



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월12일

(11) 등록번호 10-1568799

(24) 등록일자 2015년11월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07F 9/40* (2006.01) *A61K 31/662* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01) *C07F 9/60* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7017809
- (22) 출원일자(국제) 2008년01월24일  
 심사청구일자 2013년01월24일
- (85) 번역문제출일자 2009년08월26일
- (65) 공개번호 10-2009-0108102
- (43) 공개일자 2009년10월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2008/000172
- (87) 국제공개번호 WO 2008/089581  
 국제공개일자 2008년07월31일
- (30) 우선권주장  
 60/897,700 2007년01월26일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 W02006055525 A2

- (73) 특허권자  
**카네크 파마 인코포레이티드**  
 캐나다 퀘벡 제이4비 6에스5 보헤르빌 에티안느-  
 마르상 900
- (72) 발명자  
**콜루치 존**  
 캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드  
 트랜스-캐나다 하이웨이 16711  
**윌슨 마리-플레르**  
 캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드  
 트랜스-캐나다 하이웨이 16711  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 14 항

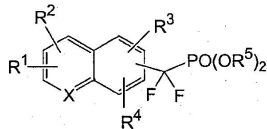
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **융합된 방향족 PTP-1B 억제제**

**(57) 요약**

본 발명은 PTP-1B 효소의 억제제인, 화학식 I의 화합물의 신규한 부류를 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 기재된 화합물(화학식 I)을 포함하는 약제학적 조성물 및 당뇨병을 포함한 PTP-1B 매개된 질환의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

화학식 I



(72) 발명자

**한 용신**

캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드 트랜스  
-캐나다 하이웨이 16711

**뒤프렌느 플로드**

캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드 트랜스  
-캐나다 하이웨이 16711

**벨레 미셸**

캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드 트랜스  
-캐나다 하이웨이 16711

**라우 척 케이.**

캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드 트랜스  
-캐나다 하이웨이 16711

**베일리 크리스토퍼**

캐나다 퀘벡 에이치9에이치 3엘1 커클랜드 트랜스  
-캐나다 하이웨이 16711

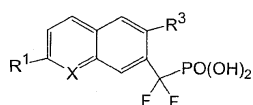
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ia



위의 화학식 Ia에서,

X는 CH이고,

R<sup>1</sup>은 (a) 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않고 -CN으로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-3</sub>알킬, (b) -C(=O)H, (c) -C(=O)C<sub>1-3</sub>알킬 및 (d) -CH=CH-페닐(여기서, 페닐은 C(=O)OH로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

R<sup>3</sup>은 Br이다.

청구항 2

하기 화합물로부터 선택된, 제1항에 정의된 화학식 Ia의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

실시예	구조	실시예	구조
2		3	
4		5	
6			

청구항 3

제1항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

(1) 제1항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염;

(2) (a) PPAR 감마 효능제 및 부분 효능제;

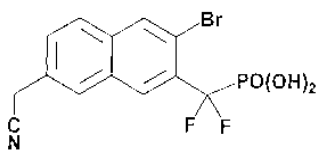
(b) 비구아니드;

- (c) GPR40 효능제;
- (d) 디펩티딜 펩티다제 IV(DP-IV) 억제제;
- (e) 인슐린 또는 인슐린 유사체;
- (f) 설폰닐우레아;
- (g)  $\alpha$ -글루코시다제 억제제;
- (h) (i) HMG-CoA 리덕타제 억제제, (ii) 담즙산 결합제(bile acid sequestrant), (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) PPAR  $\alpha$  효능제, (v) 콜레스테롤 흡수 억제제, (vi) 아실 CoA: 콜레스테롤 아실트랜스페라제(ACAT) 억제제, (vii) CETP 억제제 및 (viii) 폐놀계 항산화제로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 환자의 지질 프로파일을 개선시키는 제제;

- (i) PPAR  $\alpha/\gamma$  이중 효능제;
  - (j) PPAR  $\delta$  효능제;
  - (k) 항비만 화합물;
  - (l) 회장 담즙산 수송체 억제제;
  - (m) 소염제;
  - (n) 글루카곤 수용체 길항제;
  - (o) GLP-1;
  - (p) GIP-1;
  - (q) GLP-1 동족체 및
  - (r) HSD-1 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물; 및
- (3) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 하기 화학식



을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 7**

제6항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 8**

제6항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 9**

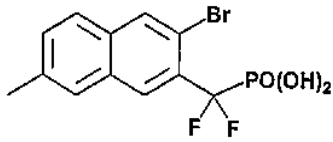
삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식



을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

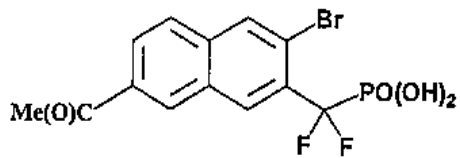
제11항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식



을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

**청구항 21**

삭제

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 PTP-1B의 억제제이고 2형 당뇨병 및 기타 PTP-1B 매개된 질환의 치료에 유리할 수 있는, 포스폰산 유도체의 신규한 부류에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 단백질 티로신 포스파타제는 다양한 조절 과정과 관련된 기질을 탈인산화하는 막이동 또는 세포내 효소의 큰 패밀리이다[참조: Fischer et al., 1991, Science 253:401-406]. 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B)는 다양한 사람 조직에 풍부한 양으로 존재하는 약 50kd의 세포내 단백질이다[참조: Charbonneau et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5252-5256; Goldstein, 1993, Receptor 3:1-15].

[0003] 다수의 단백질은 PTP-1B의 기질이다. 하나의 중요한 기질은 인슐린 수용체이다. 인슐린의 이의 수용체에 대한 결합은 키나제 촉매 도메인에서의 수용체, 특히 그 중에서도 티로신 1146, 1150 및 1151의 자가인산화를 야기한다[참조: White & Kahn, 1994, J. Biol. Chem. 269:1-4]. 이는 인슐린 수용체 티로신 키나제의 활성화를 야기하고, 이는, 인슐린의 다양한 생물학적 효과를 매개하는 인슐린 신호 사건, 추가로 다운스트림을 증식시키는 다양한 인슐린 수용체 기질(IRS) 단백질을 인산화시킨다.

[0004] 문헌[참조: Kennedy et al., 1999, Science 283: 1544-1548]에서 단백질 티로신 포스파타제 PTP-1B가 인슐린 신호 경로의 음성 조절인자임을 보이고, 당해 효소의 억제제가 2형 당뇨병의 치료에 유리할 수 있음이 제안되었다. PTP-1B 결핍 마우스는 당뇨병 및 비만 둘 다에 내성이 있다.

[0005] 2형 당뇨병 및 관련 질환을 치료하기 위한 PTP-1B 억제제의 용도에 대한 추가의 지지는, 2형 당뇨병의 동물 모델에서 PTP-1B에 특이적인 안티센스 올리고뉴클레오티드의 사용에 의해 제공되었다. 동물 모델에서 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 PTP-1B의 억제는 혈당 및 인슐린 수치의 정상화를 야기하였다[참조: Zinker et al., 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99: 11357]

[0006] 따라서, PTP-1B를 억제하는 화합물은 이의 치료가 필요한 환자에서 2형 당뇨병을 치료하고/거나 조절하고 포도당 내성을 개선시키는데 유용한 것으로 예상된다. 또한, PTP-1B의 억제제는 당뇨병 전 환자에서 당뇨병의 개시를 지연시키고 당뇨병 전 환자의 당뇨병의 발달을 예방하는데 유용한 것으로 예상된다. 또한, PTP-1B 억제제는 비만 및 이상지질혈증을 치료하는데 유용성을 가져야 한다. PTP-1B를 억제하여 당뇨병을 치료하기 위한 사람 약물은 지금까지 성공적으로 개발되지 않았다. PTP-1B를 억제하는 신규한 화학적 화합물이 필요하다.

[0007] PTP-1B의 과발현 및 상승된 수치는 만성 골수성 백혈병(CML), 유방암, 난소암 및 전립선암을 포함한 여러 캔سر 라인(cancer line)에서 관찰되었고, 이들 및 기타 암 세포에서 키나제 활성을 조절하는 PTP-1B의 조절 역할이 제안되었다[참조: 예를 들면, Liu, et al., J Biol. Chem., 1996, 271:31290-31295; Kenneth et al., Mol Cell Biol, 1998, 18:2965-2975; Weiner et al., J Natl. Cancer Inst., 1996, 86: 372-378]. 따라서, PTP-1B 활성의 억제는 이들 및 기타 암을 치료하거나 예방하기 위한 중요한 표적을 구성할 수 있다. 따라서, PTP-1B 억제제는 암의 치료 또는 예방에 유용할 수 있고, 암이 발달한 경우, 암의 진행을 늦추는데 유용할 수 있다.

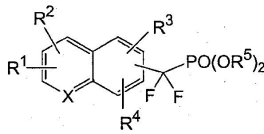
[0008] 연구는 또한 PTP-1B 억제제가 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있음을 제안한다.

[0009] [발명의 요약]

[0010] 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 프로드럭을 포함하는 화학식 I의 화합물은, 당뇨병 및 관련 의학적 상

태의 치료에 유용할 수 있고 또한 PTP-1B 매개된 질환 또는 상태의 치료에 유용할 수 있는 PTP-1B 억제제이다.

