



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월13일
 (11) 등록번호 10-1828553
 (24) 등록일자 2018년02월06일

- | | |
|--|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 333/52 (2006.01)
C07D 333/54 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 409/12 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0046102
(22) 출원일자 2016년04월15일
심사청구일자 2017년02월21일
(65) 공개번호 10-2017-0119011
(43) 공개일자 2017년10월26일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020110006173 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌 | (73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(72) 발명자
정영식
대전광역시 유성구 상대남로 26번지 906동 1803호
이상호
대전광역시 서구 둔산남로 127 목련@ 104-206
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희 |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **신규한 벤조싸이오펜 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신규한 벤조싸이오펜 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 신규한 화합물은 세포독성이 낮을 뿐만 아니라, 폴리오바이러스, 라이노바이러스 등과 같은 피코르나바이러스에 대해 매우 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 소아마비, 급성출혈성 결막염, 바이러스성 수막염, 수족구병, 수포병, A형 간염, 근육염, 심근염, 췌장염, 당뇨, 유행성 근육통, 뇌염, 감기, 포진성 구협염, 구체역, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증 또는 중이염 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

- (52) CPC특허분류
A61K 31/4436 (2013.01)
C07D 333/52 (2013.01)
C07D 333/54 (2013.01)
C07B 2200/07 (2013.01)

(72) 발명자
한수봉
 대전광역시 유성구 배울2로 114 (대덕테크노밸리1
 1단지 1107동 1404호)

이종교
 대전광역시 가정로 43 한울A 107-604

신진수
 세종특별자치시 노을3로 14 첫마을아파트 109동 802
 호

김해수

대전광역시 유성구 전민동 엑스포로 488 (엑스포아
 파트212동204호)

김천생

대전광역시 유성구 은구비남로 55 열매7단지 705동
 502호

김진우

서울특별시 양천구 목동중앙남로14길 16 402호 (목
 동, 동진빌라)

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 SI1507
 부처명 기획재정부
 연구관리전문기관 한국화학연구원
 연구사업명 정부출연 일반사업
 연구과제명 바이러스 제어 및 활용 시험평가기술
 기 여 율 20/100
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2015.01.01 ~ 2015.12.31

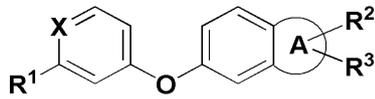
명세서

청구범위

청구항 1

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

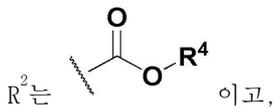
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

X는 CH 또는 N이고;

R¹은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 나이트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬아미노카보닐이고;

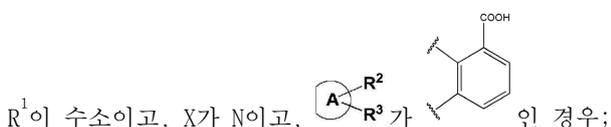
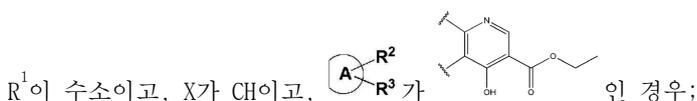
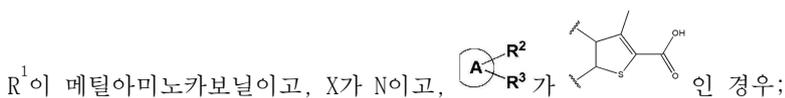
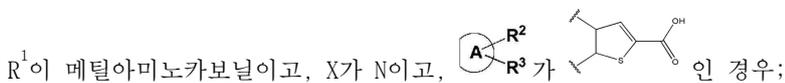
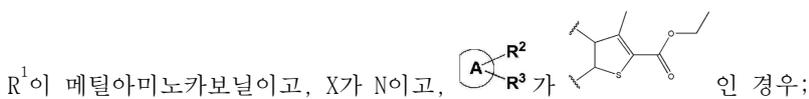
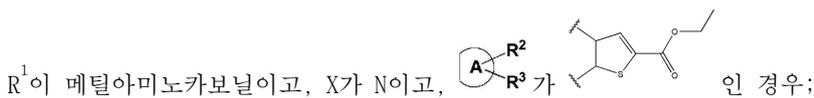


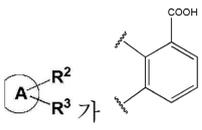
여기서, 상기 R⁴는 수소, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 알킬이고;

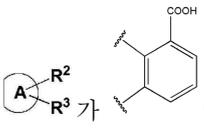
R³는 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 나이트로, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

A는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이되,

단,



R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우; 및

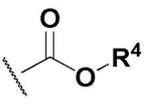
R¹이 -Cl이고, X가 N이고,  인 경우;는 제외한다).

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 CH 또는 N이고;

R¹은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 나이트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄의 알킬아미노카보닐이고;

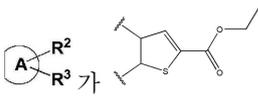
R²는  이고,

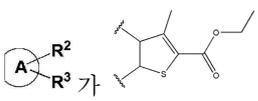
여기서, 상기 R⁴는 수소, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₃의 알킬이고;

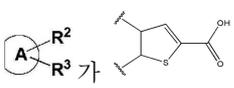
R³는 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

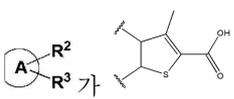
A 는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이되,

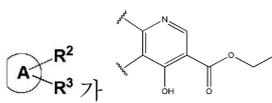
단,

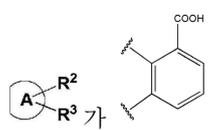
R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우;

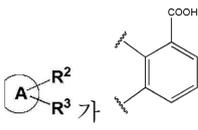
R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우;

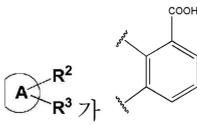
R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우;

R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우;

R¹이 수소이고, X가 CH이고,  인 경우;

R¹이 수소이고, X가 N이고,  인 경우;

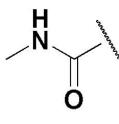
R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우; 및

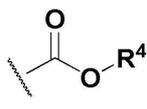
R¹이 -Cl이고, X가 N이고,  인 경우;는 제외하는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

X는 CH 또는 N이고;

R¹은 수소 또는  이고;

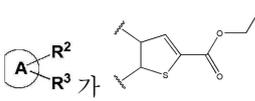
R²는  이고,

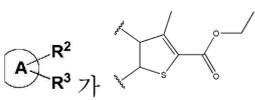
여기서, 상기 R⁴는 C₁₋₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질이고;

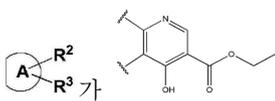
R³는 수소, C₁₋₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 할로젠, 시아노, 또는 히드록시이고; 및

 는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이되,

단,

R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우;

R¹이 메틸아미노카보닐이고, X가 N이고,  인 경우; 및

R¹이 수소이고, X가 CH이고,  인 경우;는 제외하는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

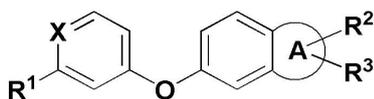
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- (3) 에틸 3-에틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (4) 메틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (5) 이소프로필 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (6) 메틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (7) 이소프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (8) n-프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (9) 이소부틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (10) 벤질 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (11) 에틸 3-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (12) 에틸 7-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (13) 에틸 3-시아노-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (14) 에틸 6-페녹시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (15) 에틸 3-메틸-6-페녹시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (16) 에틸 3-메틸-6-[3-(메틸카바모일)페녹시]벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- (17) 메틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- (18) 에틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- (19) 이소프로필 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- (20) s-부틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- (21) 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- (22) 에틸 3-히드록시-7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- (23) 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1H-인돌-2-카복시레이트;
- (24) 이소프로필 1-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1H-인돌-2-카복시레이트; 및
- (25) 에틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)퀴놀린-2-카복시레이트.

