켰다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 얻어진 고체를 여과하였다. 얻은 고체를 건조시키고, 실리카겔컬럼크로파토그래피(EA : Hx = 1 : 1)로 정제하여 목적화합물(23 mg, 74% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

- [0241] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.34-1.44 (m, 1H, CH/CH₂), 1.60-1.63 (m, 1H, CH/CH₂), 2.08-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.53-2.89 (m, 3H, CH₂) 3.32-3.38 (m, 1H, CH₂), 7.44-7.60 (m, 5H, ArH), 8.44 (s, 1H, ArH).
- [0243] <실시예 5> 6-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0244] 2-하이드라지닐-5-메틸-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(200 mg, 0.61 mmol)을 포름산(3.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 15시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(162 mg, 79% 수율)을 얻었다.
- [0245] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 1.28 (d, J= 6 Hz, 3H), 1.73-1.96 (m, 4H), 2.74-2.88 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 1H), 7.47-7.63 (m, 5H), 9.03 (s, 1H).
- [0247] <실시예 6> 7,7,9,9-테트라메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0248] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(o-톨릴)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(40 mg, 0.10 mmol)을 포름산 (1 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(16 mg, 36% 수율)을 얻었다.
- [0249] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 1.00 (s, 9H), 1.24-1.64 (m, 3H), 2.12 (s, 4H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 9.05 (s, 1H).
- [0251] <실시예 7> 8-(tert-부틸)-4-(o-톨릴)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0252] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(o-톨릴)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(40 mg, 0.10 mmol)을 포름산 (1 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(16 mg, 36% 수율)을 얻었다.
- [0253] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 1.00 (s, 9H), 1.24-1.64 (m, 3H), 2.12 (s, 4H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 9.05 (s, 1H).
- [0255] <실시예 8> 1-아미노-8-(tert-부틸)-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0256] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(400 mg, 1.08 mmol)을 무수 에탄올(11 mL, 0.10 M)에 용해시킨 후, 시아노젠 브로마이드(115 mg, 1.08 mmol)를 후드 안에서 한방울씩 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 15시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하여 에탄올을 제거하고, DCM(2-3 mL)를 첨가하였다. 헥산을 조금 첨가하여 침전시켜 생성된 고체를 여과하여 깨끗한 목적생성물(120 mg, 28% 수율)을 고체로 얻었다.
- [0257] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 1.0 (s, 9H, CH₃), 1.21-1.47 (m, 1H, CH/CH₂), 1.57-1.66 (m, 1H, CH/CH₂), 2.12-2.15 (m, 1H, CH/CH₂), 2.61-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.96-3.03 (m, 1H, CH₂), 3.30-3.31 (m, 1H, CH₂), 7.45-7.48 (m, 2H, ArH), 7.53-7.61 (m, 3H, ArH).
- [0259] <실시예 9> 1-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0260] 상기 제조예 1의 단계 2에서 얻은 2-하이드라지닐-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.32 mmol)을 아세트산(1.6 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후 110°C에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물을 첨가하여 생성된 고체물질을 여과하여 목적화합물(30 mg, 31% 수율)을 얻었다.

- [0261] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.85-1.91 (m, 4H), 2.70-2.90 (m, 5H), 3.01-3.05 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 5H) .
- [0263] <실시예 10> 8-(tert-부틸)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0264] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(150 mg, 0.34 mmol)을 포름산(1.8 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후 110°C에서 10시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 물에 용해시키고, 용해되지 않는 고체물질을 여과하여 목적화합물(122 mg, 83% 수율)을 얻었다.
- [0265] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 0.99 (s, 9H), 1.35-1.39 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.05 (s, 1H).
- [0267] <실시예 11> 4-(4-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0268] 3-(4-브로모페닐)-7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온을 포름산(1.8 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후 110°C에서 10시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하여 포름산을 제거하였다. 농축된 반응혼합물에 물을 첨가하여 용해되지 않는 고체물질을 여과하여 목적화합물(98 mg, 94% 수율)을 얻었다.
- [0269] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H), 1.29-1.35 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.57-2.89 (m, 3H), 3.35-3.36 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).
- [0271] <실시예 12> 8-(tert-부틸)-4-(4-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0272] 7-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.25 mmol)을 포름산(1.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(24 mg, 23% 수율)을 얻었다.
- [0273] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H), 1.24-1.43 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.51-2.89 (m, 3H), 3.29-3.37 (m, 1H), 7.41 (d, J= 9 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 9 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).
- [0275] <실시예 13> 8-(tert-부틸)-4-(p-톨릴)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0276] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(50 mg, 0.13 mmol)을 포름산 (1 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(14 mg, 27% 수율)을 얻었다.
- [0277] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H), 1.34-1.43 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.52-2.83 (m, 4H), 3.30-3.38 (m, 1H), 7.35 (q, J= 9 Hz, 4H), 8.43 (s, 1H).
- [0279] <실시예 14> 8-(tert-부틸)-4-(3-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0280] 7-(tert-부틸)-3-(3-클로로페닐)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(90 mg, 0.22 mmol)을 포름산(1.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(34 mg, 37% 수율)을 얻었다.
- [0281] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H), 1.25-1.43 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.52-2.89 (m, 3H), 3.29-3.35 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 8.45 (s, 1H).
- [0283] <실시예 15> 8-(tert-부틸)-4-(4-메톡시페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸

로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조

- [0284] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(4-메톡시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(60 mg, 0.15 mmol)을 포름산 (0.2 M, 0.8 mL)에 용해시킨 후, 110°C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하여 포름산을 제거하여 고체상태의 반응 혼합물을 얻었다. 얻은 혼합물에 물을 첨가하여 용해되지 않는 고체물질을 여과하여 목적화합물(59 mg, 96% 수율)을 얻었다.
- [0285] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (m, 9H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.58-1.61 (m, 1H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.52-2.83 (m, 3H), 3.30-3.36 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).
- [0287] **<실시예 16> 8-(tert-부틸)-4-(4-부틸페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0288] 7-(tert-부틸)-3-부틸-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(250 mg, 0.72 mmol)을 포름산(4 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(3.2 mg, 2% 수율)을 얻었다.
- [0289] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.95-1.00 (m, 12H), 1.34-1.57 (m, 3H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.50-2.86 (m, 3H), 3.34-3.42 (m, 1H), 4.31 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).
- [0291] **<실시예 17> 8-(tert-부틸)-4-(2-클로로페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0292] 7-(tert-부틸)-3-(2-클로로페닐)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.248 mmol)을 포름산(1.2 mL, 0.2 M)에 넣고 110°C에서 18시간동안 교반시켰다. 반응물을 농축한 후, 물을 넣고 여과하여 목적화합물(58 mg, 58% 수율)을 얻었다.
- [0293] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.61 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.10 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.58 (t, J=14.4 Hz, 1H), 2.73 (d, J= 12.6 Hz, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.28-3.38 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).
- [0295] **<실시예 18> 4-(3-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0296] 3-(3-브로모페닐)-7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.224 mmol)을 포름산(1.1 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 18시간동안 교반시켰다. 반응물을 농축한 후, EA와 Hx을 넣고 여과하여 목적화합물(73 mg, 73% 수율)을 얻었다.
- [0297] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H), 1.26-1.44 (m, 1H), 1.60 (t, J=9.45 Hz, 1H), 2.11 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.52-2.88 (m, 3H), 3.30 (d, J=18 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).
- [0299] **<실시예 19> 8-(tert-부틸)-4-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0300] 4-(3-브로모페닐)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온(200 mg, 0.44 mmol), p-톨릴보로닉 에시드(72 mg, 0.53 mmol), 포타슘카보네이트(140 mg, 1.31 mmol)을 톨루엔/물 (2:1, 2 mL)에 용해시킨다. 5분간 질소 퍼징(purging)시킨 후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(Pd(PPh₃)₄)(20 mg, 0.017 mmol)을 넣고, microwave에서 110°C에서 10분간 반응시키고, 150°C에서 20분간 더 반응시켰다.
- [0301] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H), 1.26-1.44 (m, 4H), 1.60-1.66 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.52-2.90 (m, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H).
- [0303] **<실시예 20> 8-(tert-부틸)-4-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피**

리미딘-5(4H)-온의 제조

- [0304] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(300 mg, 0.98 mmol)을 포름산(5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(177 mg, 57% 수율)을 얻었다.
- [0305] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H), 1.30-1.44 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.69-2.87 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 8.40 (s, 1H).
- [0307] <실시예 21> 4-벤질-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0308] 3-벤질-7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(200 mg, 0.52 mmol)을 포름산(3 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 110°C에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 감압 농축하고 물로 여과하여 목적화합물(90 mg, 44% 수율)을 얻었다.
- [0309] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.97 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.65-7.67 (m, 2H), 8.37 (s, 1H).
- [0311] <실시예 22> 8-메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0312] 2-하이드라지닐-7-메틸-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(500 mg, 1.53 mmol)을 트리에틸 오소포메이트(5 mL, 0.33 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 3시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 크루드(crude)를 분말화하여 20% 수율 DCM의 헥산에 용해시키고 여과하여 목적화합물(354 mg, 69% 수율)을 얻었다.
- [0313] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, J=6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.39-1.55 (m, 1H, CH₂), 1.92-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.40-2.48 (m, 1H, CH), 2.79-2.92 (m, 2H, CH₂), 3.18-3.26 (m, 1H, CH₂), 7.43-7.56 (m, 5H, ArH), 8.44 (s, 1H, ArH).
- [0315] <실시예 23> 8,8-다이메틸-4-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0316] 2-하이드라지닐-7,7-다이메틸-3-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(75 mg, 0.22 mmol)을 트리에틸 오소포메이트(1 mL, 0.22 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 1시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 크루드(crude)를 분말화하여 10% 수율 DCM의 헥산에 용해시키고 여과하여 목적화합물(64 mg, 83% 수율)을 얻었다.
- [0317] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 6H, CH₃), 1.62 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.59 (s, 2H, CH₂), 3.02 (t, J=6.3 Hz, 2H, CH₂), 7.44-7.61 (m, 5H, ArH), 8.44 (s, 1H, ArH).
- [0319] <실시예 24> 4-페닐-8-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0320] 2-하이드라지닐-3-페닐-7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(104 mg, 0.29 mmol)을 트리에틸 오소포메이트(1.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 3시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 크루드(crude)를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(61 mg, 57% 수율)을 얻었다.
- [0321] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (br, 3H, CH₃), 1.26-1.42 (m, 5H, CH₂), 1.88-2.09 (m, 2H, CH₂), 2.39-2.48 (m, 1H, CH), 2.78-2.92 (m, 2H, CH₂), 3.19-3.25 (m, 1H, CH₂), 7.43-7.57 (m, 5H, ArH), 8.45 (s, 1H, ArH).
- [0323] <실시예 25> 8-(tert-부틸)-4-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피

리미딘-5(4H)-온의 제조

- [0324] 7-(tert-부틸)-3-에틸-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(75 mg, 0.23 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(1.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 1시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하여 목적화합물(44 mg, 58% 수율)을 얻었다.
- [0325] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.30-1.45 (m, 4H, CH₂ & CH₃), 1.56-1.64 (m, 1H, CH₂), 2.09-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH), 2.69-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.35-3.40 (m, 1H, CH₂), 4.35-4.42 (m, 2H, CH₂), 8.40 (s, 1H, ArH).
- [0327] **<실시예 26> 8-(tert-부틸)-4-프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0328] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.30 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(1.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 1시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하여 목적화합물(55 mg, 53% 수율)을 얻었다.
- [0329] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.44 (m, 1H, CH₂), 1.55-1.63 (m, 1H, CH₂), 1.82-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.09-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH), 2.69-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.33-3.39 (m, 1H, CH₂), 4.27 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 8.39 (s, 1H, ArH).
- [0332] **<실시예 27> 8-(tert-부틸)-4-헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0333] 7-(tert-부틸)-3-헥실-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(188 mg, 0.50 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 30분간 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉각시켜 헥산(10-15 mL)에 용해시키고, 결정화(crystallise)하고, 여과하여 목적화합물(115 mg, 60% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.
- [0334] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (s, 9H, CH₃), 1.32-1.43 (m, 7H, CH + CH₂), 1.55-2.64 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.08-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.69-2.86 (m, 2H, CH₂), 3.34-3.40 (m, 1H, CH₂), 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, NCH₂), 8.39 (s, 1H, ArH).
- [0336] **<실시예 28> 8-(tert-부틸)-4-사이클로프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0337] 7-(tert-부틸)-3-사이클로프로필-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(280 mg, 0.84 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트 (0.33 M, 3 ml)에 용해시킨 후 120℃에서 19시간 동안 교반시켰다. 반응 종료 후, 상온으로 냉각시켜 생성된 고체를 여과하여 목적화합물(220 mg, 76 % 수율)를 얻었다.
- [0338] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (s, 9H), 1.10-1.15 (m, 2H), 1.29-1.43 (m, 3H), 1.54-1.66 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.68-2.85 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).
- [0340] **<실시예 29> 8-(tert-부틸)-4-(3,4-다이메톡시페네틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조**
- [0341] 7-(tert-부틸)-3-(3,4-다이메톡시페네틸)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.22 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.11 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 2시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하여 목적화합물(50 mg, 49% 수율)을 얻었다.
- [0342] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.26-1.40 (m, 2H, CH & CH₂), 2.10-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.51-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.75-2.86 (m, 2H, CH₂), 3.09 (br, 2H, CH₂), 3.34-3.41 (m, 1H, CH₂), 3.88 (d, J = 8.4 Hz, 6H, CH₃), 4.47-4.52 (m, 2H, CH₂), 6.81-6.83 (m, 1H, ArH), 6.91-6.95 (m, 2H, ArH), 8.41 (s, 1H, NH).