**화학식 I**



[0011] 위의 화학식 I에서,

[0012] X는 CH 및 N으로부터 선택되고,

[0013] R<sup>1</sup>은 (a) -OH, 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -OC<sub>1-3</sub>알킬, -SO<sub>x</sub>C<sub>1-3</sub>알킬 및 -CN으로부터 선택된 1개의 그룹으로 임의로 치환되며, 또한 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬, (b) -C(=O)H, (c) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -C(=O)C<sub>1-3</sub>알킬, (d) -CN, (e) -HC=NOH, (f) -(CH<sub>3</sub>)C=NOH, (g) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -HC=NOC<sub>1-3</sub>알킬, (h) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -(CH<sub>3</sub>)C=NOC<sub>1-3</sub>알킬, (i) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -C(=O)OC<sub>1-3</sub>알킬, (j) -C(=O)NHR<sup>6</sup>, (k) -CH=CH-페닐(여기서, -CH=CH-는 할로겐, 및 1 내지 3개의 F로 임의로 치환된 C<sub>1-2</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다), (l) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-페닐(여기서, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-는 할로겐, 및 1 내지 3개의 F로 임의로 치환된 C<sub>1-2</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다), (m) 페닐, (n) -HET-페닐(여기서, HET는 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 헤테로방향족 환이다), (o) -C≡C-페닐 및 (p) -CH<sub>2</sub>-페닐(여기서, -CH<sub>2</sub>-페닐의 -CH<sub>2</sub>- 그룹은 할로겐, 및 1 내지 3개의 F로 임의로 치환된 C<sub>1-2</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 여기서, 모든 경우에서 페닐 및 HET는 (i) 할로겐, (ii) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -C(=O)OC<sub>1-3</sub>알킬, (iii) -C(=O)OH, (iv) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬, (v) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -OC<sub>1-3</sub>알킬, (vi) -SO<sub>x</sub>Me 및 (vii) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

[0014] R<sup>6</sup>은 H, 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬, 페닐, 및 -CH<sub>2</sub>-페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 여기서, 상기 두 경우 모두에서 페닐은 (i) 할로겐, (ii) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -C(=O)OC<sub>1-3</sub>알킬, (iii) -C(=O)OH, (iv) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬 및 (v) 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 -OC<sub>1-3</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고,

[0015] R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로겐, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>으로부터 선택되고,

[0016] R<sup>3</sup>은 할로겐이고, 여기서 상기 할로겐은 -CF<sub>2</sub>PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub> 그룹에 대해 오르토 위치에서 화학식 I의 융합된 방향족 환에 결합되고,

[0017] 각각의 R<sup>5</sup> 그룹은 H, 및 1 내지 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0018] x는 0, 1 또는 2이다.

[0019] 화학식 I의 화합물을 사용하여 당뇨병, 비만 및 기타 질환 및 상태를 치료하고 조절하는 방법이 본원에 기재된다. 약제학적 조성물 및 병용 치료가 또한 본원에 기재된다.

[0020] 본원에 기재된 화합물은 신규한 부류의 PTP-1B 억제제이다. 화합물들 중 한 가지 화합물(실시에 7B)의 구조와 이름이 하기에 열거된 2개의 문헌에 PTP-1B 억제제로서 기재되어 있다. 상기 화합물의 합성은 이들 문헌에 기재되어 있지 않다: (1) Montalibet et al., Biochemical Pharmacology, 2004, 68:1807-1814, (2) Montalibet et al., Journal of Biological Chemistry, 2006, 281, No. 8:5258-5266.

**발명의 상세한 설명**

- [0022] 화학식 I의 화합물은 하기에 요약된 바와 같이 다양한 양태를 갖는다:
- [0023] 본 발명은 기재된 화합물을 포함하고, 또한 (가능한 경우) 화합물의 개별적인 디아스테레오머, 에난티오머 및 에피머, 라세미체 혼합물을 포함하는 이의 디아스테레오머 및/또는 에난티오머들의 혼합물을 포함한다. 본원에 기재된 특정한 입체화학이 바람직함에도 불구하고, 디아스테레오머, 에난티오머, 에피머 및 이들의 혼합물을 포함하는 다른 입체이성체가 또한 PTP-1B 매개된 질환의 치료에 유용할 수 있다. 불활성 또는 활성이 적은 디아스테레오머 및 에난티오머는 수용체 및 활성화 기체에 관련된 과학 연구에 유용하다.
- [0024] 또한, 본 발명은 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 및 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 화합물은 인슐린 내성, 2형 당뇨병, 및 2형 당뇨병 및 인슐린 내성과 관련된 이상 지질혈증을 치료하는데 특히 유용하다. 또한, 화합물은 비만 치료에 유용하다. 이들은 또한 특정 종류의 암을 치료하고 환자에서 이미 발달된 암의 진행을 늦추는데 유용하다. 이들은 또한 신경퇴행성 질환의 진행을 치료하거나 예방하거나 늦추는데 유용하다.
- [0025] 본원에 기재된 화합물은 화합물(들) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염(a) 및 약제학적으로 허용되는 담체(b)를 포함하는 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 상기 화합물은 하나 이상의 기타 활성 약제학적 성분을 포함하는 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 또한, 상기 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 유일한 활성 성분인 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다.
- [0026] 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 사람 또는 기타 포유동물 환자의 2형 당뇨병의 치료용 약제의 제조에서 사용될 수 있다.
- [0027] 2형 당뇨병의 치료 방법은, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 치료가 필요한 환자에게 치료학적 유효량으로 투여함을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 기타 의학적 용도는 하기에 기재된다.
- [0028] 약칭
- [0029] 유기 화학, 의약 화학, 약리학 및 의학 분야에서 통상적으로 사용되고 이들 분야에서 개업의에게 잘 알려진 약칭 및 용어를 본원에서 사용한다. 대표적인 약칭 및 정의는 하기에 제공된다.
- [0030] Ac는 아세틸[CH<sub>3</sub>C(O)-]이고, Ac<sub>2</sub>O는 무수 아세트산이고, 9-BBN는 9-보라비사이클로[3.3.1]노난이고, Bn은 벤질이고, BOC는 3급 부틸옥시카보닐이고, DIAD는 디이소프로필아조디카복실레이트이고, DIBAL은 디이소부틸알루미늄 수화물이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고, DMSO는 디메틸 설펍사이드이고, EDAC(또는 EDC)는 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카보디이미드 HCl이고, Et<sub>3</sub>N은 트리에틸아민이고, Et는 에틸이고, EtOAc는 에틸 아세테이트이고, EtOH는 에탄올이고, 3-F-Ph는 3-플루오로페닐이고, HCl은 염산이고, HOBT는 1-하이드록시벤조트리아졸이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, LCMS는 질량 스펙트럼 검출기가 있는 HPLC이고, LG는 이탈 그룹이고, M은 물이고, mmol은 밀리몰이고, Me은 메틸이고, MeOH는 메탄올이고, MsCl은 메탄설포닐 클로라이드이고, N은 노말이고, NaHMDS는 나트륨 헥사메틸디실리아지드이고, NaOAc는 나트륨 아세테이트이고, NaOtBu는 나트륨 3급-부톡사이드이고, NMO는 N-메틸모르폴린 N 옥사이드이고, NMP는 N 메틸 피롤리딘논이고, Pd(dba)<sub>2</sub>는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐이고, PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>는 디클로로비스-(트리페닐포스펜)팔라듐이고, PG는 불특정 보호 그룹이고, Ph는 페닐이고, PhMe는 톨루엔이고, PPh<sub>3</sub>은 트리페닐포스핀이고, PMB는 파라-메톡시벤질이고, RT는 실온이고, TBAF는 테트라부틸 암모늄 플루오라이드이고, TBS는 3급-부틸디메틸실릴이고, tBu는 3급-부틸이고, Tf는 트리플레이트이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라하이드로퓨란이고, TLC는 박막 크로마토그래피이고, TMS는 트리메틸실릴이고, TPAP는 테트라프로필암모늄 페루테네이트이다.
- [0031] 정의



- [0032] "Ac"는  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ -인 아세틸이다.
- [0033] "알킬"은 탄소 수가 달리 정의되지 않는 한, 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있는 포화 탄소 쇄를 의미한다. 또한, 접두사 "알크"를 갖는 다른 그룹, 예를 들면, 알콕시 및 알카노일은 탄소 수가 달리 정의되지 않는 한, 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있는 포화 탄소 쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 등을 포함한다.
- [0034] "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알케닐의 예는 비닐, 알릴, 이소프로페닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐 등을 포함한다.
- [0035] "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 조합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알키닐의 예는 에티닐, 프로파르길, 3-메틸-1-펜티닐, 2-헵티닐 등을 포함한다.
- [0036] "사이클로알킬"은 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 포화 카보사이클릭 환을 의미한다. 당해 용어는 또한 아릴 그룹에 융합된 카보사이클릭 환을 기재하는데 사용될 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 사이클로알케닐 환은 환 내에서 이중 결합을 포함한다.
- [0037] "아릴"은 카보사이클릭 방향족 구조를 나타내는데 통상적으로 사용된다. 가장 통상적인 아릴 그룹은 페닐 및 나프틸이다. 페닐은 일반적으로 가장 바람직한 아릴 그룹이다.
- [0038] "헤테로사이클"은 N, S 및 O로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 환 또는 환 시스템을 의미하고, 여기서 헤테로원자의 수, 환 크기 및 불포화 정도는 (존재하는 경우) 본원에 정의된다. 헤테로사이클의 예는 테트라하이드로푸란, 피페라진, 피페리딘 및 모르폴린을 포함한다.
- [0039] "헤테로아릴"은 본원에서 보다 특정하게 정의되는 바와 같이, N, O 및 S(SO 및 SO<sub>2</sub> 포함)로부터 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 환을 의미한다. 헤테로아릴의 예는 피롤릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라닐, 트리아지닐, 티에닐, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티아페닐(S-옥사이드 및 디옥사이드 포함), 푸로(2,3-b)피리딜, 퀴놀릴, 인돌릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 디벤조푸라닐 등을 포함한다.
- [0040] "할로겐"은 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [0041] "Me"는 메틸이다.
- [0042] 본원에서 "약제학적으로 허용되는"은, 정상적인 의학적 판단을 사용하고 모든 적절한 정부 규제에 따라 사람 또는 동물에 대한 투여에 안전하고 적합한 화합물, 물질, 조성물, 염 및/또는 투여형을 나타내는데 사용된다.
- [0043] 약제학적 조성물에서 "조성물"은 활성 성분(들) 및 담체를 만드는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 임의의 2종 이상의 성분의 배합, 착물화 및 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 헤리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 임의의 생성물을 포함함을 의도한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포함한다.
- [0044] 치환체 "테트라졸"은 2H-테트라졸-5-일 치환체 그룹 및 이의 토오토머를 의미한다.
- [0045] 광학 이성체 - 디아스테레오머 - 기하학적 이성체 - 토오토머
- [0046] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체, 라세미체 혼합물, 단일 에난티오머, 개별적인 디아스테레오머, 및 디아스테레오머 및/또는 에난티오머들의 혼합물로서 발생할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 이러한 이성체 형태를 포함함을 의미한다. 특히, 본 발명의 화합물은 3개 이상의 비대칭 중심을 갖는다. 추가의 비대칭 중심은 분자 상의 다양한 치환체의 성질에 따라 존재할 수 있다. 혼합물 및 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서의 모든 가능한 광학 이성체, 입체이성체 및 디아스테레오머는 본 발명의 범위 내에 포함됨이 의도된다(즉, 순수한 화합물로서 또는 혼합물 중의 비대칭 중심의 모든 가능한 조합들).