청구항 5

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

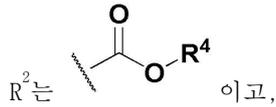
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

X는 CH 또는 N이고;

R¹은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 나이트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬아미노카보닐이고;



여기서, 상기 R^4 는 수소, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{6-10} 의 아릴 C_{1-5} 의 알킬이고;

R^3 는 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 나이트로, 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

(A)는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이다).

청구항 6

제5항에 있어서,

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

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 바이러스성 질환은 피코르나바이러스로 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 인간 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, 포진성 구협염, 구제역, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증 또는 중이염인 것을 특징으로 하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 벤조싸이오펜 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 이의 제조 방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[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(Poliiovirus), 콕사키바이러스(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 심각할 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 없

는 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(arildon), 디속사릴(disoxaril) 및 피로다비르(piroadavir)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 플레코나틸은 매우 양호한 경구 생체이용성을 지니며, 이것이 바이러스캡시드에서 소수성 포켓에 결합된 후, 라이노바이러스, 에코바이러스 및 콕사키바이러스의 침투를 억제한다(비특허문헌 5 및 6). 따라서, 플레코나틸은 보통의 감기부터 바이러스 수막염 또는 심근염에 이르는 광범한 범위의 바이러스 질환에 대해 잠재적으로 유효하다. 라이노바이러스, 장바이러스 71 및 콕사키바이러스 B3의 경우 내성이 관찰되었다(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 화합물이 피코르나바이러스군에 속하는 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

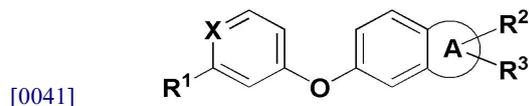
해결하려는 과제

- [0034] 본 발명의 목적은 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로 유용한 화합물을 제공하는 것이다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 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 허용 가능한 염을 제공한다.

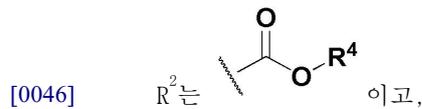
[0040] [화학식 1]



[0042] 상기 화학식 1에서,

[0043] X는 C 또는 N이고;

[0044] R¹은 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬아미노카보닐이고;



[0047] 여기서, 상기 R⁴는 수소, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 알킬이고;

[0048] R³는 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0050]  는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이다.

[0052] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

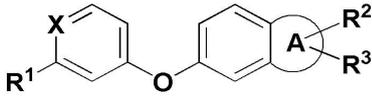
발명의 효과

[0054] 본 발명에 따른 신규한 화합물은 세포독성이 낮을 뿐만 아니라, 폴리오바이러스, 라이노바이러스 등과 같은 피코르나바이러스에 대해 매우 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 소아마비, 급성출혈성 결막염, 바이러스성 수막염, 수족구병, 수포병, A형 간염, 근육염, 심근염, 췌장염, 당뇨, 유행성 근육통, 뇌염, 감기, 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

- [0056] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0057] 이하 설명은 발명의 이해를 돕기 위해서 제시하는 것이며, 본 발명이 이하 설명의 내용으로 제한되지 않는다.
- [0059] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0060] [화학식 1]

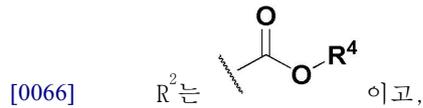


[0061]

[0062] 상기 화학식 1에서,

[0063] X는 C 또는 N이고;

[0064] R¹은 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬아미노카보닐이고;



[0067] 여기서, 상기 R⁴는 수소, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 알킬이고;

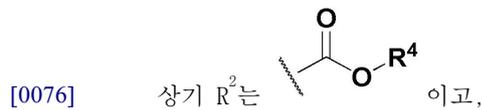
[0068] R³는 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0070] 는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이다.

[0072] 바람직하게,

[0073] 상기 X는 C 또는 N이고;

[0074] 상기 R¹은 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄의 알콕시, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄의 알킬아미노카보닐이고;



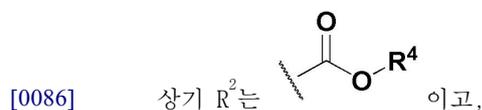
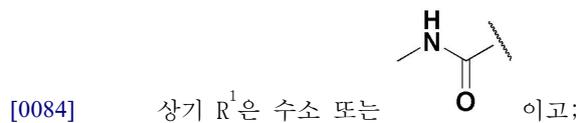
[0077] 여기서, 상기 R⁴는 수소, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₃의 알킬이고;

[0078] 상기 R³는 수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; 및

[0080] 는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이다.

[0082] 보다 바람직하게,

[0083] 상기 X는 C 또는 N이고;



- [0087] 여기서, 상기 R⁴는 C₁₋₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질이고;
- [0088] 상기 R³는 수소, C₁₋₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 할로젠, 시아노, 또는 히드록시이고; 및
- [0090] 상기 **A**는 하나의 N 또는 S 원자를 포함하는 5각환의 헤테로아릴, 하나의 N을 포함하는 6각환의 헤테로아릴, 또는 페닐이다.
- [0092] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.
- [0094] (1) 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0095] (2) 에틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0096] (3) 에틸 3-에틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0097] (4) 메틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0098] (5) 이소프로필 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0099] (6) 메틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0100] (7) 이소프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0101] (8) n-프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0102] (9) 이소부틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0103] (10) 벤질 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0104] (11) 에틸 3-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0105] (12) 에틸 7-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0106] (13) 에틸 3-시아노-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0107] (14) 에틸 6-페녹시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0108] (15) 에틸 3-메틸-6-페녹시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0109] (16) 에틸 3-메틸-6-[3-(메틸카바모일)페녹시]벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트;
- [0110] (17) 메틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- [0111] (18) 에틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- [0112] (19) 이소프로필 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- [0113] (20) s-부틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- [0114] (21) 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- [0115] (22) 에틸 3-히드록시-7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트;
- [0116] (23) 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1H-인돌-2-카복시레이트;
- [0117] (24) 이소프로필 1-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1H-인돌-2-카복시레이트; 및
- [0118] (25) 에틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)퀴놀린-2-카복시레이트.
- [0120] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 히드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트,

피로설포이트, 바이설포이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

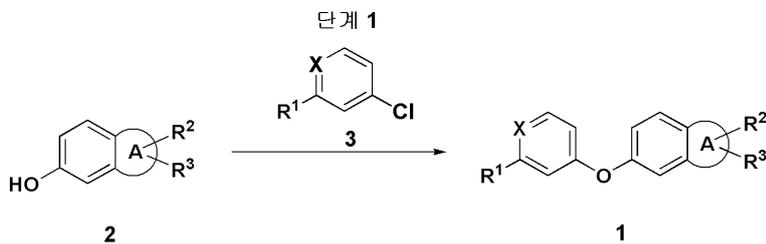
[0121] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 아세트니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0122] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 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 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산염)과 반응시켜 얻는다.