- [0344] <실시예 30> 8-(tert-부틸)-4-노닐-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0345] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-노닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.24 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.12 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 2시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하였다. 크루드(crude)를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(25 mg, 24% 수율)을 얻었다.
- [0346] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.25-1.39 (m, 13H, CH & CH₂), 1.58-1.67 (m, 1H, CH₂), 1.78-1.86 (m, 2H, CH₂), 2.09-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.74-2.84 (m, 2H, CH₂), 3.34-3.39 (m, 1H, CH₂), 4.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 8.39 (s, 1H, ArH).
- [0348] <실시예 31> 8-(tert-부틸)-4-(4-페닐부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0349] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(4-페닐부틸)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.24 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.12 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 2시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하였다. 크루드(crude)를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(54 mg, 52% 수율)을 얻었다.
- [0350] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.26-1.41 (m, 1H, CH), 1.54-1.62 (m, 1H, CH₂), 1.69-1.79 (m, 2H, CH₂), 1.86-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.58 (m, 1H, CH₂), 2.65-2.86 (m, 4H, CH₂), 3.32-3.39 (m, 1H, CH₂), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.13-7.28 (m, 5H, ArH), 8.38 (s, 1H, ArH).
- [0352] <실시예 32> 8-(tert-부틸)-4-아이소부틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0353] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-아이소부틸-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(101 mg, 0.29 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.15 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 2시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하였다. 크루드(crude)를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(43 mg, 41% 수율)을 얻었다.
- [0354] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 15H, CH₃), 1.00-1.43 (m, 2H, CH & CH₂), 2.09-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.43-2.59 (m, 2H, CH₂), 2.74-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.34-3.39 (m, 1H, CH₂), 4.15 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 8.39 (s, 1H, ArH).
- [0356] <실시예 33> 8-(tert-부틸)-4-(2-에틸헥실)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0357] 7-(tert-부틸)-3-(2-에틸헥실)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(150 mg, 0.375 mmol)을 트리에틸포메이트(2.5 mL, 0.15 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 헥산(10-15 mL)을 반응층을 방해하지 않고 위쪽부터 첨가하여 밤샘 방치하여 결정화하고, 여과하여 깨끗한 목적화합물(85 mg, 55% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.
- [0358] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.98 (m, 15H, CH₃), 1.28-1.40 (m, 9H, CH₂ + CH), 1.57-1.63 (m, 1H, CH₂), 2.09-2.17 (m, 2H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.68-2.86 (m, 2H, CH₂), 3.34-3.40 (m, 1H, CH₂), 4.16-4.29 (m, 2H, NH₂), 8.38 (s, 1H, ArH).
- [0360] <실시예 34> 8-(tert-부틸)-4-사이클로펜틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0361] 7-(tert-부틸)-3-사이클로펜틸-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(180 mg, 0.50 mmol)을 트리에틸포메이트(2.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 헥산(10-15 mL)을 첨가하여 침전이 생기게 하고, 여과하여 깨끗한 목적화합물(142

mg, 77% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

- [0362] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.28-1.42 (m, 1H, CH), 1.54-1.71 (m, 3H, CH₂), 1.94-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.08-2.11 (m, 3H, CH₂), 2.41-2.58 (m, 3H, CH₂), 2.68-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.33-3.40 (m, 1H, CH₂), 5.57 (sept, J = 9.0 Hz, 1H, NCH), 8.40 (s, 1H, ArH).
- [0364] <실시예 35> 4-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일메틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0365] 3-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일메틸)-7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(110 mg, 0.25 mmol)을 트리에틸포메이트(2.0 mL, 0.125 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 헥산(10-15 mL)을 첨가하여 침전이 생기게 하고, 여과하여 얻은 깨끗한 생성물과 여액을 농축하여 더 많은 양의 깨끗한 생성물을 합쳐 목적화합물(90 mg, 80% 수율)을 얻었다.
- [0366] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.34-1.38 (m, 1H, CH), 1.53-1.61 (m, 1H, CH₂), 2.08-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.49-2.58 (m, 1H, CH₂), 2.75-2.83 (m, 2H, CH₂), 3.35-3.39 (m, 1H, CH₂), 5.38 (s, 2H, NCH₂), 5.90 (s, 2H, OCH₂), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.17-7.19 (m, 2H, ArH), 8.38 (s, 1H, ArH).
- [0368] <실시예 36> 8-(tert-부틸)-4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0369] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(190 mg, 0.50 mmol)을 트리에틸포메이트(2.5 mL, 0.20 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 헥산(10-15 mL)을 첨가하여 침전이 생기게 하고, 여과하여 깨끗한 목적화합물(140 mg, 72% 수율)을 얻었다.
- [0370] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.34-1.40 (m, 1H, CH), 1.50-1.63 (m, 1H, CH₂), 1.70-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.87-1.96 (m, 1H, CH₂), 2.01-2.27 (m, 3H, CH₂), 2.49-2.58 (m, 1H, CH₂), 2.60-2.84 (m, 2H, CH₂), 3.35-3.44 (m, 1H, CH₂), 3.71-3.78 (m, 1H, NCH₂), 3.95-4.02 (m, 1H, NCH₂), 4.14-4.18 (m, 1H, OCH₂), 4.50-4.62 (m, 2H, OCH + OCH₂), 8.37 (s, 1H, ArH).
- [0372] <실시예 37> tert-부틸 (2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)카바메이트의 제조
- [0373] tert-부틸 (2-(7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-4-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-3(4H)-일)에틸)카바메이트 (440 mg, 1.00 mmol)을 트리에틸포메이트(5 mL, 0.20 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 헥산(10 mL)에 희석하여 초음파처리(sonicated)하여 얻은 침전물을 여과하여 깨끗한 생성물을 노란색 고체로 얻었다. 여액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(EA)로 정제하여 깨끗한 생성물을 흰색 고체로 얻었다. 여과한 생성물과 정제한 생성물을 합쳐 목적화합물(380 mg, 85% 수율)을 얻었다.
- [0374] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.26-1.42 (m, 10H, CH₃ + CH), 1.48-1.64 (s, 1H, CH₂), 2.05-2.08 (m, 1H, CH₂), 2.54-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.72-2.86 (m, 2H, CH₂), 3.32-3.40 (m, 1H, CH₂), 3.61-3.65 (m, 2H, NCH₂), 4.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H, NCH₂), 5.09 (br, 1H, NH), 8.38 (s, 1H, ArH).
- [0376] <실시예 38> 4-(2-아미노에틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0377] tert-부틸 (2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)카바메이트 (465 mg, 1.05 mmol)을 DCM(5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 트리플루오로아세트산(0.80 mL, 10.44 mmol)을 한방울씩 첨가하여 상온에서 12시간 교반시켰다. 반응물을 농축하고 톨루엔을 사용하여 트리플루오로아세트산 잔여물을 제거하였다. 얻어진 고체를 여과하고 DCM : Hx(1:1)로 titrating하여 깨끗한 목적화합물(480 mg, 양적 수율)을 노란색 고체로 얻었다.
- [0378] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (s, 9H, CH₃), 1.29-1.38 (m, 1H, CH), 1.40-1.55 (m, 1H, CH₂), 2.04-2.06 (m, 1H, CH₂), 2.47-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.84 (m, 1H, CH₂), 3.19-3.24 (m, 1H, CH₂), 3.50-3.60 (m,