- [0047] 본원에 기재된 화합물의 일부는 올레핀 이중 결합을 함유할 수 있고, 달리 기재되지 않는 한, E 및 Z 기하학적 이성체 둘 다를 포함함을 의미한다.
- [0048] 본원에 기재된 화합물의 일부는, 토오토머로서 기재되는, 수소의 상이한 결합점을 가지며 존재할 수 있다. 예는 케토-에놀 토오토머로서 알려진 케톤 및 이의 에놀 형태이다. 개별적인 토오토머 뿐만 아니라 이들의 혼합물이 화학식 I의 화합물에 포함된다.
- [0049] 하나 이상의 비대칭 중심을 갖는 화학식 I의 화합물은 당해 분야에 잘 알려진 방법으로 디아스테레오머, 에난티오머 등으로 분리될 수 있다.
- [0050] 또는, 에난티오머 및 키랄 중심을 갖는 기타 화합물은 광학적으로 순수한 출발 물질 및/또는 공지된 배열의 시약을 사용하여 입체특이적 합성으로 합성될 수 있다.
- [0051] 연
- [0052] "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 고체 형태의 염은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있고, 또한 수화물 형태로도 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생한 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라라민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등의 염을 포함한다.
- [0053] 본 발명의 화합물이 염기성인 경우 또는 이의 구조에 염기성 치환체 그룹을 갖는 경우, 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루탐산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 하이드로브롬산, 염산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 특히 바람직하다.
- [0054] 본원에서 사용된 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 포함함이 이해될 것이다.
- [0055] 대사산물 - 프로드럭
- [0056] 본 발명은 치료학적으로 활성인 대사산물을 포함하고, 여기서 대사산물 그 자체는 청구의 범위 내에 속한다. 또한, 본 발명은 환자에게 투여됨으로써 또는 환자에게 투여된 후에 청구된 화합물로 전환되는 화합물인 프로드럭을 포함한다. 본 명세서에서 청구된 화학적 구조는 일부 경우에 그 자체로 프로드럭이다.
- [0057] 효용
- [0058] 본원에 특정하게 예시된 화합물은 시험관내 검정에 의해 보여지는 바와 같이 PTP-1B 효소를 억제하는데 우수한 효능을 나타낸다. 화합물은 일반적으로 검정 부분에 기재된 효소 검정에서 2 $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 갖고, 바람직하게는 1 $\mu$ M 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다.
- [0059] PTP-1B 억제제는 인슐린-감응성을 개선하고, 이러한 치료가 필요하거나 이러한 치료로부터 이득을 얻을 수 있는 사람을 포함한 모든 포유동물의 당뇨병 예방 또는 치료; 인슐린-내성이 있는 경우, 포도당 내성 및 인슐린-감응성의 개선; 및 비만 치료에 유용할 수 있다. 화합물은 보다 일반적으로 2형 당뇨병(비인슐린 의존 당뇨병 또는 NIDDM)의 치료에 유용하다. 화합물은 또한 트리글리세리드 및 지질의 유리한 감소를 유발할 수 있다.
- [0060] 또한, PTP-1B를 억제하는 화합물은 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증(낮은 HDL 수치를 유리하게 증

가시킴을 포함한다), 아테롬성 동맥 경화증, 혈관 재협착, 췌장염, 지방세포 종양, 지방육종과 같은 지방세포 암종, 이상지질혈증, 염증성 장 질환, 일반적인 염증 및 인슐린 내성이 구성요소인 기타 장애를 수반하는 다수의 상태를 포함한 2형 당뇨병의 치료, 예방 또는 조절에 유용할 수 있다.

[0061] 상기 화합물은 당뇨병 환자 및 내당능장애를 갖고/거나 전-당뇨병 상태인 비당뇨병 환자에서 포도당 및 지질을 저하시키는데 효과가 있는 것으로 예상된다. 상기 화합물은 당뇨병 또는 전-당뇨병 환자에서 자주 발생하는 고인슐린혈증을, 이들 환자에서 종종 발생하는 혈청 포도당 수치의 변동을 조절함으로써 완화시킬 수 있다. 또한, 상기 화합물은 인슐린 내성의 치료 또는 감소에 효과적일 수 있다. 상기 화합물은 임신성 당뇨병의 치료 또는 예방에 효과적일 수 있다.

[0062] 본원에 기재된 화합물, 조성물 및 약제는 대사 증후군과 관련된 부작용 후유증의 위험을 감소시키는데 효과적일 수 있으며, 아테롬성 동맥 경화증의 발달의 감소, 아테롬성 동맥 경화증의 개시의 지연 및/또는 아테롬성 동맥 경화증의 후유증의 위험의 감소에 효과적일 수 있다. 아테롬성 동맥 경화증의 후유증은 협심증, 파행증, 심장마비, 뇌졸중 등을 포함한다.

[0063] 조절하에 고혈당증을 유지함으로써, 상기 화합물은 또한 혈관 재협착 및 당뇨병성 망막증의 지연 또는 예방에 효과적일 수 있다.

[0064] 본 발명의 화합물은 또한  $\beta$ -세포 기능을 개선시키거나 복구하는데 유용할 수 있고, 따라서 1형 당뇨병의 치료 또는 인슐린 요법의 필요성으로부터 2형 당뇨병 환자를 지연시키거나 예방하는데 유용할 수 있다.

[0065] PTP-1B의 과발현 및 상승된 수치는 만성 골수성 백혈병(CML), 유방암, 난소암 및 및 전립선암을 포함한 여러 캔서 라인에서 관찰되었고, 이들 및 기타 암 세포에서 키나제 활성을 조절시의 PTP-1B에 대한 조절 역할이 제안되었다. 따라서, PTP-1B 활성의 억제제는 이들 및 기타 암의 치료 또는 예방의 중요한 표적을 구성할 수 있다. 따라서 당해 화합물은 암, 예를 들면, 전립선암, 유방암, 난소암, 다발성 골수증, 백혈병, 흑색종, 임파종, 신장암 및 방광암을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

[0066] 당해 화합물은 또한 신경퇴행성 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0067] 당해 화합물은 일반적으로 (1) 2형 당뇨병(비인슐린 의존 당뇨병 또는 NIDDM로도 알려져 있다), (2) 고혈당증, (3) 내당능장애, (4) 인슐린 내성, (5) 비만, (6) 지질 장애, (7) 혼합형 또는 당뇨병성 이상지질혈증, (8) 고지혈증, (9) 고중성지방혈증, (10) 고콜레스테롤혈증, (11) 낮은 HDL 콜레스테롤, (12) 높은 LDL 콜레스테롤, (13) 고 apo B 지단백혈증, (14) 아테롬성 동맥 경화증 및 이의 후유증, (14) 혈관 재협착, (15) 복부 비만, (16) 망막증, (17) 대사 증후군, (18) 고혈압, (19) 인슐린 내성, (19) 암 및 (20) 신경퇴행성 질환 중 하나 이상의 질환을 치료하는데 효과가 있다.

[0068] 본 발명의 한 측면은 이러한 치료가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 혼합형 또는 당뇨병성 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 낮은 HDL 수치, 높은 LDL 수치, 고지혈증 및/또는 고중성지방혈증의 치료 및 조절 방법을 제공한다. 당해 화합물은 단독으로 사용되거나, 유리하게는 콜레스테롤 생합성 억제제, 특히 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예를 들면, 로바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 리바스타틴 또는 이타바스타틴과 함께 투여될 수 있다. 당해 화합물은 또한 유리하게는 기타 지질 저하 약물, 예를 들면, 콜레스테롤 흡수 억제제(예를 들면, 스타놀 에스테르, 스테롤 글리코시드, 예를 들면, 티퀘시드 및 아제티디논, 예를 들면, 에제티미브), ACAT 억제제(예를 들면, 아바시미브), CETP 억제제(예를 들면, 토르세트라피브 및 공개된 특허 제WO 2005/100298호, 제WO 2006/014413호 및 제WO 2006/014357호에 기재된 것들), 니아신 및 니아신 수용체 효능제, 담즙산 결합제(bile acid sequestrant), 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스포트 억제제 및 담즙산 재흡수 억제제와 병용물로서 사용될 수 있다. 이들 병용 치료는 고콜레스테롤혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 높은 LDL 및 낮은 HDL을 포함하는, 하나 이상의 관련된 상태의 치료 또는 조절에 효과적일 수 있다.