[0124] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0126] 또한, 본 발명은 하기 반응식으로 표시되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0127] [반응식]



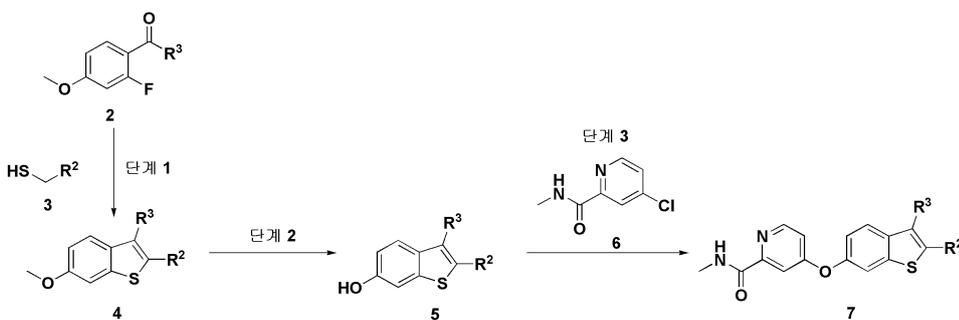
[0128]

[0129] 상기 반응식에서,

[0130] 상기 X, R¹, R², R³ 및 **A** 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0132] 상기 반응식의 바람직한 양태로 하기 반응식 1 내지 8로 표시되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

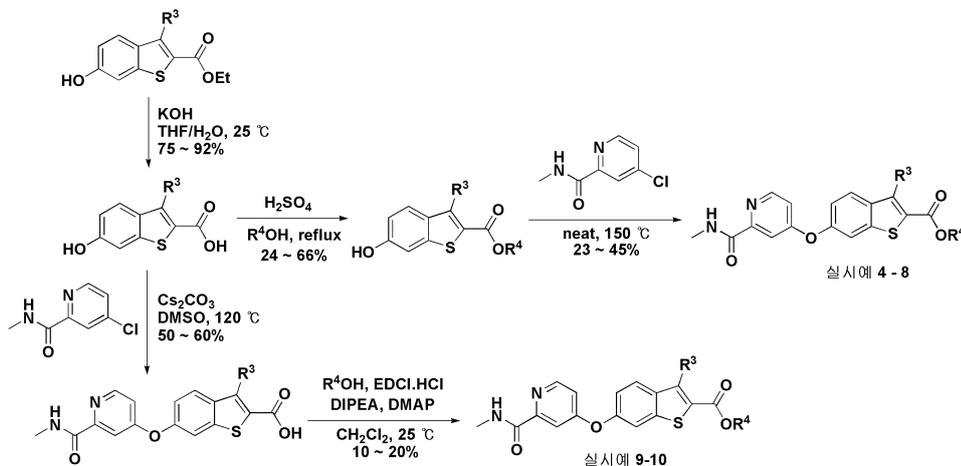
[0134] [반응식 1]



[0135]

[0136] 상기 반응식 1에서,

- [0137] R^2 및 R^3 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [0138] 이때, 상기 반응식 1의 가장 바람직한 형태로 하기 실시예 1 내지 3의 제조방법과 같이 수행할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0140] 이하, 상기 반응식 1을 단계별로 설명한다.
- [0142] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 단계 1은 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 3으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0143] 이때, 상기 단계에서 사용 가능한 용매로는 디메틸포름아미드(DMF), H_2O , 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 메틸렌클로라이드, 톨루엔, 아세토니트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸포름아미드(DMF)을 사용할 수 있다.
- [0144] 또한, 상기 단계에서 반응온도는 특별한 제약은 없으나, 바람직하게 10 내지 30°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0146] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 단계 2는 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0147] 이때, 상기 단계의 바람직한 양태로 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 BBr_3 와 디클로로메탄에서 반응시키는 단계이다.
- [0148] 이때, 상기 반응 용매는 디클로로메탄으로부터 변경 가능한 용매라면 제한이 없으나, 예를 들어 H_2O , 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 톨루엔, 아세토니트릴 등을 사용할 수 있다. 또한, 상기 단계에서 반응온도는 특별한 제약은 없으나, 바람직하게 10 내지 30°C에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0150] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 반응식 1의 단계 3은 상기 단계 2에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물을 화학식 6으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물로 제조하는 단계이다.
- [0151] 이때, 상기 단계의 반응온도는 100 내지 200°C에서 수행하는 것이 바람직하고, 용매 없이 수행할 수 있다.
- [0153] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 2와 같이 수행될 수 있다.
- [0154] [반응식 2]

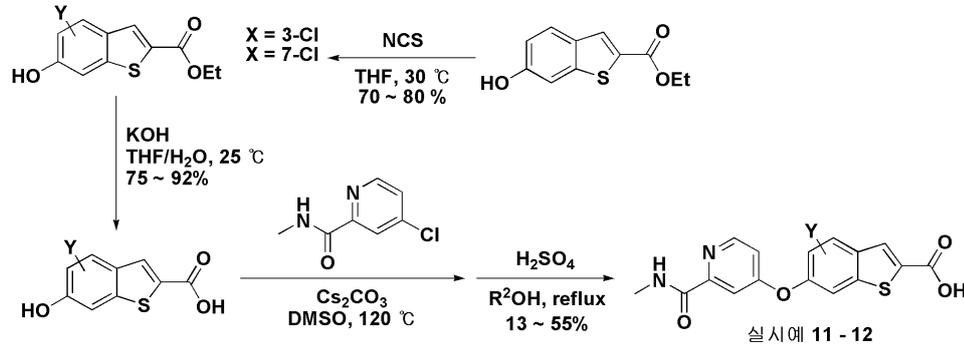


- [0155]
- [0156] 상기 반응식 2에서,
- [0157] R^3 및 R^4 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [0158] 또한, 상기 반응식 2의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 4 내지 10의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응 수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본

발명의 제조방법에 포함된다.

[0160] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 3과 같이 수행될 수 있다.

[0161] [반응식 3]



[0162]

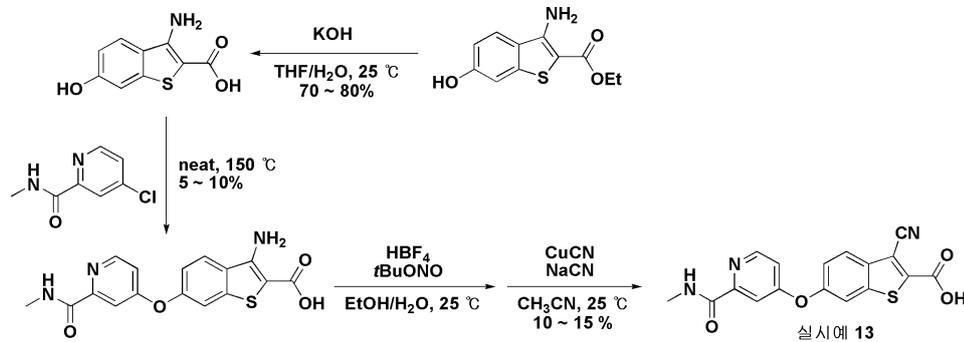
[0163] 상기 반응식 3에서,

[0164] Y는 할로젠이다.

[0165] 또한, 상기 반응식 3의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 11 내지 12의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응 수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본 발명의 제조방법에 포함된다.

[0167] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 4와 같이 수행될 수 있다.