2H, NCH2), 4.60-4.65 (m, 2H, NCH2), 8.03 (br, 3H, NH3), 8.70 (s, 1H, ArH), 12.63 (br, 2H, TFA).

- [0380] <실시예 39> 8-(tert-부틸)-4-아이소프로필-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0381] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-아이소프로필-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(50 mg, 0.15 mmol)을 트리에틸포메이트(5 mL, 0.20 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 침전이 생기에 하였다. 상기를 초음파처리하고, 여과하여 깨끗한 목적화합물(32 mg, 60% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.
- [0382] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.26-1.43 (m, 1H, CH), 1.54-1.68 (m, 7H, CH₃ + CH₂), 2.09-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.58 (m, 1H, CH₂), 2.69-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.33-3.39 (m, 1H, CH₂), 5.50 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, NCH), 8.37 (s, 1H, ArH).
- [0384] <실시예 40> 8-(tert-부틸)-4-(피리딘-3-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0385] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(피리딘-3-일)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.27 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.15 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 2시간 교반시켰다. 트리에틸 오쏘포메이트를 증발시킨 후, 크루드를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(30 mg, 29% 수율)을 얻었다.
- [0386] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (s, 9H, CH₃), 1.25-1.43 (m, 2H, CH & CH₂), 2.04-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.54-2.90 (m, 3H, CH₂), 3.29-3.37 (m, 1H, CH₂), 7.51-7.55 (m, 1H, ArH), 7.84-7.88 (m, 1H, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH), 8.47-8.76 (m, 2H, ArH)
- [0388] <실시예 41> 8-(tert-부틸)-4-사이클로헥실-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0389] 7-(tert-부틸)-3-사이클로헥실-2-하이드라지닐-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.27 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.15 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 2시간 교반시켰다. 트리에틸 오쏘포메이트를 증발시킨 후, 크루드를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(76 mg, 73% 수율)을 얻었다.
- [0390] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.28-1.63 (m, 5H, CH & CH₂), 1.70-1.78 (m, 3H, CH₂), 1.89-1.93 (m, 2H, CH₂), 2.09-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.49-2.83 (m, 5H, CH₂), 3.32-3.38 (m, 1H, CH₂), 5.05-5.13 (m, 1H, CH), 8.36 (s, 1H, ArH)
- [0392] <실시예 42> 8-(tert-부틸)-4-(3-메틸부탄-2-일)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0393] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지닐-3-(3-메틸부탄-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(75 mg, 0.21 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.1 M)에 용해시킨 후, 130℃에서 1시간 교반시켰다. 트리에틸 오쏘포메이트를 증발시킨 후, 크루드를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(65 mg, 83% 수율)을 얻었다.
- [0394] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (s, 9H, CH₃), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.43 (m, 2H, CH), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.08-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.74-2.86 (m, 3H, CH₂), 4.92 (br, 1H, CH), 8.37 (s, 1H, ArH).
- [0396] <실시예 43> N-(2-(8-(tert-부틸)-5-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-4(5H)-일)에틸)아세트아미드의 제조
- [0397] 4-(2-아미노에틸)-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온 트리플루오로아세트산 염(100 mg, 0.22 mmol)을 DCM(2 mL, 0.1 M)에 용해시킨 후, 트리에틸아민(0.15 mL, 1.09 mmol)을 한방울씩 첨가하였다. 상기 용액에 아세틸 클로라이드(0.05 mL, 0.65 mmol)를 한방

울씩 첨가하여, 상온에서 3시간 교반시켰다. 반응물을 DCM(50 mL)dp 희석하고, 1N HCl(30 mL), sat. 소듐바이카보네이트(30 mL), 물(30 mL) 및 소금물 (30 mL)로 세척하였다. 상기를 무수황산나트륨으로 건조, 농축하여 크루드를 실리카겔 프랩 TLC(preparative TLC)(10 % MeOH의 DCM)으로 정제하여 목적화합물(10 mg, 12% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