[0069] 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 치료가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 화합물을 투여함으로써 상기 열거된 질환 중 하나 이상을 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 열거된 질환 중 하나 이상을 치료하는 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0070] 투여 및 용량 범위

- [0071] 임의의 적합한 투여의 방식은 본 발명의 화합물의 유효량을 포유동물, 특히 사람에게 제공하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 경구, 직장, 국소, 비경구, 눈, 폐, 코 등이 사용될 수 있다. 투여형은 정제, 트로키제, 분산제, 현탁제, 용액제, 캡슐제, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는 화학식 I의 화합물은 경구적으로 투여된다.
- [0072] 사용된 활성 성분의 유효 투여량은 사용된 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 상태 및 치료되는 상태의 중등도에 따라 다양할 수 있다. 이러한 투여량은 당해 분야의 숙련자에게 용이하게 확인될 수 있다.
- [0073] 화학식 I의 화합물이 지시된 당뇨병 및/또는 고혈당증 또는 고중성지방혈증 또는 기타 질환을 치료 또는 조절하는 경우, 일반적으로 만족스러운 결과는, 본 발명의 화합물을 동물 체중 1kg당 약 0.1 내지 약 100mg의 일일 투여량으로, 바람직하게는 단일 일일 용량으로 또는 1일 2 내지 6회의 분리된 용량으로, 또는 지속적인 방출 형태로 투여되는 경우에 수득된다. 대부분의 대형 포유동물에서 총 일일 투여량은 약 1.0 내지 약 1000mg이다. 70kg의 성인 사람의 경우 총 일일 투여량은 일반적으로 약 1 내지 약 500mg일 것이다. 특히 효능있는 화합물에서, 성인 사람의 투여량은 0.1mg 만큼 낮을 수 있다. 몇몇 경우, 일일 용량은 1g만큼 높을 수 있다. 투여량 계획은 당해 범위 내에서 또는 당해 범위 밖에서 조절되어 최적의 치료학적 반응을 제공할 수 있다.
- [0074] 경구 투여는 일반적으로 정제 또는 캡슐제를 사용하여 수행될 수 있다. 정제 및 캡슐제 내의 용량의 예는 0.1mg, 0.25mg, 0.5mg, 1mg, 2mg, 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg 및 750mg이다. 기타 경구 형태는 또한 동일하거나 유사한 투여량을 가질 수 있다. 이들 정제 및 캡슐제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 일반적으로 1일 1회 투여가 바람직하다.
- [0075] 약제학적 조성물
- [0076] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의로 기타 치료학적 성분을 포함한다. "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기 염기 또는 산을 포함한 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 약제학적 조성물은 또한, 전구 약물이 투여되는 경우, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함할 수 있다.
- [0077] 상기 조성물은 경구, 직장, 국소적, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내를 포함), 눈(안과용), 폐(코 또는 구강 흡입), 또는 코 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 주어진 임의의 경우에 가장 적합한 경로는 치료되는 상태의 특성 및 중증도 및 활성 성분의 특성에 따라 좌우될 것이다. 이는 통상적으로는 단위 투여형으로 존재할 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다.
- [0078] 실제 사용에서, 화학식 I의 화합물은 통상적인 약제학적 화합물 기술에 따라 약제학적 담체와 즉시 혼합하여 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들면, 경구 또는 비경구(정맥내 포함) 투여에 바람직한 제형의 형태에 따라 좌우되는 광범위하게 다양한 형태를 취한다. 경구 투여형으로서 조성물의 제조에서, 임의의 일반적인 약제학적 매질을 사용할 수 있고, 예를 들면, 현탁제, 엘리시제 및 용액제와 같은 경구 액체 제형의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 사용할 수 있거나, 산제, 경질 및 연질 캡슐제 및 정제와 같은 경구 고체 제형의 경우에는 담체, 예를 들면, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕괴제 등을 사용할 수 있으며, 고체 경구 제형이 액체 제형보다 바람직하다.
- [0079] 정제 및 캡슐제는, 이의 용이한 투여 때문에, 고체 약제학적 담체가 명백하게 사용되는 경우 가장 바람직한 경구 투여량 단위 형태이다. 경우에 따라, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 피복될 수 있다. 이러한 조성물 및 제형은 활성 성분 0.1% 이상을 함유해야 한다. 이들 조성물 중의 활성 화합물의 %는 당연히 다양할 수 있고, 통상적으로는 중량 단위로 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료학적으로 유용한 조성물 중의 활성 성분의 양은 유효 투여량이 수득되는 양이다. 또한, 활성 화합물은, 예를 들면, 액체 드롭제 또는 스프레이로 코 내로 투여될 수 있다.
- [0080] 정제, 필제, 캡슐제 등은 또한 결합제, 예를 들면, 고무 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면, 디칼슘 포스페이트; 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예를 들면, 슈크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 투여량 단위 형이 캡슐제인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에, 액체 담체, 예를 들면, 지방 오일을 함유할 수 있다.

- [0081] 몇몇 예에서, 투여되는 화합물 또는 염의 용해도에 따라, 화합물 또는 염은 오일 중의 용액, 예를 들면, 또한 임의로 하나 이상의 이온성 또는 비이온성 계면활성제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트 80, 폴리에톡실화된 트리글리세리드, 하나 이상의 중간쇄 지방산의 모노 및/또는 디글리세리드를 포함하는 하나 이상의 중간쇄 지방산의 트리글리세라이드, 친유성 용매, 예를 들면, 트리아세틴, 친수성 용매(예: 프로필렌 글리콜), 또는 이들의 2종 이상의 혼합물로 제형화될 수 있다. 계면활성제(특히 2종 이상의 계면활성제)를 함유하는 용액은 물과 접촉하여 에멀전 또는 마이크로에멀전을 형성할 것이다. 또한, 화합물은 뜨거운 용융 압출 및 분무 건조와 같은 방법으로 무정형으로서 분산되는 수용성 중합체로 제형화될 수 있고, 이러한 중합체는 하이드록실프로필메틸셀룰로스 아세테이트(HPMCAS), 하이드록실프로필메틸 셀룰로스(HPMCS) 및 폴리비닐피롤리디논을 포함하고, 단일중합체 및 공중합체를 포함한다.
- [0082] 다양한 기타 물질은 투여량 단위의 물리적 형태를 피복하거나 개질하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제는 셀락, 당 또는 돌 다로 피복될 수 있다. 시럽제 또는 엘릭서제는 활성 성분 이외에 감미제로서 슈크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.
- [0083] 화학식 I의 화합물은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 계면활성제 또는 계면활성제들의 혼합물, 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스, 폴리소르베이트 80, 및 중간쇄 및 장쇄 지방산의 모노 및 디글리세리드와 적합하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 오일 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조할 수 있다. 저장 및 사용의 일반적인 조건하에, 이들 제형은 미생물 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다.
- [0084] 주사 용도에 적합한 약제학적 형태는 무균 수용액 또는 분산액 및 무균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제형을 위한 무균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 무균이어야 하고, 용이하게 주사하는 능력이 존재할 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건하에 안정해야 하고, 미생물, 예를 들면, 박테리아 및 진균류의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 상기 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0085] 병용 치료법
- [0086] 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 I의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료 또는 완화에 유용할 수 있는 다른 약물과 병용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 이를 위해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 화학식 I의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 비만, 대사 증후군, 및 이들 질환을 수반하는 공동질환을 가진 환자의 치료에서, 하나 이상의 약물을 통상적으로 투여한다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 이들 상태를 위한 하나 이상의 다른 약물을 이미 복용하는 환자에게 투여될 수 있다. 환자의 당수치가 치료에 충분하게 반응하지 않는 경우, 종종 상기 화합물은 하나 이상의 항당뇨병 화합물, 예를 들면, 메트포르민, 설펜닐우레아 및/또는 PPAR 효능제로 이미 치료받고 있는 환자에게 투여될 것이다.
- [0087] 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용하는 경우, 이러한 다른 약물 및 화학식 I의 화합물을 함유하는 단위 투여형의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 치료법은 또한 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 약물을 상이하게 겹치는 스케줄로 투여되는 치료법도 포함한다. 또한, 하나 이상의 다른 활성 성분과의 병용물로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분을 각각 단독으로 사용되는 용량보다 낮은 용량으로 사용할 수 있음이 고려된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에, 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 조성물을 포함한다.
- [0088] 화학식 I의 화합물과 병용물로 투여하거나, 개별적으로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물로 투여되는 기타 활성 성분의 예는, 이로써 제한되지는 않지만 다음을 포함한다:
- [0089] (a) 글리타존 및 비-글리타존 둘 다를 포함하는 PPAR 감마 효능제 및 부분 효능제(예: 트로글리타존, 피오글리타존, 엔글리타존, MCC-555, 로시글리타존, 발라글리타존, 네토글리타존, T-131, LY-300512, LY-818 및 국제공개공보 제WO 02/08188호, 제WO 2004/020408호 및 제WO 2004/020409호에 기재된 화합물);
- [0090] (b) 비구아니드, 예를 들면, 메트포르민 및 펜포르민;
- [0091] (c) GPR40 효능제;