[0168] [반응식 4]

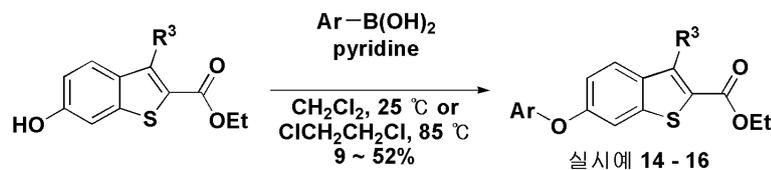


[0169]

[0170] 이때, 상기 반응식 4의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 13의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응 수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본 발명의 제조방법에 포함된다.

[0172] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 5와 같이 수행될 수 있다.

[0173] [반응식 5]



[0174]

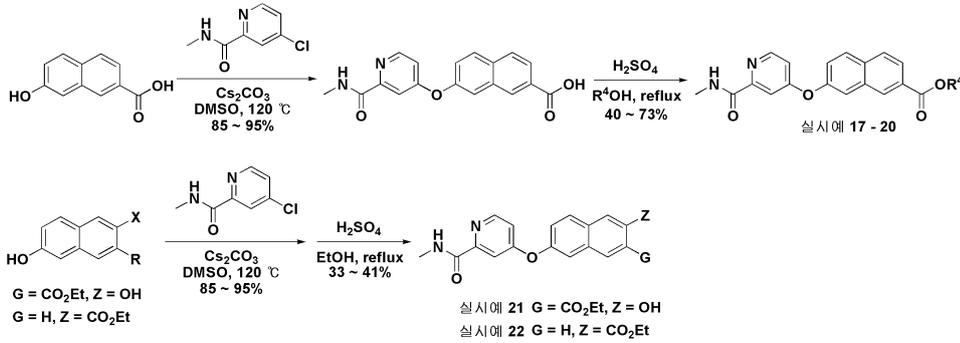
[0175] 상기 반응식 5에서,

[0176] R³는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0177] 또한, 상기 반응식 3의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 14 내지 16의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응 수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본 발명의 제조방법에 포함된다.

[0179] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 6과 같이 수행될 수 있다.

[0180] [반응식 6]



[0181]

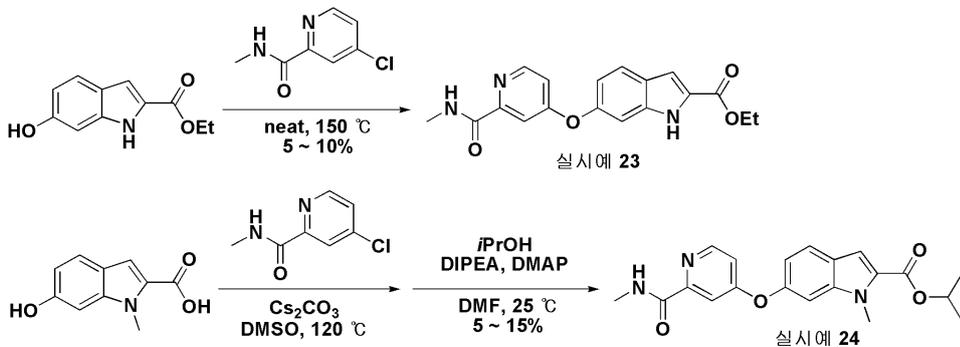
[0182] 상기 반응식 6에서,

[0183] R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0184] 또한, 상기 반응식 6의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 17 내지 22의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응 수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본 발명의 제조방법에 포함된다.

[0186] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 7과 같이 수행될 수 있다.

[0187] [반응식 7]

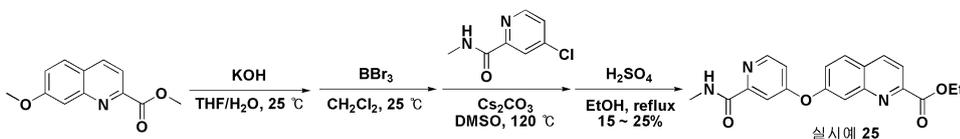


[0188]

[0189] 이때, 상기 반응식 7의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 23 내지 24의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응 수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본 발명의 제조방법에 포함된다.

[0191] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 바람직한 실시의 한 양태로 하기 반응식 8과 같이 수행될 수 있다.

[0192] [반응식 8]



[0193]

[0194] 이때, 상기 반응식 8의 가장 바람직한 양태로는 하기 실시예 25의 제조방법과 같이 수행할 수 있고, 상기 반응

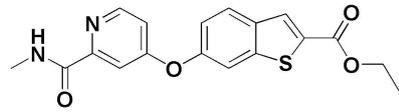
수행시 용매, 온도, 시약 등은 해당 분야의 당업자가 용이하게 변경하여 수행할 수 있는 범위라면 본 발명의 제조방법에 포함된다.

- [0196] 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.
- [0197] 구체적으로, 상기 바이러스성 질환은 피코르나바이러스군으로 인하여 유발되는 질환이다.
- [0198] 또한, 상기 바이러스성 질환은 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 바이러스로 인하여 유발되는 질환이다.
- [0199] 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, 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 섬유증, 기관지염, 수포병, A형 간염, 췌장염, 유행성 근육통, 구제역 등을 포함할 수 있다.
- [0201] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 항바이러스 약효 검색을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 피코르나바이러스군에 속하는 폴리오바이러스 3(PV3) 및 라이노바이러스(HRV14, HRV21 및 HRV71)에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타냈으며, 실시예 화합물은 마이크로 몰 이하의 매우 낮은 농도에서도 우수하게 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있었다.
- [0203] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물들은 피코르나바이러스군에 속하는 콕사키바이러스, 폴리오바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내므로, 호흡기계질환, 심장순환기계질환, 신경계질환 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0204] 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 섬유증, 기관지염, 수포병, A형 간염, 췌장염, 유행성 근육통, 구제역 등이 있다.
- [0206] 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, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.
- [0208] 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 스테레이트 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.
- [0209]
- [0210] 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 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0212] 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.
- [0214] 이하, 본 발명의 실시예 및 실험예에 대해 상세히 설명한다.
- [0215] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되

는 것은 아니다.

[0217]

[0218] <실시예 1> 에틸 6-((2(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0219]

[0220] 단계 1. 에틸 6-메톡시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0221] 2-플루오로-4-메톡시 벤즈알데하이드(10.0 g, 64.9 mmol)을 DMF(50 mL)에 녹인 후, 에틸 머캅토아세테이트(7.80 g, 64.9 mmol)와 K₂CO₃(14.3 g, 103.8 mmol)을 가하여 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 후, Et₂O(300 mL)로 묽히고 H₂O(100 mL)로 세척한 후 수용액 층을 다시 Et₂O(50 mL X 3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조 시킨 후 농축하여 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hx = 1 : 19)로 정제하여 목적 화합물(13.01 g, 85%)을 제조하였다.

[0223] 단계 2. 에틸 6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0224] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(5.00 g, 21.2 mmol)을 CH₂Cl₂(150 mL)에 녹여 -78℃로 냉각시킨 후, BBr₃(1.0 M solution in CH₂Cl₂, 52.9 mL, 52.9 mmol)를 점적하였다. 반응물을 -78℃에서 6 시간 동안 교반한 후, 25℃에서 18시간 동안 더 교반하였다. 반응물에 EtOH(10 mL)를 점적하고 NaHCO₃ 수용액으로 세척한 뒤, CH₂Cl₂로 추출하여 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하였다. 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : Hx = 1 : 19)로 정제하여 목적 화합물(3.01 g, 64%)을 제조하였다.