- [0398] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.26-1.43 (m, 1H, CH), 1.55-1.60 (s, 1H, CH₂), 1.87 (s, 3H, CH₃), 2.05-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.59 (m, 1H, CH₂), 2.74-2.85 (m, 2H, CH₂), 3.32-3.38 (m, 1H, CH₂), 3.74-3.75 (m, 2H, NCH₂), 4.52 (t, J = 5.4 Hz, 2H, NCH₂), 6.41 (br, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, ArH).
- [0400] <실시예 44> 8-(tert-부틸)-4-(3-페닐프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0401] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지날-3-(3-페닐프로필)-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(210 mg, 0.51 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2.5 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 30분간 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고, 두 개의 분리된 층이 형성되도록 헥산(10-15 mL)을 천천히 첨가하였다. 결정화된 물질을 여과하여 깨끗한 목적화합물(150 mg, 70% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.
- [0402] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.22-1.43 (m, 1H, CH), 1.54-1.63 (m, 1H, CH₂), 2.08-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.18-2.27 (m, 2H, CH₂), 2.49-2.58 (m, 1H, CH₂), 2.68-2.84 (m, 4H, CH₂), 3.32-3.38 (m, 1H, CH₂), 4.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 7.10-7.24 (m, 5H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH).
- [0404] <실시예 45> 8-(tert-부틸)-4-(3-(다이메틸아미노)프로필)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0405] 7-(tert-부틸)-3-(3-(다이메틸아미노)프로필)-2-하이드라지날-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(150 mg, 0.40 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.2 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 2시간 교반시켰다. 트리에틸 오쏘포메이트를 증발시킨 후, 크루드를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물(30 mg, 19% 수율)을 얻었다.
- [0406] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.33-1.38 (m, 1H, CH), 1.54-1.62 (m, 1H, CH₂), 2.01-2.13 (m, 2H, CH₂), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.49-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.71-2.73 (m, 1H, CH₂), 2.81 (s, 6H, CH₃), 3.18-3.23 (m, 2H, CH₂), 3.29-3.35 (m, 1H, CH₂), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂), 8.40 (s, 1H, ArH).
- [0408] <실시예 46> 8-(tert-부틸)-4-아이소펜틸-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0409] 7-(tert-부틸)-2-하이드라지날-3-아이소펜틸-5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온(100 mg, 0.28 mmol)을 트리에틸 오쏘포메이트(2 mL, 0.15 M)에 용해시킨 후, 130°C에서 1시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 헥산에 용해시키고, 여과하여 목적화합물(62 mg, 60% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.
- [0410] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 6H, CH₃), 1.33-1.39 (m, 1H, CH), 1.55-1.62 (m, 1H, CH₂), 1.69-1.75 (m, 3H, CH₂), 2.07-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.69-2.86 (m, 2H, CH₂), 3.34-3.40 (m, 1H, CH₂), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 8.38 (s, 1H, ArH).
- [0412] <실시예 47> 8-(tert-부틸)-4-(2-클로로-4,4,4-트리플루오로부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온의 제조
- [0413] 4-알릴-8-(tert-부틸)-6,7,8,9-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘-5(4H)-온(85 mg, 0.25 mmol)에 트리스(1,10-페난트롤린)루테늄(II) 다이클로라이드($\text{Ru}(\text{phen})_3\text{Cl}_2$)(1.8 mg, 0.0025 mmol) 및 다이포타슘포스페이트(K_2HPO_4)(13 mg, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 상기에 아세토나이트릴(2 mL, 0.125 M)를 첨가하고, 10분간 질소 퍼징하였다. 상기에 트리플루오로메탄설포닐 클로라이드($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)(0.040 mL, 0.375 mmol)을 첨가하고 밀봉하였다. 상기를 가시광선하에 상온에서 15시간 교반시켰다. 반응물을 물(20 mL)을 사용하여 퀀칭하고, EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(20 mL) 및 소금물(20 mL)로 세척하였

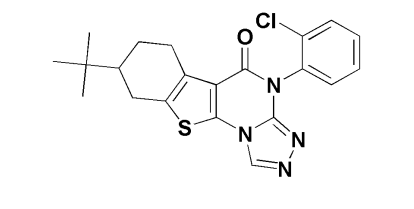
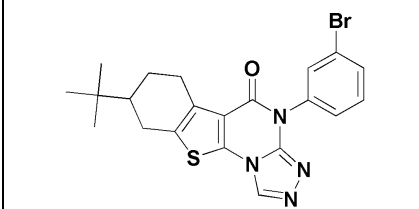
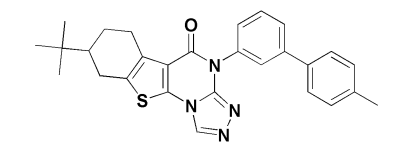
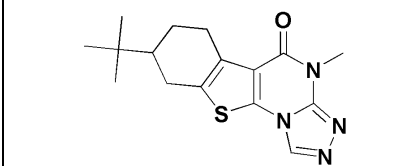
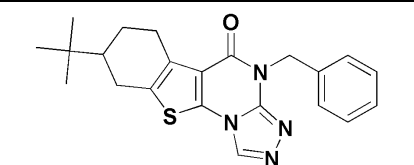
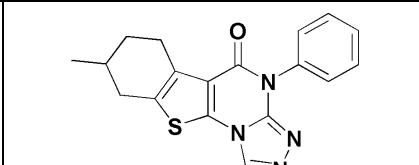
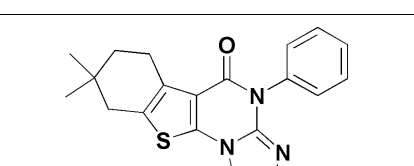
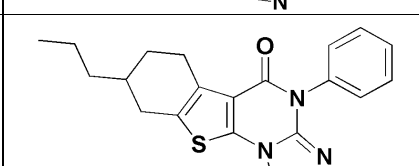
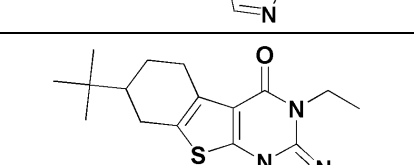
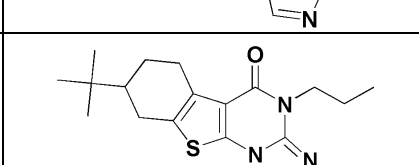
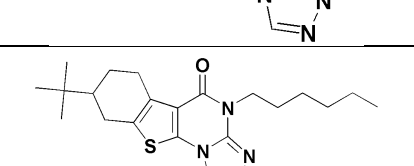
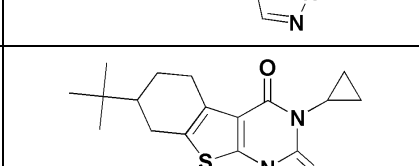
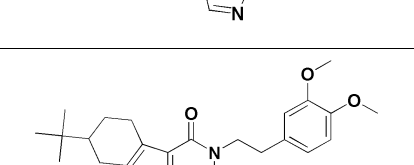
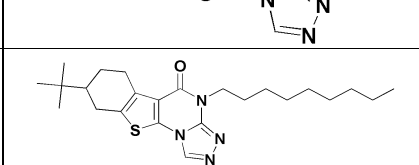
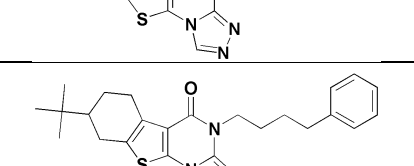
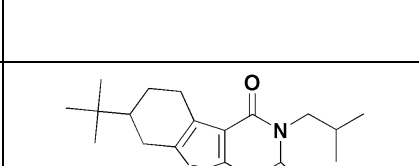
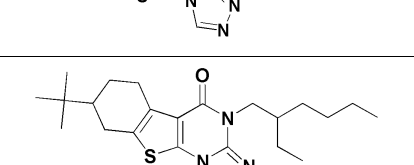
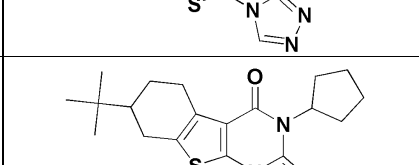
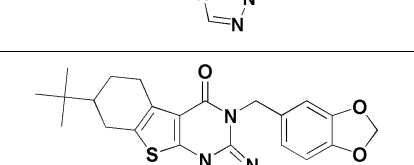
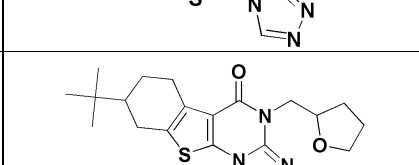
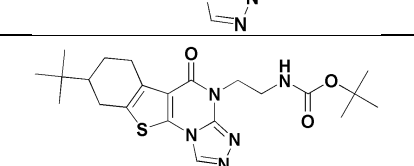
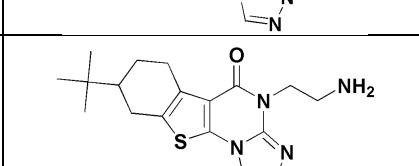
다. 상기를 무수황산나트륨으로 건조하여 얻은 크루드를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(50% EA의 Hx)로 정제하여 목적화합물(85 mg, 76% 수율)을 흰색 고체로 얻었다.