- [0092] (d) 디펩티딜 펩티다제 IV(DP-IV) 억제제, 예를 들면, 시타글립틴, 삭사글립틴 및 빌다글립틴;
- [0093] (e) 인슐린 또는 인슐린 유사체;
- [0094] (f) 설포닐우레아, 예를 들면, 톨부타미드, 글리메피리드, 글리피지드 및 관련된 물질;
- [0095] (g)  $\alpha$ -글루코시다제 억제제(예를 들면, 아카르보스);
- [0096] (h) 환자의 지질 프로파일을 개선시키는 제제, 예를 들면, (i) HMG-CoA 리덕타제 억제제(로바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 리바스타틴, 이타바스타틴, ZD-4522 및 기타 스타틴), (ii) 담즙산 결합제(콜레스티라민, 콜레스티폴, 및 가교결합된 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 니아신 수용체 효능제, 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) PPAR  $\alpha$  효능제, 예를 들면, 페노피브르산 유도체(젤피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트), (v) 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 에제티미브, (vi) 아실 CoA: 콜레스테롤 아실트랜스페라제(ACAT) 억제제, 예를 들면, 아바시미브, (vii) CETP 억제제, 예를 들면, 토르세트라피브 및 (viii) 페놀계 항산화제, 예를 들면, 프로부콜;
- [0097] (i) PPAR  $\alpha/\gamma$  이중 효능제, 예를 들면, 무라글리타자르, 테사글리타자르, 파르글리타자르 및 JT-501;
- [0098] (j) PPAR  $\delta$  효능제, 예를 들면, 국제공개공보 제W0 97/28149호에 기재된 것들;
- [0099] (k) 항비만 화합물, 예를 들면, 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 펜티라민, 서비트라민, 올리스타트, 뉴로펩타이드 Y5 억제제, Mc4r 효능제, 카나비노이드 수용체 1(CB-1) 길항제/억효능제 및  $\beta_3$  아드레날린성 수용체 효능제;
- [0100] (l) 회장 담즙산 수용체 억제제;
- [0101] (m) 염증 상태에서 사용함이 의도되는 제제, 예를 들면, 아스피린, 비스테로이드성 소염제, 글루코코르티코이드, 아줄피딘 및 사이클로-옥시게나제 2 선택적 억제제;
- [0102] (n) 글루카곤 수용체 길항제;
- [0103] (o) GLP-1;
- [0104] (p) GIP-1;
- [0105] (q) GLP-1 동족체, 예를 들면, 엑세딘, 예를 들면, 엑세나티드(Byetta) 및
- [0106] (r) 하이드록시스테롤 탈수소효소-1(HSD-1) 억제제.
- [0107] 상기 병용물은 본 발명의 화합물과 하나의 다른 활성 화합물의 병용물 뿐만 아니라 2종 이상의 다른 활성 화합물과의 병용물을 포함한다. 비제한적인 예는 화학식 I의 화합물과 비구아니드, 설포닐우레아, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 기타 PPAR 효능제, GPR40 효능제, DP-IV 억제제 및 항-비만 화합물로부터 선택된 2종 이상의 활성 화합물의 병용물을 포함한다.
- [0108] 생물학적 활성을 측정하기 위한 검정
- [0109] 본 명세서의 화합물의 활성을, PTP-1B-억제 활성에 대한 하기 검정을 사용하여 입증한다.
- [0110] 포스파타제 검정 프로토콜
- [0111] 물질:
- [0112] EDTA - 에틸렌디아민테트라아세트산(Sigma)
- [0113] DMH - N,N'-디메틸-N,N'-비스(머캅토아세틸)-하이드라진(합성은 문헌[참조: J. Org. Chem. 56, pp. 2332-2337, (1991) by R. Singh and G.M. Whitesides]에 기재되어 있다)이고, DTT - 디티올트레이틀 BisTris - 2,2-비스(하이드록시메틸)2',2',2"-니트릴로트리에탄올-(Sigma) Triton X-100 - 옥틸페놀폴리(에틸렌-글리콜에테르) 10(Pierce)로 교체될 수 있다.
- [0114] 항체: 항-글루타티온 S-트랜스페라제 래빗(H 및 L) 분획(Molecular Probes)
- [0115] 효소: GST 효소(글루타티온 S-트랜스페라제)에 융합되거나 친화력 크로마토그래피에 의해 정제된 FLAG 펩타이드

에 융합된, 아미노 산 1-320을 함유하는 사람 재조합 PTP-1B[참조: Huyer et al, 1997, J. Biol. Chem., 272, 843-852]. 야생형은 활성 면 시스테인(215)을 함유하는 반면, 돌연변이는 활성 면 세린(215)을 함유한다.

[0116] 삼중수소화된 펩타이드: Bz-NEJJ-CONH<sub>2</sub>, Mwt. 808, 화학식 C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>T<sub>2</sub>O<sub>12</sub>P<sub>2</sub>F<sub>4</sub>.

[0117] 스톡 용액

[0118] (10×) 검정 완충액 500mM BisTris (Sigma), pH 6.2,

[0119] MW=209.2

[0120] 20mM EDTA (GIBCO/BRL)

[0121] 4°C에서 보관

[0122] 매일 새롭게 제조

[0123] 검정 완충액(1×) 50mM BisTris

[0124] (실온) 2mM EDTA

[0125] 5mM DMH (MW=208)

[0126] 효소 희석액

[0127] 완충액(얼음 위에 유지함) 50mM BisTris

[0128] 2mM EDTA

[0129] 5mM DMH

[0130] 20% 글리세롤 (Sigma)

[0131] 0.01% Triton X-100 (Pierce)

[0132] 항체 희석액

[0133] 완충액(얼음 위에 유지) 50mM BisTris

[0134] 2mM EDTA

[0135] IC<sub>50</sub> 결합 검정 프로토콜:

[0136] 특이적 포스파타제에 대한 방사성 리간드의 결합을 잠재적으로 억제하는 화합물(리간드)을 하기와 같이 96웰 플레이트 형식으로 스크리닝한다.

[0137] 하기 연대적 순서에 따라 25°C에서 각각의 웰에 하기 용액을 가한다:

[0138] 1. 검정 완충액 110 $\mu$ l.

[0139] 2. 25°C에서, 검정 완충액(1×) 중의 50nM 삼중수소화 BzN-EJJ-CONH<sub>2</sub> 10 $\mu$ l.

[0140] 3. 25°C에서, 2배로 계단식으로 희석한 10개의 상이한 농도(최종 DMSO, 약 5% v/v)의 DMSO 중의 시험 화합물 10 $\mu$ l.

[0141] 4. 효소 희석 완충액 중의 3.75 $\mu$ g/ml 정제된 사람 재조합 GST-PTP-1B 10 $\mu$ l.

[0142] 5. 플레이트를 2분 동안 진탕한다.

[0143] 6. 25°C에서, 항체 희석 완충액으로 희석된 0.3 $\mu$ g/ $\mu$ l 항-글루타티온 S-트랜스페라제(항-GST) 래빗 IgG(Molecular Probes) 10 $\mu$ l.

[0144] 7. 플레이트를 2분 동안 진탕한다.

[0145] 8. 25°C에서, 단백질 A-PVT SPA 비드(Amersham) 50 $\mu$ l.

- [0146] 9. 플레이트를 5분 동안 진탕한다. 결합 신호를 Microbeta 96웰 플레이트 계수기 상에서 정량한다.
- [0147] 10. 비특이적 신호를 항-GST 항체의 부재하에 효소-리간드 결합으로서 정의한다.
- [0148] 11. 100% 결합 활성을 항-GST 항체의 존재하에, 비특이적 결합을 뺀 시험 리간드의 부재하에, 효소-리간드 결합으로서 정의한다.
- [0149] 12. 이에 따라 억제율(%)을 계산한다.
- [0150] 13. IC<sub>50</sub> 값을 문헌[참조: "Robust Statistics", New York, Wiley, by P. J. Huber (1981)]에 기재된 4-변수/다중 면 방정식으로 비선형 회귀법으로 근사치를 구하고, nM 단위로 기록한다.
- [0151] 14. 10 μM에서 90% 이상의 억제율을 갖는 시험 리간드(화합물)를 활성물로서 정의한다.

[0152] 효소 검정 PTP-1B

[0153] 검정 완충액: 50mM Bis-Tris(pH=6.3)

[0154] 2mM EDTA

[0155] 5mM N,N'-디메틸-N,N'-비스(머캅토아세틸)하이드라진(DMH)

[0156] 기질: -20°C에서 저장된 10mM 플루오레세인 디포스페이트(FDP)

[0157] (10mM DiFMUP도 사용할 수 있다)

[0158] 효소 희석 완충액: 50mM Bis-Tris(pH=6.3)

[0159] 2mM EDTA

[0160] 5mM DMH

[0161] 20%(v/v) 글리세롤

[0162] 0.01% Triton X-100

[0163] 실온에서 96웰 플레이트에서 검정을 수행하였다. 반응 혼합물 170 μl는 50mM Bis-Tris(pH=6.3), 2mM EDTA, 5mM N,N'-디메틸-N,N'-비스(머캅토아세틸)하이드라진(DMH) 및 10 μM 플루오레세인 디포스페이트(FDP) 또는 6,8-디플루오로-4-메틸움벨리페릴 포스페이트(DiFMUP)를 함유하였다. DMSO에 용해된 시험 화합물(억제제)의 10개의 농축물(계단식 희석) 10 μl 또는 대조군 DMSO 단독을 각각의 웰에 가하고, 플레이트를 2분 동안 혼합하였다. 희석된 PTP-1B(FDP 50nM, 50mM Bis/Tris 중의 DiFMUP 0.5nM(pH=6.3), 2mM EDTA, 5mM DMH, 20% 글리세롤 및 0.01% Triton X-100) 20 μl를 가해 반응을 개시하였다. 포스파타제 활성 후, FDP에 대한 440nm의 여기 및 530nm의 방출(525nm에서 차단 필터) 및 DiFMUP에 대한 360nm의 여기 및 450nm의 방출(435nm에서 차단 필터)을 갖는 Spectromax Gemini 형광 플레이트 리더(Molecular probe)를 사용하여 형광 생성물 플루오레세인 모노포스페이트(FMP) 또는 6,8-디플루오로-7-하이드록실-4-쿠마린(DiFMU)의 발생을 15 내지 30분 동안 지속적으로 모니터링하였다. 모든 검정은 2회 이상 수행하였다. FMP 또는 DiFMU 형성의 초기 비율을 억제제의 농도에 대해 플롯팅하고, 데이터를 4-변수 방정식에 피팅하였으며, 피트의 굴절 점은 IC<sub>50</sub>이다.