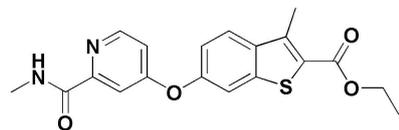
[0226] 단계 3. 에틸 6-((2(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0227] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(3.00 g, 13.5 mmol)과 4-

[0228] 클로로-N-메틸피콜린아미드(2.30 g, 13.5 mmol)의 혼합물을 150℃에서 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응물을 상온으로 식힌 뒤, EtOH(50 mL)에 녹인 후, EtOAc(500 mL)와 H₂O(200 mL)를 가하였다. 수용액 층을 EtOAc(200 mL X 3)로 추출하고 MgSO₄로 건조 시킨 후, 감압 농축시켜 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : Hx = 1 : 2)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(1.67 g, 35%).

[0229] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 356.8.

[0231] <실시예 2> 에틸 3-메틸-6-((2(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

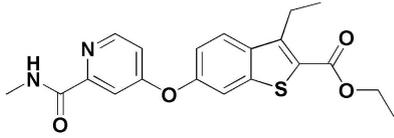


[0232]

[0233] 에틸 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(3.0 g, 12.7 mmol)을 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(1.09 g, 23%).

[0234] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 370.6.

[0236] <실시예 3> 에틸 3-에틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0237]
[0238] 단계 1. 에틸 3-에틸-6-메톡시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0239] 1-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로판-1-온(274 mg, 1.63 mmol)을 출발물질로 하여 실시예 1의 단계 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(236 mg, 55%).

[0240] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.26 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265.2$.

[0242] 단계 2. 에틸 3-에틸-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0243] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(200. mg, 0.756 mmol)을 출발물질로 하여 실시예 1의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(142 mg, 75%).

[0244] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 4.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.28 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.2$.

[0246] 단계 3. 에틸 3-에틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

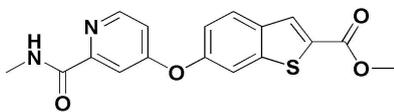
[0247] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(50.0 mg, 0.200 mmol)을 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(33.2 mg, 43%).

[0248] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384.9$.

[0249]

[0250]

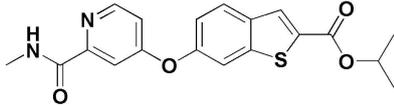
[0251] <실시예 4> 메틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0252]
[0253] 메틸 6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(35.0 mg, 0.168 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(22.3 mg, 39%).

[0254] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (dd, $J = 5.6, 0.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.8$.

[0256] <실시예 5> 이소프로필 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0257]

[0258] 단계 1. 이소프로필 6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

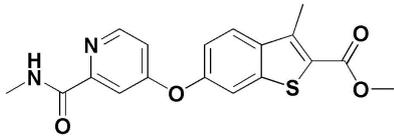
[0259] 6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카르복실산(200. mg, 1.03 mmol)을 H₂SO₄의 5% i-PrOH용액(20 mL)에 가한 뒤 90℃에서 24시간 동안 가열 환류하였다. 반응물을 상온으로 식힌 뒤, EtOAc(50 mL)로 묽힌 후, NaHCO₃ 수용액(5 mL X 3)으로 세척하고 남은 유기층을 MgSO₄로 건조 시킨 뒤, 농축하여 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : Hx = 1 : 20)로 분리하여 목적 화합물(186.8 mg, 77%)을 제조하였다.

[0261] 단계 2. 이소프로필 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2- 카복시레이트의 제조

[0262] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(100. mg, 0.423 mmol)을 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(55.0 mg, 35%).

[0263] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (hept, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 370.8.

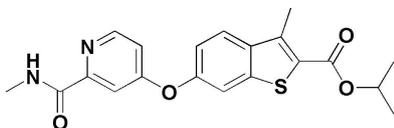
[0265] <실시예 6> 메틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜 -2-카복시레이트의 제조



[0266]

[0267] 메틸 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(100. mg, 0.450 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(36.9 mg, 23%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 356.7.

[0269] <실시예 7> 이소프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b] 싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0270]

[0271] 단계 1. 이소프로필 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0272] 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카르복실산(150. mg, 0.720 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 5의 단계 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(52.1 mg, 29%).

[0273] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.16 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 251.0.

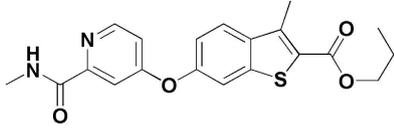
[0275] 단계 2. 이소프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b] 싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0276] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(48.0 mg, 0.192 mmol)을 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(33.2 mg, 45%).

[0277] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 5.28 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 385.1.

[0279] <실시예 8> n-프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b] 싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0280]



[0281] 단계 1. n-프로필 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0282] 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시산(100. mg, 0.480 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 5의 단계 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(87.3 mg, 73%).

[0283] ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.79 (tq, J = 7.4, 6.5 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 251.0.

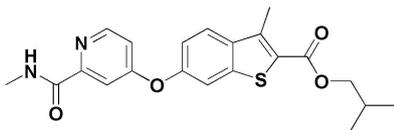
[0285] 단계 2. n-프로필 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b] 싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0286] n-프로필 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(50.0 mg, 0.200 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(18.3 mg, 24%).

[0287] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 384.9.

[0289] <실시예 9> 이소부틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b] 싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0290]



[0291] 단계 1. 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시산의 제조

[0292] 에틸 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(500. mg, 2.12 mmol) 와 KOH(237.5 mg, 4.23 mmol)를 THF(5 mL)와 H_2O (5 mL)의 혼합 용액에 가한 뒤, 65°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 농축기로 절반 가량 농축시킨 후, 2.0 M HCl 수용액으로 pH=1이 될 때까지 가하였다. 얻어진 백색 침전물을 물과 Et_2O 로 세척하여 목적 화합물을 제조하였다(390.0 mg, 83%).

[0294] 단계 2. 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2- 카복시산의 제조

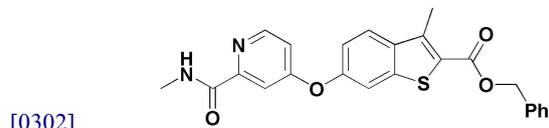
[0295] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(1.00 g, 4.80 mmol), 4-클로로-N-메틸피롤린아미드(815 mg, 4.80 mmol), Cs_2CO_3 (4.70 g, 14.4 mmol)를 DMSO(15 mL)에 가한 후 120°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 식힌 뒤, EtOAc (200 mL)와 H_2O (200 mL)로 풀히고 2.0 M HCl 수용액을 pH=4가 될 때까지 가하였다. 수용액 층을 EtOAc (100 mL X 3)로 추출한 후, 소금물(20 mL)로 세척하고 유기층을 MgSO_4 로 건조 시킨 뒤 감압 농축시켜 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9 : 1)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(869.6 mg, 56%).

[0297] 단계 3. 이소부틸 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0298] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(50.0 mg, 0.146 mmol)과 EDCI·HCl(33.5 mg, 0.175 mmol)를 CH₂Cl₂(5 mL)에 녹이고 0℃로 냉각시킨 후, DIPEA(37.7 mg, 0.292 mmol)를 가하고 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물에 이소부탄올(21.6 mg, 0.292 mmol)과 DMAP(5.4 mg, 0.044 mmol)를 차례로 가하고 25℃에서 30시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂(50 mL)과 H₂O(50 mL)로 묶힌 후, CH₂Cl₂(20 mL X 3)로 추출하고 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 뒤, 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hx = 1 : 6)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(6 mg, 10%).