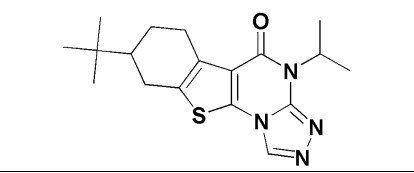
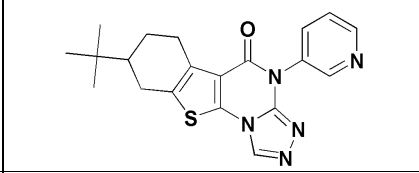
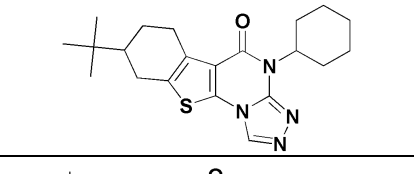
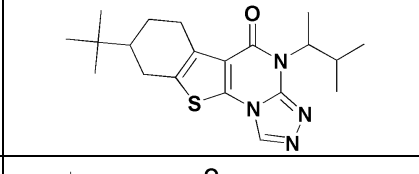
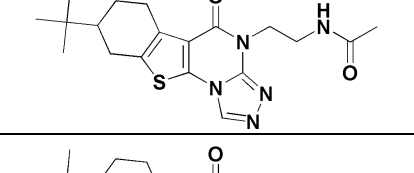
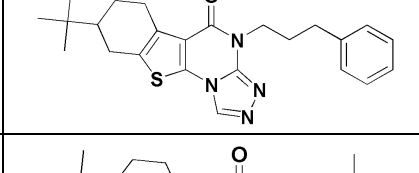
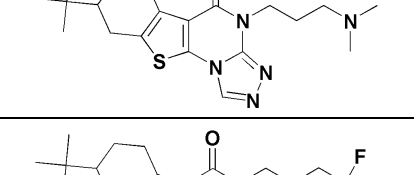
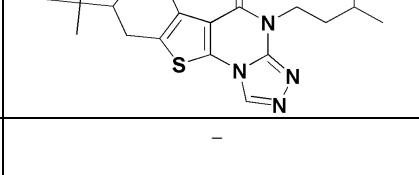
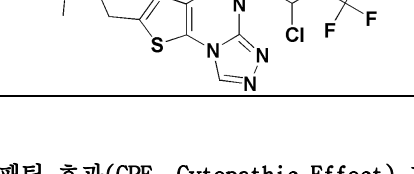
[0414] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (s, 9H, CH₃), 1.30-1.43 (m, 1H, CH), 1.55-1.63 (m, 1H, CH₂), 2.09-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.51-2.60 (m, 1H, CH₂), 2.65-2.86 (m, 4H, CH₂), 3.32-3.38 (m, 1H, CH₂), 4.48-4.53 (m, 1H, NCH₂), 4.72-4.84 (m, 1H, NCH₂), 4.88-4.93 (m, 1H, CH), 8.41 (s, 1H, ArH).

표 1

[0416]

실시예	구조식	실시예	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		-	-

[0418] <실험예 1> 사이토펙틱 효과(CPE, Cytopathic Effect) 저해법을 이용한 항피코르나바이러스 약효 검색

[0419] 실험재료에 있어서, 먼저 세포는 HeLa(인간 경추 악성종양 세포), MRC-5(인간 배아 폐세포), RD(인간 배아근 세포)를 사용하였고, 표준약물로는 리바비린(Ribavirin, Riv), 플레코나릴(Pleconaril, pleco), BTA-798(BTA)를 사용하였다. 또한, 시료들은 10~40 mg/ml로 100% 디메틸설폭사이드(DMSO)에 녹이고, 물에 녹는 시료는 PBS(-)용액으로 녹여 -20℃에 보존하다가 실험 당일에 배양액으로 3배 또는 5배 연속 희석하여 사용하며, 웰 속의 디메틸설폭사이드의 농도가 0.5% 또는 1%가 넘지 않도록 하였다.

[0420] 약효검색은 바이러스에 의해 유도된 세포병변효과(CPE) 저해법을 이용하였다. 즉, 바이러스감염으로 세포가 모두 죽었을 때를 CPE저해율 0%로, 항바이러스활성에 의하여 세포 생존율이 100%일 때 CPE저해율 0%를 기준으로 약물이 처리된 세포의 생존율을 계산하여 CPE저해율을 계산하였다. CPE저해율, 즉 세포의 생존율은 MTT[3-(4,5-디메틸싸이아졸-2)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로바이드], MTS[3-(4,5-디메틸싸이아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨] 또는 FDA (Fluorescein diacetate)를 이용하여 측정하였다. 96-웰 플레이트에 바이러스에 적절한 세포를 증식시킨 다음, FBS를 2% 포함한 DME(DME/2% FBS) 또는 FBS를 2% 포함한 MEM(MEM/2% FBS) 배양액으로 희석된 바이러스를 각 웰에 접종량이 100 CCID₅₀(50%세포 배양 억제량)가 되도록 100 μl씩 접종하고 30분~1시간 동안 33℃ 또는 37℃에서 흡착시킨 후 배양액을 제거하였다. 각 농도로 3배 또는 5 배 연속 희석된 약물을 한 농도 당 2웰 씩, 각 웰에 100 μl씩 첨가하고 33℃에서 배양한 HRV(human rhinovirus)를 제외한 나머지 바이러스들은 37℃ CO₂배양기에서 2~3 일 배양한 다음 결과를 측정하였다. 세포에 2 배 농도의 약물 50 μl를 넣은 다음 바이러스액 50 μl를 첨가한 다음 배양액의 제거없이 2~3 일 배양한 경우도 있었다.