[0164] 가역성 검정

[0165] PTP1B에 대한 효소 검정과 동일한 시약. 상기 기재된 바와 같이 96웰 플레이트에서 10uM FDP 및 5nM PTP1B(최종 농도)를 사용하여 화합물에 대한 IC<sub>50</sub>을 측정하였다. 10분 후, 포스파타제 활성을 측정하였다. FDP 반응 혼합물 5ul를 또 다른 96웰 플레이트의 10uM DiFMUP를 함유하는 검정 완충액 195ul로 옮겨, 반응 혼합물의 40배 희석을 수득하였다. 30분 후, DiFMU 제조하였다. FDP 반응 및 DiFMUP 반응 둘 다에 대한 데이터를 4-변수 방정식에 피팅하고, FDP 및 DiFMUP 반응 둘 다에 대한 피팅 굴절 점에서 IC<sub>50</sub>를 측정한다. IC<sub>50</sub>가 FDP로부터 DiFMUP 완충액으로의 희석을 20배 초과로 변경하는 경우, 화합물은 가역적이다.



- [0166] 랫트에서의 약물동력학
- [0167] 랫트에서의 경구 약물동력학
- [0168] 순서:
- [0169] 캐나다 동물 보호 협회의 지침에 따라 동물을 가두고, 먹이를 주고, 키운다.
- [0170] 슷컷 스프래그 다울리(Sprague Dawley) 랫트(325 내지 375g)를 각각의 PO 혈액 수치 연구 전에 밤새 금식시킨다.
- [0171] 상기 랫트를 한번에 한마리씩 감금기에 넣고, 상자를 단단히 보관한다. 꼬리 끝에서 작은(1mm 이하) 조각을 잘라내서 0 혈액 샘플을 수득한다. 이어서, 그 다음, 상기 꼬리를 꼬리의 정상에서부터 바닥으로 확실하지만 부드러운 동작으로 먼저 혈액을 짜낸다. 혈액 약 1ml를 헤파린 첨가된 바큐테이너 튜브로 수집한다.
- [0172] 필요시 화합물을 표준 투여 용적 10ml/kg으로 제조하고, 이를 16 게이지, 3" 위관영양 바늘을 통과하여 위 속으로 경구 투여한다.
- [0173] 후속적인 출혈을, 꼬리 끝을 절개할 필요가 없다는 것을 제외하고는 0 출혈로서 동일한 방식으로 취한다. 꼬리를 거즈 조각으로 닦고, 적절하게 라벨링된 튜브 속으로 상기 기재된 바와 같이 짜낸다/밀어낸다.
- [0174] 샘플링 후 즉시, 혈액을 원심분리하고, 분리하고, 깨끗하게 표시된 바이알 속에 넣고, 분석할 때까지 냉동실에서 보관한다.
- [0175] PO 투여 후 랫트 혈액 수치의 측정에 대한 전형적인 시간 지점은 0분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간이다.
- [0176] 4시간 시간 지점에서 출혈 후, 랫트에게 임의로 먹이를 제공한다. 물은 연구 과정에서 모든 시간에 제공한다.
- [0177] 비히클:
- [0178] 하기 비히클을 PO 랫트 혈액 수치 측정에 사용할 수 있다.
- [0179] PEG 200/300/400: 2ml/kg로 제한됨.
- [0180] Methocel 0.5% 내지 1.0%: 10ml/kg
- [0181] Tween 80: 10ml/kg
- [0182] PO 수치를 위한 화합물은 현탁액 형태일 수 있다. 보다 우수한 용해를 위해, 용액을 약 5분 동안 소니케이터에 넣을 수 있다.
- [0183] 분석을 위해, 분취량을 동일한 용적의 아세토니트릴로 희석하고, 원심분리하여 단백질 침전물을 제거한다. 상청액을 UV 검출과 함께 C-18 HPLC 컬럼으로 직접 주입한다. 공지된 양의 약물을 첨가한 깨끗한 혈액 샘플에 관해 정량화를 수행한다. i.v. 대 p.o.의 곡선 아래 면적(AUC)을 비교하여 생체이용률(F)을 평가한다.
- [0184] 
$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{DOSE_{iv}}{DOSE_{po}} \times 100\%$$
- [0185] 세정률을 하기 관계로부터 계산한다.
- [0186] 
$$CL = \frac{DOSE_{iv}(mg/kg)}{AUC_{iv}}$$
- [0187] 상기 CL의 단위는 ml/h · kg(시간 킬로그램 당 밀리리터)이다.
- [0188] 랫트에서 정맥내 약물동력학
- [0189] 순서:
- [0190] 캐나다 동물 보호 협회의 지침에 따라 동물을 가두고, 먹이를 주고 키운다.



Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures(Bulletin No. 1555), Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987]에 따라, sf9 세포를 28℃에서 스피너 플라스크(spinner flask)에서 그레이시스(Graces) 보충 배지(캐나다 온타리오 미시사우가 소재의 Gibco-BRL)에서 10% 열-불활성화된 소 태아 혈청(Gibco-BRL)과 배양한다.

[0211] 무손상 세포 검정

[0212] PTP1B-FL을 발현하는 감염된 sf9 세포 및 가짜로 감염된 세포를 29hpi(감염 후 시간)에서 460rpm(48g)으로 약한 원심분리(Beckman GS-6R)로 5분 동안 수집한다. 세포를 검정 완충액(15mM HEPES로 완충된 헵크 용액, pH 7.4)(제조: 미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 Sigma)으로 1회 세척하고, 300rpm(21g)으로 10분 동안 재원심 분리한다. 이어서, 세포를 검정 완충액에 재현탁시키고, 혈구계수기를 사용하여 세포 밀도 및 생존력을 트립판 블루 배제법으로 시험한다. 각각의 첨가 후 세포를 부드럽게 혼합하도록 프로그래밍된 Tomtec Quadra 96 pipeting robot을 사용하여 검정을 수행한다. 검정 완충액 200 $\mu$ l에서,  $2 \times 10^5$  PTP 발현 세포 또는 가짜로 감염된 세포를 96웰 폴리프로필렌 플레이트의 각각의 웰에 분산시키고, 시험 화합물 또는 DMSO 비히클(3 $\mu$ l)로 15분 동안 37℃에서 전배양한다. 전배양된 세포를 최종 농도 10mM의 pNPP(p-니트로페닐 포스페이트)(제조: 캐나다 온타리오 오크빌 소재의 Sigma-Aldrich Canada Ltd.)로 15분 동안 자극하고, 4℃에서 원심분리하고, 가수분해된 기질의 양을 OD<sub>405</sub>에서 분광광도계로 측정한다.

[0213] 경구 포도당 내성 시험

[0214] 경구 포도당 내성 시험을 의식이 있는 주커(Zucker) 비만 *fa/fa* 랫트 또는 비만 *ob/ob* 마우스(12주 이상의 연령)에 수행한다. 동물들을 실험에 사용하기 전 16 내지 18시간 동안 금식시킨다. 포도당 용액을 체중 1kg당 2g으로 경구 투여하기 60분 전, 시험 화합물 또는 비히클을 복막내 또는 경구적으로 제공한다. 혈당 수치를, 포도당 투여 전 후의 상이한 시간점에서 꼬리 출혈 샘플로부터 Medisense 혈당측정기를 사용하여 측정한다. 혈당 수치의 시간 곡선을 유발하고, 120분 동안 곡선 아래 면적(AUC)을 계산한다(포도당 투여 시간을 0시간으로 한다). 0% 억제로서 비히클 대조군의 AUC를 사용하여 억제율을 측정한다.

[0215] 개별적인 연구에서, C57BL/6J 마우스에게 Bioserv(미국 뉴저지주 프랜차타운 소재)로부터 구입한 고지방(35%) 및 고탄수화물(36%) 식단을 3 내지 4주 동안 먹이고, 이 때 마우스는 기준선 체중의 50 내지 100%의 체중 증가가 있다. 경구 포도당 내성 시험은 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 수행한다.

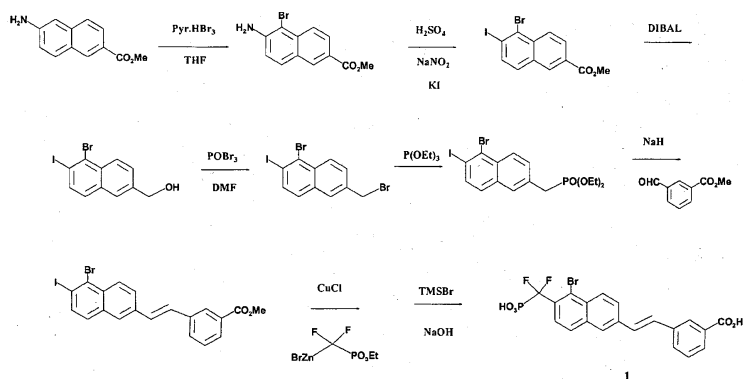
### 실시예

[0216] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해 정의된다.

[0217] 본원에 기재된 화합물의 제조 방법은 하기 반응식 및 실시예에서 설명된다. 출발 물질은 시중에서 구입할 수 있거나, 문헌에 공지된 방법 또는 설명된 방법에 따라 제조된다. 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 추가로 제공한다. 몇몇 경우, 상기 반응식을 수행하는 순서는 반응을 촉진하거나 원치않는 반응 생성물을 피하기 위해 다양할 수 있다. 하기 실시예는 단지 설명의 목적을 위해 제공되며, 공지된 본 발명에 대한 제한으로 해석되지 않는다.