[0299] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 398.9.

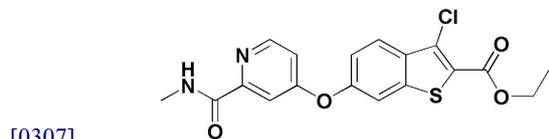
[0301] <실시예 10> 벤질 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b] 싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0303] 3-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카르복실산(50.0 mg, 0.146 mmol)를 출발물질로 하여 실시예 9의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(12 mg, 19%).

[0304] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 5H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 432.8

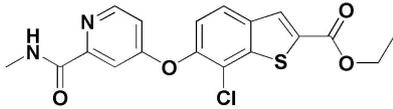
[0306] <실시예 11> 에틸 3-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0308] 3-클로로-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카르복실산(T. Higa et. al., J. Org. Chem. 1975, 40, 3037, 100. mg, 0.438 mmol), 4-클로로-N-메틸피롤린아미드(74.6 mg, 0.438 mmol) 및 Cs₂CO₃(428 mg, 1.314 mmol)를 DMSO(2 mL)에 가한 후, 85℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 식히고 CH₂Cl₂(50 mL)와 H₂O(50 mL)로 묶히고 5% i-PrOH의 CH₂Cl₂(20 mL x 3)으로 추출하고 유기층을 H₂O(10 mL)로 세척한 후 MgSO₄로 건조시킨 다음 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 3% H₂SO₄의 EtOH 용액(3 mL)에 가한 후 80℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 반응물을 상온으로 식힌 후 NaHCO₃로 중화시킨 다음 EtOAc(30 mL)와 H₂O(30 mL)로 묶힌 후, EtOAc(10 mL X 3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 농축시켜 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hx = 1 : 4)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(17 mg, 13%).

[0309] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 390.6.

[0311] <실시예 12> 에틸 7-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조



[0312]

[0313] 단계 1. 에틸 7-클로로-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0314] 에틸 6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(100. mg, 0.450 mmol)을 THF(2 mL)에 녹인 후 N-클로로숙신이미드(66.1 mg, 0.495 mmol)을 가한 후 30°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(50 mL)와 H₂O(50 mL)로 분한 후, EtOAc(20 mL X 3)로 추출한 뒤, 유기층을 MgSO₄로 건조 시키고 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hx = 1 : 5)로 정제하여 목적 화합물을(85.4 mg, 74%)을 제조하였다.

[0315] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M-H]⁻ = 254.8.

[0317] 단계 2. 7-클로로-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카르복실산의 제조

[0318] 에틸 7-클로로-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(150. mg, 0.584 mmol)를 출발물질로 하고 실시예 9의 단계 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(123 mg, 92%).

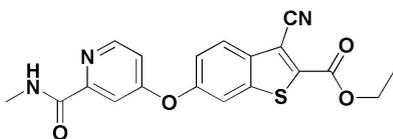
[0319] ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ 9.43 (br. s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.17 (br. s, 1H); LC/MS (ESI) [M-H]⁻ = 226.73.

[0321] 단계 3. 에틸 7-클로로-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜 -2-카복시레이트의 제조

[0322] 7-클로로-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카르복실산(33.0 mg, 0.145 mmol)을 출발물질로 하여 실시예 11과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(31.3 mg, 55%).

[0323] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 390.7.

[0325] <실시예 13> 에틸 3-시아노-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜 -2-카복시레이트의 제조



[0326]

[0327] 단계 1. 에틸 3-아미노-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

[0328] 에틸 3-아미노-6-메톡시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(251.3 mg, 1.00 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(175.7 mg, 74%).

[0329] ¹H NMR (300 MHz, Methanol-d₄) δ 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 237.5.

[0331] 단계 2. 에틸 3-아미노-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2- 카복시레이트의 제조

[0332] 에틸 3-아미노-6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(850 mg, 3.58 mmol)를 출발물질로 하여 상기 실시예 1의 단계 3과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(75.8 mg, 6%).

[0333] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.6,

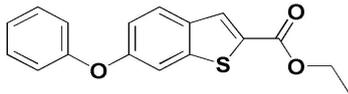
2.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 371.6.

[0335] 단계 3. 에틸 3-시아노-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2- 카복시레이트의 제조

[0336] 에틸 3-아미노-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)벤조[b]싸이오펜-2- 카복시레이트(52.6 mg, 0.142 mmol)를 EtOH(0.5 mL)에 가하여 0°C로 냉각시킨 다음, 48% HBF₄ 수용액(125 μL)과 t-부틸 니트라이트(132 g, 1.28 mmol)를 차례대로 가한 후 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 후, Et₂O(10 mL)를 가하여 얻어진 침전물을 Et₂O(30 mL)로 세척하여 다이아조늄 염을 얻었다. 얻어진 다이아조늄 염을 CH₃CN(1.0 mL)에 가하고, 혼합물을 0.5 mL의 CH₃CN에 가해진 CuCN(17.9 mg, 0.2 mmol)와 NaCN(9.8 mg, 0.2 mmol)을 CH₃CN(1.5 mL)에 점적하고 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 후, 반응물을 EtOAc(30 mL)과 H₂O(30 mL)로 묽히고 EtOAc(10 mL X 3)로 추출하여 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조 시키고 감압 농축시켜 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hx = 1 : 2)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(7.2 mg, 13%).

[0337] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.51 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 381.6.

[0339] <실시예 14> 에틸 6-페녹시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

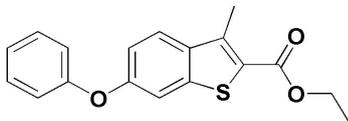


[0340]

[0341] 에틸 6-히드록시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(100. mg, 0.450 mmol), 페닐붕소산(82.3 mg, 0.675 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O(134.8 mg, 0.675 mmol)를 CH₂Cl₂(15 mL)에 가하고 피리딘(107 mg, 1.35 mmol)를 가한 후, 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 반응물에 NH₄Cl 포화 수용액(20 mL)을 가한 뒤 CH₂Cl₂(20 mL X 3)로 추출하여 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조 시킨 후, 감압 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc : Hx = 1 : 6)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(12.5 mg, 9%).

[0342] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.05 (m, 5H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 299.1.

[0344] <실시예 15> 에틸 3-메틸-6-페녹시벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트의 제조

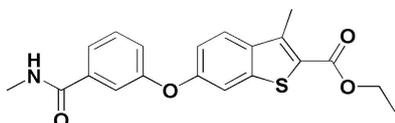


[0345]

[0346] 에틸 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(100. mg, 0.423 mmol)를 출발물질로 하여 실시예 14와 유사한 방법으로 목적 화합물을 제조하였다(72.5 mg, 52%).

[0347] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.20 - 7.03 (m, 4H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 313.0.

[0349] <실시예 16> 에틸 3-메틸-6-(3-(메틸카바모일)페녹시)벤조[b]싸이오펜-2- 카복시레이트의 제조

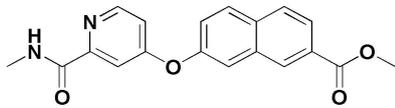


[0350]

[0351] 에틸 6-히드록시-3-메틸벤조[b]싸이오펜-2-카복시레이트(50.0 mg, 0.212 mmol), (3-(메틸카바모일)페닐)붕소산(45.5 mg, 0.254 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O(63.5 mg, 0.318 mmol), 피리딘(50.3 mg, 0.636 mmol)을 1,2-디클로로에탄(5.0 mL)에 차례로 가한 뒤 85℃에서 20시간 동안 환류시켰다. 반응물을 상온으로 식히고 EtOAc(30 mL)와 NH₄Cl의 포화 수용액(20 mL)로 문힌 후, 수용액층을 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하여 얻어진 유기층을 모아 MgSO₄로 건조 시킨 후 감압 농축하였다. 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/Hx = 1 : 2)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(16.7 mg, 21%).