[0421] 각 바이러스에 대한 시험조건은 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

바이러스	참조	숙주 세포	배양 온도	배양 기간	배양액
콕사키 B1	-	HeLa	37 ℃	2일	DME/2% FBS
콕사키 B3	-	HeLa	37 ℃	2일	DME/2% FBS
폴리오바이러스 3	-	HeLa	37 ℃	2일	DME/2% FBS
라이노바이러스	-	HeLa	33 ℃	3일	MEM/2% FBS

[0423] HeLa 세포의 경우 MTT 또는 MTS를 이용하여 세포의 생존율(또는 CPE율을 측정하고 2웰의 평균값을 구하여 50%의 세포를 살아남도록 한 약물의 농도를 EC₅₀(50%유효 농도)로 결정하였다. MTT검색법은 배양액 모두를 제거하고 배양액으로 희석된 MTT용액 50 μl를 각 웰에 추가하고, 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 환원된 포마잔을 녹이기 위하여 유기용매 100 μl를 첨가한 다음 교반시켜 녹이고, 마이크로 플레이트 리더기를 사용하여 540 nm와 690 nm에서의 각 웰의 OD(광학 밀도, optical density) 값을 측정하고 540 nm와 690 nm 흡광도의 차이를 구하여 계산에 이용하였다. MTS를 이용한 경우에는 배양액 모두를 제거하고 90 μl의 배양액과 10 μl의 MTS-페나진 메토실 페이트(프로메가, 레이든, 네덜란드)를 각 웰에 추가하였다. 37℃에서 2시간 동안 배양한 후, 마이크로 플레이트 리더기를 사용하여 498 nm에서의 각 웰의 OD값을 측정하였다. RD와 MRC-5세포의 경우 CPE측정을 FDA로 결정하였다. 배양액을 모두 제거한 다음 3 ug/ml FDA 용액을 100ul씩 넣은 후 37도 배양기에서 30분 동안 반응시켰다. 마이크로플레이트 형광측정기(Fluoroskan Ascent, Labsystem사)를 이용하여 485 nm Excitation filter와 538 nm Emission filte를 이용하여 형광수치를 판독하였다.

[0424] 약효평가결과에서 약물의 독성에 의한 영향을 알아보기 위하여, 바이러스 접종시 바이러스가 첨가되지 않은 배양액을 세포에 더한 다음, 바이러스로 접종한 모의로 감염된(mock-infected) 세포와 같은 방법으로 처리하였다. 다음으로, 한 시간 배양 후 배지가 제거되었고 배양액에 희석된 약물이 한 번 더 첨가되었다. 바이러스에 감염된 경우와 같은 시간 동안 배양되었으며, 현미경 관찰과 함께, MTT나 MTS나 FDA로 약물이 첨가된 각 모의로 감염된 웰에 살아남은 세포 수를 약물이 첨가되지 않은 세포 비교군 웰과 비교하여 50%의 세포를 사멸시킨 약물의 농도를 CC₅₀(50%세포상해성 농도)로 결정하였다. 바이러스감염과 마찬가지로 각 농도마다 2 개의 well에 첨가하였기 때문에 평균값을 구하여 계산하였다. 즉, 세포독성 측정을 위한 모의로 감염된 세포 생존율 (% 생존)은 하기 수학적 식 1을 통하여 산출하였다.

수학적 식 1

$$\text{약물에 의한 세포 생존율} = \frac{A(\text{약물}) - A(\text{바탕용액})}{A(\text{세포대조군}) - A(\text{바탕용액})} \times 100\%$$

[0425]

[0426] 생존율이 100%인 경우 독성이 없는 것이고, 생존율이 0%인 경우 독성이 가장 강한 것이다. 상기 세포의 50%를 죽일 수 있는 약물의 농도를 CC₅₀으로 표시하며, 이 값이 높을 수록 독성이 적음을 의미한다.

[0428] 또한, 항바이러스 효과는 하기 수학적 식 2를 통해 산출할 수 있다.

수학적 식 2

$$\text{항바이러스 효과} = \frac{A(\text{약물/바이러스}) - A(\text{바이러스대조군})}{A(\text{세포대조군}) - A(\text{바이러스대조군})} \times 100\%$$

[0429]

[0430] 생존율이 100%인 경우 항바이러스 효과 100%이고, 생존율이 0%인 경우 항바이러스 효과가 없는 것이다. 바이러스에 감염된 웰 속의 세포가 50% 생존을 나타낼 수 있는 약물의 농도를 EC₅₀으로 계산하는데, 이 값이 낮을 수록 항바이러스 약효가 우수함을 의미한다.

[0432] <실례 2> 멀티사이클 사이트펙틱 효과(CPE) 환원 분석법을 이용한 항 피코르나바이러스 약효 검색

[0433] 멀티사이클 CPE 환원 분석법을 이용하여 항피코르나바이러스 약효검색을 실시하였다. 화합물의 항바이러스 활성은 MTS[3-(4,5-디메틸싸이아졸-2-일)-5-(3-카복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨]을 기본으로 한 CPE 환원 분석법에 의해 최초 결정되었다.

[0434] 구체적으로, 96-웰 접시에 있는 융합을 위해 증식된 세포에 각 바이러스를 각 웰 접종량이 100 CCID₅₀(50%세포 배양 억제량)가 되도록 접종하였다. 37 ℃에서 2시간 동안 흡착시킨 후 바이러스를 제거하고 계단 희석된 화합

물들을 첨가하였다. 배양 세포는 유도되었으나 처리되지 않은 대조군 바이러스(VC)가 완전한 CPE로 측정될 때까지 37 °C에서 3일 동안 추가로 배양하였다. 그 후, 배양체를 제거하고 90 μl의 배양 세포 배양체와 10 μl의 MTS-페나진 메토설페이트(프로메가, 레이든, 네덜란드)를 각 웰에 추가하였다. 37 °C에서 2시간 동안 배양한 후, 마이크로 플레이트 리더기를 사용하여 498 nm에서의 각 셀의 OD(광학 밀도, optical density) 값을 측정하였다.

[0435] 항바이러스약효평가용 % CPE 값은 하기 수학적 식 3에 의해 산출하였다.

수학적 식 3

$$\%CPE = 100 \times \frac{OD(CC) - OD(\text{바이러스} + \text{화합물})}{OD(CC) - OD(VC)}$$

[0436]

[0438] 약물의 세포독성 측정용 %CPE 값은 하기 수학적 식 4에 의해 산출되었다.

수학적 식 4

$$\%CPE = 100 \times \frac{OD(CC) - OD(\text{화합물})}{OD(CC) - OD(\text{Blank})}$$

[0439]

[0440] 상기 수학적 식 3 및 4에서,

[0441] OD(CC)는 바이러스에 유도되지 않고, 화합물 처리도 되지 않은 바탕용액 배양 세포의 OD이고,

[0442] OD(VC)는 바이러스에 유도되고 화합물 처리는 되지 않은 대조군 배양 세포의 OD이며,

[0443] OD(바이러스+화합물)은 농축된 화합물을 처리한 바이러스에 감염된 배양 세포의 OD이고,

[0444] OD(화합물)은 농축된 화합물만을 처리한 배양세포의 OD이며,

[0445] OD(Blank)는 배양액만 첨가된 웰의 OD이다.