[0218] 실시예 1: 3-((E)-2-(5-브로모-6-[디플루오로(포스포노)메틸]-2-나프틸)에테닐)벤조산

반응식 1



[0219]

[0220]

단계 1: 메틸 6-아미노-5-브로모-2-나프토에이트

[0221]

THF(10ml) 중의 메틸 6-아미노-2-나프토에이트(0.5g) 용액에 피리디늄 트리브로마이드(0.87g)를 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음 이를 SiO<sub>2</sub> 패드를 통해 여과하고 헥산으로 세척하였다. 유기 세척물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0222]

단계 2: 메틸 5-브로모-6-요오도-2-나프토에이트

[0223]

0°C에서 물(5ml) 중의 메틸 6-아미노-5-브로모-2-나프토에이트(700mg) 용액에 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 물 5ml 중의 NaNO<sub>2</sub>(0.3g) 용액을 적가하고, 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 0°C에서 용액에 KI 용액(물 5ml 중의 1.1g)을 가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반한 다음, 포화 용액 NH<sub>4</sub>Cl을 혼합물에 가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 유기 추출물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0224]

단계 3: (5-브로모-6-요오도-2-나프틸)메탄올

[0225]

-78°C에서 톨루엔(10ml) 중의 메틸 5-브로모-6-요오도-2-나프토에이트(0.37g, 0.95mmol) 용액에 DIBAL(PhMe 중의 1M 용액 3ml, 3mmol)를 적가하였다. 온도를 0°C로 1시간 동안 상승시켰다. 반응을 1M HCl 10ml로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 유기 추출물을 건조물로 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0226]

단계 4: 1-브로모-6-(브로모메틸)-2-요오도나프탈렌

[0227]

0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4.5ml 중의 POBr<sub>3</sub>(662mg, 2.3mmol) 용액에 DMF(2.25ml)를 적가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml 중의 (5-브로모-6-요오도-2-나프틸)메탄올(280mg, 0.77mmol) 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 유기 추출물을 건조물로 증발시켜 표제 화합물을 수득하고, 그 자체를 다음 단계에서 사용하였다.

[0228]

단계 5: 디에틸(5-브로모-6-요오도-2-나프틸)메틸포스포네이트

[0229]

단계 4로부터의 1-브로모-6-(브로모메틸)-2-요오도나프탈렌(270mg)에 트리에틸포스파이트(4ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한 다음, 과량의 트리에틸포스파이트를 고압 증류하에 제거하고 표제 생성물을 수득하였다.

[0230]

단계 6: 메틸 3-[(E)-2-(5-브로모-6-요오도-2-나프틸)에테닐]벤조에이트

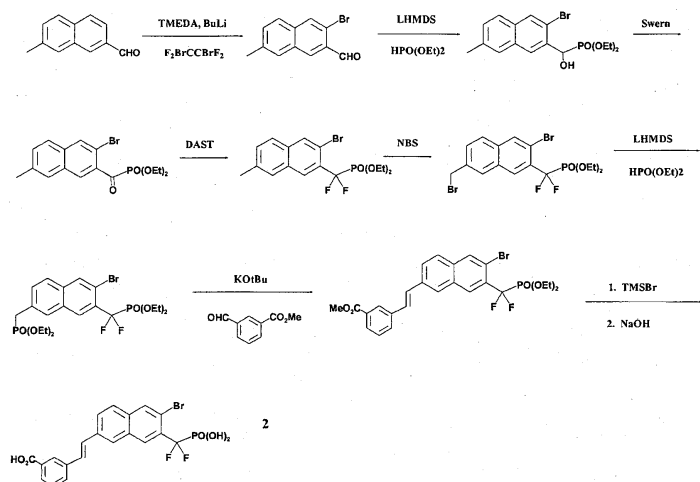
[0231]

0°C에서 THF(5ml) 중의 단계 5로부터의 디에틸(5-브로모-6-요오도-2-나프틸)메틸포스포네이트(250mg) 용액에 NaH(미네랄 오일 중의 60%, 17mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 메틸 3-포틸벤조에이트(85mg)를 가하는 1시간 동안 교반하고, 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을 5% EtOAc/헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

- [0232] 단계 7: 메틸 3-((E)-2-(5-브로모-6-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]-2-나프틸)에테닐)벤조에이트
- [0233] 문헌[참조: S. Shibuya in Tetrahedron 1997, 53.3, 815]의 방법에 따라, 메틸 3-[(E)-2-(5-브로모-6-요오도-2-나프틸)에테닐]벤조에이트로부터 ((디에톡시포스포닐)디플루오로메틸)아연 브로마이드와 반응시켜 당해 생성물을 수득하였다.
- [0234] 단계 8: 3-((E)-2-(5-브로모-6-[(디플루오로(포스포노)메틸]-2-나프틸)에테닐)벤조산
- [0235] 단계 7로부터의 메틸 3-((E)-2-(5-브로모-6-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]-2-나프틸)에테닐)벤조에이트 (35mg)를 TMSBr(2ml)를 사용하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1ml 중에서 실온에서 밤새 수행하였다. 혼합물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 에탄올에 용해시켰다. 이를 건조물로 다시 증발시키고, 당해 과정을 3회 반복하였다. 반응 잔여물을 물에 용해시키고, NaOH 1N로 처리하여 표제 화합물을 나트륨 염으로서 수득하였다.
- [0236] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.52(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.15(m, 2H), 7.95-8.05(m, 3H), 7.72(d 1H), 7.60(m, 3H).

[0237] 실시예 2: 3-((E)-2-(6-브로모-7-(디플루오로(포스포노)메틸)-2-나프틸)에테닐)벤조산

**반응식 2**



- [0238]
- [0239] 단계 1: 3-브로모-7-메틸-2-나프탈알데히드
- [0240] 문헌[참조: Sun, Q., Lavoie E. J.; Heterocycles; 1996, 43, (4), 737-743]에 기재된 방법에 따라, 7-메틸-2-나프탈알데히드(430mg), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민(500mg), BuLi(헥산 중의 1.6M, 4.95ml) 및 테트라플루오로디브로모에탄(2.5ml)로부터 표제 생성물을 제조하였다.
- [0241] 단계 2: 디에틸(3-브로모-7-메틸-2-나프틸)(하이드록시)메틸포스포네이트
- [0242] -78℃에서 THF(5ml) 중의 디에틸포스파이트(0.22ml) 용액에 LiHMDS(THF 중의 1M 용액 1당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 3-브로모-7-메틸-2-나프탈알데히드 용액을 적가하고, 반응물을 밤새 0℃에서 교반하였다. 반응을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 퀸칭시키고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 유기 추출물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 50 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- [0243] 단계 3: 디에틸 3-브로모-7-메틸-2-나프틸포스포네이트
- [0244] -78℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2.5ml 중의 옥살릴 클로라이드(0.15ml) 용액에 DMSO(0.23ml)를 가하였다. 반응을 10분 동안 교반한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2.5ml 중의 디에틸(3-브로모-7-메틸-2-나프틸)(하이드록시)메틸포스포네이트(160mg) 용액을 적가하였다. 반응을 1시간 동안 -78℃에서 교반한 다음, 트리에틸아민(0.66ml)을 혼합물에 가하고, 온도를 실

은으로 상승시켰다. 물(5ml)을 가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기 추출물을 배합하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 건조물로 증발시켜 표제 화합물을 수득하고, 그 자체로 다음 단계에서 사용하였다.

[0245] 단계 4: 디에틸(3-브로모-7-메틸-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스포네이트

[0246] -78℃에서 CHCl<sub>3</sub>(3ml) 중의 디에틸 3-브로모-7-메틸-2-나프토일포스포네이트(160mg) 용액에 (디에틸아미노)설퍼트리플루오라이드(0.44ml)를 가하였다. 반응을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 얼음/물/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼합물에 부었다. 유기 추출물을 물 중의 NH<sub>4</sub>OH 50% 및 염수로 역류를 가하였다. 이어서, 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔여물을 40% 헥산/EtOAc로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0247] 단계 5: 디에틸 [3-브로모-7-(브로모메틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트

[0248] CCl<sub>4</sub>(12ml) 중의 디에틸(3-브로모-7-메틸-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스포네이트(200mg) 용액에 NBS(90mg) 및 촉매량의 벤조일 퍼옥사이드를 가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류한 다음, 헥산으로 희석하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 헥산으로 세척하였다. 헥산 세척물을 건조물로 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0249] 단계 6: 디에틸 {6-브로모-7-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]-2-나프틸}메틸포스포네이트

[0250] 0℃에서 톨루엔(5ml) 중의 디에틸포스파이트(0.22ml) 용액에 NaH(미네랄 오일 중 60%, 20mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 톨루엔(2ml) 중의 디에틸 [3-브로모-7-(브로모메틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트(220mg) 용액을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 0℃에서 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 토크닝하고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 유기 추출물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 50% EtOAc/헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0251] 단계 7: 메틸 3-((E)-2-{6-브로모-7-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]-2-나프틸}에테닐)벤조에이트

[0252] -78℃에서 탈기된 THF(5ml) 중의 디에틸 {6-브로모-7-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]-2-나프틸}메틸포스포네이트(190mg) 및 메틸 3-포밀벤조에이트(60mg) 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(THF 1M 용액 0.35ml)를 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 토크닝하고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔여물을 25% EtOAc/헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