[0352] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, J = 8.9, 0.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 370.2.

[0354] <실시예 17> 메틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조



[0355] 단계 1. 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토산의 제조

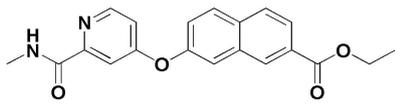
[0357] 7-히드록시-2-나프토산(615 mg, 3.27 mmol)을 출발물질로 이용하여 실시예 9의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(960. mg, 91%).

[0358] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 322.9.

[0360] 단계 2. 메틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

[0361] 상기 단계 1에서 제조한 화합물(50.0 mg, 0.155 mmol)을 MeOH(5 mL)에 녹이고 2 내지 3방울의 진한 황산을 가한 후, 75℃에서 12시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 상온으로 식히고 EtOAc(30 mL)와 H₂O(30 mL)로 문힌 뒤, NaHCO₃ 포화 수용액으로 pH=7이 되도록 중화시켰다. 수용액을 EtOAc(20 mL X 3)로 추출한 뒤 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조 시켜 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : Hx = 1 : 2)로 정제하여 목적 화합물을 제조하였다(38.1 mg, 73%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 336.6.

[0363] <실시예 18> 에틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

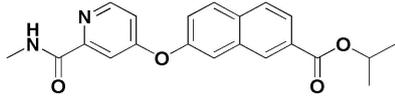


[0364] 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토산(50.0 mg, 0.155 mmol) 및 EtOH(5 mL)을 출발물질로 하여 실시예 17의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(34.7 mg, 64%).

[0366] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 350.9.

[0368] <실시예 19> 이소프로필 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

[0369]

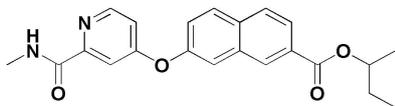


[0370] 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토산(50.0 mg, 0.155 mmol) 및 i-PrOH(5 mL)을 출발물질로 하여 실시예 17의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(27.0 mg, 48%).

[0371] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 5.6, 0.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 2.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364.7$.

[0373] <실시예 20> s-부틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

[0374]

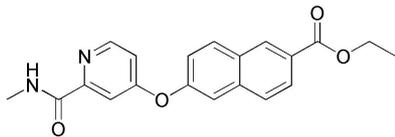


[0375] 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토산(50.0 mg, 0.155 mmol) 및 s-BuOH(5 mL)을 출발물질로 하여 실시예 17의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(23.2 mg, 40%).

[0376] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.42 (dd, $J = 5.6, 0.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 2.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.17 (h, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.7$.

[0378] <실시예 21> 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

[0379]



[0380] 단계 1. 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토산의 제조

[0381] 6-히드록시-2-나프토산(100. mg, 0.531 mmol)을 출발물질로 하여 실시예 9의 단계 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(138 mg, 81%).

[0382] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 5H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.6$.

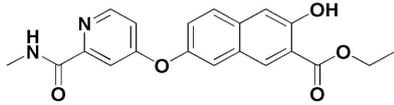
[0384] 단계 2. 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

[0385] 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토산을 출발물질로 하여 실시예 17의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(22.1 mg, 41%).

[0386] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350.7$.

[0388] <실시예 22> 에틸 3-히드록시-7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-2-나프토에이트의 제조

[0389]

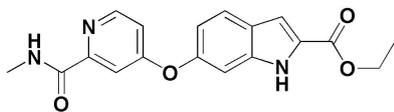


[0390] 3,7-디하이드록시-2-나프토산(204 mg, 1.00 mmol)을 출발물질로 하여 실시예 21과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(119 mg, 33%).

[0391] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.6$.

[0393] <실시예 23> 에틸 6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1H-인돌-2-카복시레이트의 제조

[0394]

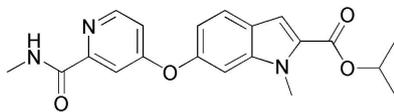


[0395] 에틸 6-히드록시-1H-인돌-2-카복시레이트(167 mg, 0.813 mmol)를 출발물질로 하여 실시예 9의 단계 2와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다(13.0 mg, 5%).

[0396] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.9$.

[0398] <실시예 24> 이소프로필 1-메틸-6-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)-1H-인돌-2-카복시레이트의 제조

[0399]

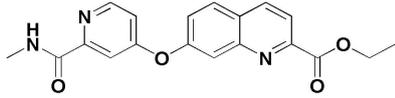


[0400] 6-히드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산(35.0 mg, 0.183 mmol), 4-클로로-N-메틸피롤리딘아미드(32.0 mg, 0.183 mmol) 및 Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol)를 DMSO(0.6 mL, 0.3 M)에 가하여 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(100 mL)와 H_2O (10 mL)로 묶힌 뒤, 수용액 층을 1.0 M HCl 수용액을 이용하여 pH=4로 조정 한 후, 10% EtOH의 EtOAc 용액으로 추출하고 H_2O (5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 시킨 뒤 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 DMF(0.4 mL)에 녹인 후, 반응물의 온도를 0°C로 낮추어 EDCI·HCl(46.4 mg, 0.242 mmol)를 가하고 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 이후 iPrOH(26.4 mg, 0.440 mmol)과 DMAP(2.7 mg, 0.022 mmol)를 가하고 상온으로 온도를 올려 16시간 동안 더 교반하였다. 반응물을 감압 농축 후, EtOAc(50 mL)와 H_2O (30 mL)를 사용하여 묶히고 수용액층을 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 뒤, 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여(EtOAc/Hx = 1 : 4) 목적 화합물을 제조하였다(5 mg, 9%).

[0401] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.17 (sep, J = 6.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367.6$.

[0403] <실시예 25> 에틸 7-((2-(메틸카바모일)피리딘-4-일)옥시)퀴놀린-2-카복시레이트의 제조

[0404]



[0405]

메틸 7-메톡시퀴놀린-2-카복시레이트(N. Sakai et. al., Org. Lett. 2012, 14, 836, 92.0 mg, 0.423 mmol) 및 KOH(47.5 mg, 0.846 mmol)를 THF(5 mL)에 가하고 65°C에서 12시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 상온으로 식힌 뒤, CH₂Cl₂(100 mL)와 H₂O(100 mL)로 묽히고 2.0 M HCl 수용액으로 pH=4가 될 때까지 가하였다. 수용액 층을 5% i-PrOH의 CH₂Cl₂ 용액(50 mL X 3)으로 추출한 뒤 H₂O(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 시킨 뒤 감압 농축시켜 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂(10 mL)에 가하고 온도를 0°C로 낮추어 1.0 M BBr₃의 CH₂Cl₂ 용액(1.1 mL)을 점적하고 30°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 후 5 mL의 H₂O를 점적하고 CH₂Cl₂(150 mL)와 H₂O(100 mL)로 묽힌 다음, 수용액 층을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 pH=4까지 중화시켰다. 수용액 층을 5% i-PrOH의 CH₂Cl₂ 용액(50 mL X 3)으로 추출하여 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조 시킨 뒤, 감압 농축하여 얻어진 혼합물을 출발물질로 하여 4-클로로-N-메틸피롤린아미드(86.2 mg, 0.508 mmol), Cs₂CO₃(413 mg, 1.269 mmol)와 함께 실시예 11의 방법으로 목적 화합물을 제조하였다(27.0 mg, 18%).