[0446] 유효농도(EC₅₀)는 유도된 바이러스의 CPE에 의해 50%의 세포를 살아남도록 한 약물의 농도이고, 세포독성농도(CC₅₀)는 화합물이 50%의 세포를 죽인 약물의 농도로서 이는 대수 보간법(logarithmic interpolation)에 의해 계산되었다.

[0448] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 콕사키바이러스 B1(CoxB1), 콕사키바이러스 B3(CoxB3), 폴리오바이러스 3(PV3) 및 라이노바이러스(HRV14, HRV21 및 HRV71)에 대한 유효농도(EC₅₀)를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0449]

실시예	Cox B1 EC ₅₀ (μ M)	Cox B3 EC ₅₀ (μ M)	PV 3 EC ₅₀ (μ M)	HRV14 EC ₅₀ (μ M)	HRV21 EC ₅₀ (μ M)	HRV71 EC ₅₀ (μ M)
1	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2	>45.09	>45.09	>45.09	4.3	>35.9	4.6
3	>45.85	>45.85	>45.85	8.2	>35.4	12.8
4	8.85	8.65	1.95	1.7	2.5	1.6
5	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	>9.09	>9.09	>9.09	>9.6	>9.6	>9.6
7	9.83	9.22	3.44	8.8	>35.4	10.1
8	>45.09	>45.09	>45.09	10.1	19.4	9.1
9	>100	>100	>100	>100	>100	>100
10	>35.54	>35.54	>35.54	>31.4	>31.4	>31.4
11	>30.47	>30.47	12.57	2	>11	2.3

12	>39.45	>39.45	8.35	3.7	>18.8	3.8
13	14.32	12.88	1.94	1.8	2.4	1.8
14	17.81	>38.28	9.63	2.1	>15	3.8
15	>39.13	>39.13	3.63	1.9	2.6	1.8
16	>26.21	>26.21	12.26	2	2.2	1.8
17	19.51	16.24	1.84	2.5	14.7	3.9
18	15.62	>32.93	13.20	3.5	20	15.9
19	55.35	46.84	46.97	>16.9	>16.9	>16.9
20	>100	>100	>100	>100	>100	20
21	>34.55	>34.55	>34.55	>44.7	>44.7	>44.7
22	>78.99	>78.99	>78.99	16.4	>69	>69
23	>54.80	>54.80	>54.80	>76.5	>76.5	>76.5
24	>41.01	>41.01	19.97	18.1	>31.7	14
25	>100	>100	3.80	2.3	17.4	1.9
26	19.77	>100	1.67	2	2.3	1.6
27	>100	>100	>100	>100	>100	>100
28	>35.24	>35.24	15.27	17.30	>23.08	3.93
29	>100	>100	>100	>100	>100	2.60
30	>100	>100	>100	>100	>100	>100
31	>43.09	>43.09	>43.09	19.87	>16.58	>16.58
32	14.53	4.92	2.42	2.63	6.52	2.58
33	>100	>100	>100	>100	>100	>100
34	>100	>100	19.36	>100	>100	16.65
35	>100	>100	>100	15.73	>68.93	18.38
36	84.77	54.97	12.59	12.01	15.04	12.23
37	>30.53	>30.53	>30.53	16.41	>34.92	14.58
38	>28.40	>28.40	>28.40	19.52	>26.14	>26.14
39	>100	>100	>100	>100	>100	>100
40	>35.73	>35.73	19.53	14.65	17.23	14.11
41	13.4	12.3	4.0	10.9	>100	13
42	16.8	15.5	3.4	>16.1	>16.1	>16.1
43	>100	>100	69.19	>100	>100	13.4
44	>8.9	>8.9	>8.9	>8.5	>8.5	>8.5
45	>39.36	>39.36	>39.36	20	>21.3	15.7
46	>57.95	>57.95	>57.95	>100	>100	>100
47	>10.45	>10.45	>10.45	>8.6	>8.6	>8.6

[0450] 상기 표 3에 나타난 바와 같이,

[0451] 본 발명에 따른 실시예 1 내지 47의 화합물은 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스 B1(CoxB1), 콕사키 바이러스 B3(CoxB3), 폴리오바이러스 3(PV3) 및 라이노바이러스(HRV14, HRV21 및 HRV71)에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타냈으며, 실시예 2, 4, 7, 11-18, 25, 26, 32, 41 및 42 화합물은 10 μM 이하의 매우 낮은 농도의 EC₅₀값에서도 우수하게 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있었으며, 특히, 실시예 4 화합물은 전체 바이러스에 대하여 10 μM 이하의 매우 낮은 농도의 EC₅₀값에서도 우수하게 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있었다.

[0453] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물들은 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오 바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내므로, 호흡기계질환, 심장순환기계질환, 신경계질환 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0454] 구체적으로, 상기 바이러스성 질환은 뇌염, 바이러스성 수막염, 근육염, 심근염 마비, 특발성 확장성 심근증, 심근염, 심낭염, 뇌막염, 수족구병, 바이러스성 당뇨병, 급성 출혈성 결막염, 포진성 구협염, 유행성 홍막통, 무균성 수막염, 소아마비, 이완성 마비, 부전형 회백수염, 비마비성 회백수염, 마비성 회백수염, 진행성 회백수염 근육 허약증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증, 중이염, 일반 감기, 급성 호흡기 감염증, 하기도 호흡기 감염증, 부비강염, 낭성 섬유종, 기관지염, 수포병, A형 간염, 췌장염, 유행성 근육통, 구체역 등이 있다.

- [0456] <제제예 1> 약학적 제제의 제조
- [0457] <1-1> 산제의 제조
- [0458] 화학식 1로 표시되는 화합물 2 g
- [0459] 유당 1 g
- [0460] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [0462] <1-2> 정제의 제조
- [0463] 화학식 1로 표시되는 화합물 100 mg
- [0464] 옥수수전분 100 mg
- [0465] 유당 100 mg
- [0466] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0467] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0469] <1-3> 캡슐제의 제조
- [0470] 화학식 1로 표시되는 화합물 100 mg
- [0471] 옥수수전분 100 mg
- [0472] 유당 100 mg
- [0473] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0474] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0476] <1-4> 주사액제의 제조
- [0477] 화학식 1로 표시되는 화합물 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- [0478] 묽은 염산 BP pH 3.5로 될 때까지
- [0479] 주사용 염화나트륨 BP 최대 1 ml
- [0480] 적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 본 발명에 따른 화합물을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묽은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.