[0406]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (ESI) [M+H]⁺ = 352.6.

[0408]

상기 실시예 1 내지 실시예25 화합물을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0409]

실시예	구조식	실시예	구조식
1		14	
2		15	
3		16	
4		17	
5		18	
6		19	
7		20	

8		21	
9		22	
10		23	
11		24	
12		25	
13			

[0411] <실험예 1> 사이토팩틱 효과(CPE, Cytopathic Effect) 저해법을 이용한 항피코르나바이러스 약효 검색

[0412] 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.

[0413] 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 100%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.

[0414] 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	37 °C	3일	DME/2% FBS
---------	---	------	-------	----	------------

[0417] 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°C에서 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°C에서 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.

[0418] 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

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

[0419]

[0420] 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.

[0422] 또한, 항바이러스 효과는 하기 수학적 식 2를 통해 산출할 수 있다.

수학적 식 2

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

[0423]

[0424] 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.

[0426] <실험예 2> 멀티사이클 사이트펙틱 효과(CPE) 환원 분석법을 이용한 항 피코르나바이러스 약효 검색

[0427] 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.

[0428] 구체적으로, 96-웰 접시에 있는 용합을 위해 증식된 세포에 각 바이러스를 각 웰 접종량이 100 CCID₅₀(50%세포

배양 억제량)가 되도록 접종하였다. 37 °C에서 2시간 동안 흡착시킨 후 바이러스를 제거하고 계단 희석된 화합물들을 첨가하였다. 배양 세포는 유도되었으나 처리되지 않은 대조군 바이러스(VC)가 완전한 CPE로 측정될 때까지 37 °C에서 3일 동안 추가로 배양하였다. 그 후, 매개체를 제거하고 90 μl의 배양 세포 매개체와 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.

[0429] 항바이러스약효평가용 % CPE 값은 하기 수학적 식 3에 의해 산출하였다.

수학적 식 3

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

[0430]

[0432] 약물의 세포독성 측정용 %CPE 값은 하기 수학적 식 4에 의해 산출되었다.

수학적 식 4

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

[0433]

[0434] 상기 수학적 식 3 및 4에서,

[0435] OD(CC)는 바이러스에 유도되지 않고, 화합물 처리도 되지 않은 바탕용액 배양 세포의 OD이고,

[0436] OD(VC)는 바이러스에 유도되고 화합물 처리는 되지 않은 대조군 배양 세포의 OD이며,

[0437] OD(바이러스+화합물)은 농축된 화합물을 처리한 바이러스에 감염된 배양 세포의 OD이고,

[0438] OD(화합물)은 농축된 화합물만을 처리한 배양세포의 OD이며,

[0439] OD(Blank)는 배양액만 첨가된 웰의 OD이다.

[0440] 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.

표 3

[0441]

실시예	rhino tox CC ₅₀ (μ M)	pico tox CC ₅₀ (μ M)
1	100	100
2	18.7	100
3	47.6	100
4	44.1	100
5	37.3	46.54
6	9.9	100
7	17.6	100
8	27.7	37.21
9	68.4	100
10	17.00	18.00
11	46.2	45.52
12	100	100
13	100	100

14	100	100
15	95.2	38.51
16	3.9	21.38
17	64.5	38.76
18	26.2	41.8
19	9.6	8.36
20	11.0	8.90
21	36.0	29.46
22	100	16.95
23	42.0	48.99
24	8.2	7.33
25	64.5	100

[0443] 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 4

[0444]

실시예	HRV14 EC ₅₀ (μ M)	HRV21 EC ₅₀ (μ M)	HRV71 EC ₅₀ (μ M)	Cox B1 EC ₅₀ (μ M)	Cox B3 EC ₅₀ (μ M)	PV 3 EC ₅₀ (μ M)
1	54.4	1.2	0.059	>100	>100	77.6
2	1.6	0.33	0.46	>100	>100	0.087
3	11.2	0.28	1.4	>100	>100	2.42
4	>44.1	>44.1	18.1	>100	>100	68.93
5	1.6	1.6	0.12	>46.54	>46.54	2.58
6	2.3	1.2	2.3	>100	>100	0.096
7	0.053	0.08	0.016	5.23	>100	0.046
8	8.9	0.37	0.34	>37.21	>37.21	0.60
9	4	0.61	0.38	11.56	>100	2.26
10	>17	2.9	>17	>18.00	>18.00	0.074
11	12.1	1.7	>46.2	>45.52	>45.52	>45.52
12	11.5	3.3	1	>100	>100	>100
13	87.7	18.5	25	>100	>100	63.20
14	62.9	64.6	4.3	>100	>100	81.08
15	>95.2	4.0	9.0	>38.51	>38.51	>38.5
16	>3.9	0.11	>3.9	>21.38	>21.38	0.31
17	12.9	12.5	12.2	>38.76	>38.76	0.19
18	1.7	1.2	0.06	3.27	>41.8	0.0051
19	2.1	2.5	0.31	2.84	>8.36	0.0034
20	>11	1.7	0.078	>8.90	>8.90	0.077
21	11.0	0.11	0.048	15.28	>29.46	0.074
22	>100	1.3	1.3	>16.95	>16.95	0.91
23	>42	16.0	8.0	>48.99	>48.99	4.06
24	1.1	0.078	0.015	>7.33	>7.33	0.27
25	>100	>100	13.0	>100	>100	0.38

[0446] 상기 표 3에 나타난 바와 같이,

[0447] 본 발명에 따른 실시예 1 내지 25의 화합물은 피코르나바이러스군에 속하는 폴리오바이러스 3(PV3) 및 라이노바이러스(HRV14, HRV21 및 HRV71)에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타냈으며, 우수한 실시예 화합물은 10 μ M 이하의 매우 낮은 농도의 EC₅₀값에서도 우수하게 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있었다.

[0449] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물들은 피코르나바이러스군에 속하는 폴리오바이러스 및 라이노바이러스에 대하여 우수한 항바이러스 활성을 나타내므로, 호흡기계질환, 심장순환기계질환, 신경계질환 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0450] 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, 친식, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐렴, 축농증, 중이염, 일반 감기, 급성 호흡기 감염증, 하기도 호흡기 감염증, 부비강염, 낭성 섬유종, 기관지염, 수포병, A형 간염, 췌장염, 유행성 근육통, 구제역 등이 있다.

[0452] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0453] <1-1> 산제의 제조

[0454] 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물 2 g
 [0455] 유당 1 g

[0456] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0458] <1-2> 정제의 제조

[0459] 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물 100 mg
 [0460] 옥수수전분 100 mg
 [0461] 유 당 100 mg
 [0462] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0463] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0465] <1-3> 캡슐제의 제조

[0466] 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물 100 mg
 [0467] 옥수수전분 100 mg
 [0468] 유 당 100 mg
 [0469] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0470] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0472] <1-4> 주사액제의 제조

[0473] 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물 10 µg/ml
 [0474] 묽은 염산 BP pH 3.5로 될 때까지
 [0475] 주사용 염화나트륨 BP 최대 1 ml

[0476] 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 °C에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.