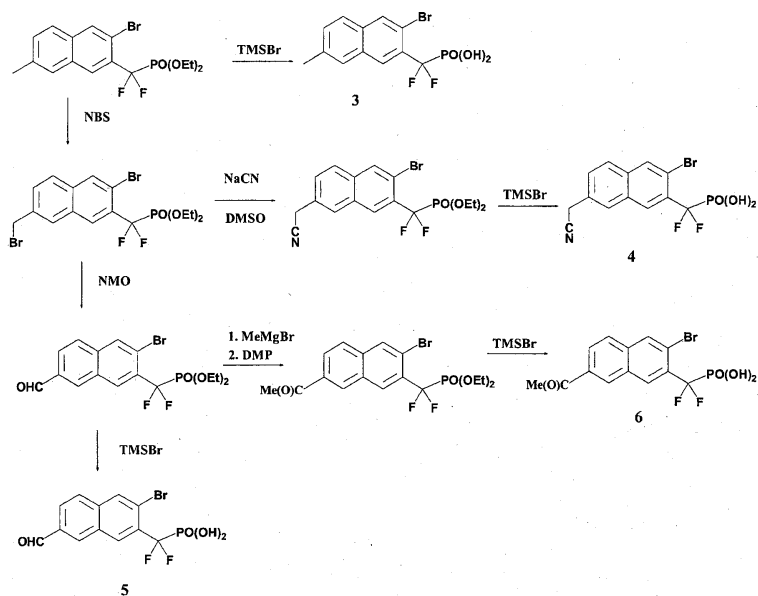
[0253] 단계 8: 3-((E)-2-{6-브로모-7-[(디플루오로(포스포노)메틸]-2-나프틸}에테닐)벤조산

[0254] 단계 7로부터의 메틸 3-((E)-2-{6-브로모-7-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]-2-나프틸}에테닐)벤조에이트(120mg)의 가수분해를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1ml 중의 TMSBr(2ml)를 사용하여 실온에서 밤새 수행하였다. 혼합물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 에탄올에 용해시켰다. 이를 다시 건조물로 증발시키고, 당해 과정을 3회 반복하였다. 반응 잔여물을 물에 용해시키고, NaOH 1N로 처리하여 표제 화합물을 나트륨 염으로서 수득하였다.

[0255] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.84(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.78(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.40(m, 3H),

[0256] 실시예 3 내지 6

반응식 3



[0257]

[0258]

실시예 3: (3-브로모-7-메틸-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스폰산

[0259]

디에틸(3-브로모-7-메틸-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스포네이트(실시예 2의 단계 4로부터 0.1g)를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1ml 중의 TMSBr 2ml로 실온에서 밤새 가수분해시켰다. 혼합물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 에탄올에 용해시켰다. 이를 다시 건조물로 증발시키고, 당해 과정을 3회 반복하였다. 반응 잔여물을 물에 용해시키고, NaOH 1N로 처리하여 표제 화합물을 나트륨 염으로서 수득하였다.

[0260]

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.15(d, 2H), 7.70(m, 2H), 7.45(d, 1H), 2.50(s, 3H).

[0261]

실시예 4: [3-브로모-7-(시아노메틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스폰산

[0262]

DMSO 3ml 중의 디에틸 [3-브로모-7-(브로모메틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트(실시예 2의 단계 5로부터 0.06g) 용액에 NaCN(18mg)을 가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 쉐킷하고, 에테르로 2회 추출하였다. 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물을 20% EtOAc/헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 포스포네이트 에스테르(20mg)을 수득하였다. 디에틸 [3-브로모-7-(시아노메틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트를 TMSBr 2ml 중에서 실온에서 밤새 가수분해시켰다. 혼합물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 에탄올에 용해시켰다. 이를 건조물로 다시 증발시키고, 당해 과정을 3회 반복하였다. 반응 잔여물을 물에 용해시키고, NaOH 1N로 처리하여 표제 화합물을 나트륨 염으로서 수득하였다.

[0263]

$^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.40(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.13(s, 1H), -8.05(d, 1H), 7.72(d, 1H), 4.20(s, 2H).

[0264]

실시예 5: (3-브로모-7-포름-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스폰산

[0265]

디옥산 5ml 중의 디에틸 [3-브로모-7-(브로모메틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트(실시예 2의 단계 5로부터 0.2g) 용액에 N-메틸모르폴린 N-옥사이드(0.17g)를 가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액으로 쉐킷시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물을 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 디에틸(3-브로모-7-포름-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스포네이트(0.15g)을 수득하고, 이를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1ml) 중의 TMSBr(2ml) 중에서 실온에서 밤새 가수분해시켰다. 혼합물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 에탄올에 용해시켰다. 이를 다시 건

조물로 증발시키고, 당해 과정을 3회 반복하였다. 반응 잔여물을 물에 용해시키고, NaOH 1N로 처리하여 표제 화합물을 나트륨 염으로서 수득하였다.

[0266]  $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  10.22(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.09(m 2H).

[0267] 실시예 6: (7-아세틸-3-브로모-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스폰산

[0268] 단계 1: 디에틸 [3-브로모-7-(1-하이드록시에틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트

[0269] -78°C에서 THF(1ml) 중의 디에틸(3-브로모-7-포밀-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스포네이트(실시예 5로부터 0.1g) 용액에 MeMgBr(THF 중의 3N 용액 79 $\mu$ l)를 가하였다. 온도를 0°C로 상승시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액으로 쉐킷시키고, EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 건조물로 증발시켰다. 잔여물을 10 내지 30% 헥산/EtOAc를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

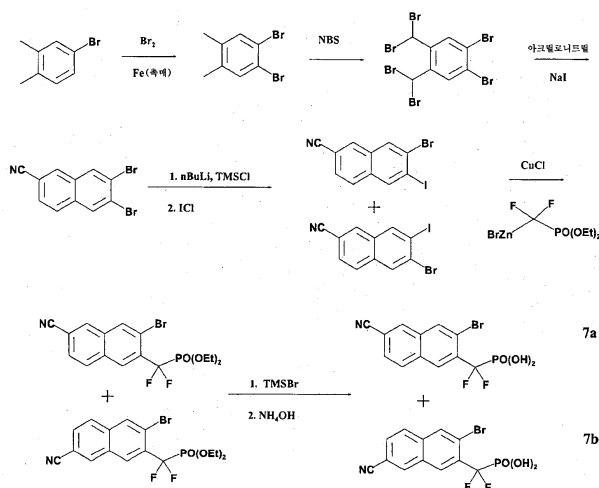
[0270] 단계 2: 디에틸(7-아세틸-3-브로모-2-나프틸)(디플루오로)메틸포스포네이트

[0271] 0°C에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2ml) 중의 단계 1로부터의 디에틸 [3-브로모-7-(1-하이드록시에틸)-2-나프틸](디플루오로)메틸포스포네이트(20mg) 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 시약(24mg)을 가하였다. 온도를 실온으로 상승시키고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 30% EtOAc/헥산으로 용리되는  $\text{SiO}_2$  패드 상에서 여과하고, 유기물을 건조물로 증발시켰다. 잔여물을 용해시키고, 무수 TMSBr(3ml)으로 가수분해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 건조물로 증발시키고, 잔여물을 에탄올에 용해시켰다. 이를 다시 건조물로 증발시키고, 당해 과정을 3회 반복하였다. 반응 잔여물을 물에 용해시키고, 톨루엔과 공증류시키고, 고압으로 펌핑하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0272]  $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.79(d, 1H), 8.50(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.02(d 1H), 2.75(s, 3H)

[0273] 실시예 7: [(3-브로모-6-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스폰산

**반응식 4**



[0274] 단계 1 내지 3: 6,7-디브로모-2-나프토니트릴

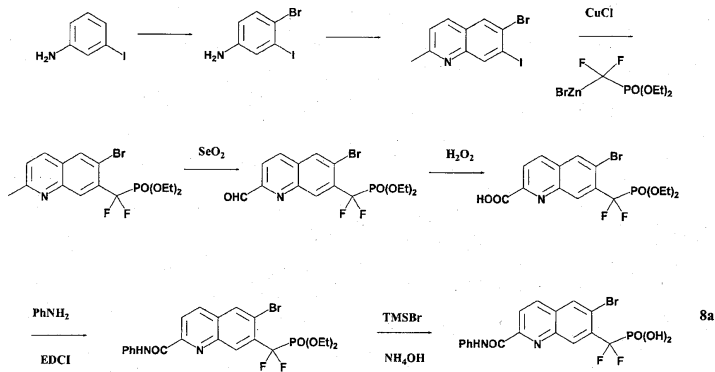
[0276] 문헌[참조: Hanack, M, Grobhans, R.; Chem Ber 1992, 125, 1243-1247] 과정에 따라, 6,7-디브로모-2-나프토니트릴을 시중에서 구입할 수 있는 4,5-디브로모-*o*-크실렌으로부터 2 단계로 또는 시중에서 구입할 수 있는 4-브로모-*o*-크실렌으로부터 3개 단계로 제조할 수 있다.

[0277] 단계 4: 7-브로모-6-요오도-2-나프토니트릴 및 6-브로모-7-요오도-2-나프토니트릴



- [0278] -78℃에서 THF(250ml) 중의 6,7-디브로모-2-나프토니트릴(15g) 및 TMSCl(6.73ml) 용액에 n-BuLi(53ml, 헥산 중의 1.6M, -20℃로 미리 냉각시킴)를 힘차게 교반하면서 빠르게 가하고, 혼합물을 추가 5분 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시키고, 조물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0279] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)(2개의 위치이성체들의 혼합물): δ 8.53(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.82-7.77(m, 2H), 0.50(s, 18H).
- [0280] 디클로로메탄(250ml) 중의 상기 생성물 용액에 과량의 ICl을 가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이어서, 모든 ICl가 소비될 때까지 용액을 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 세척하였다. 이어서, 용액을 물, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔여물을 에테르/헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.
- [0281] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>)(2개의 위치이성체들의 혼합물): δ 8.74(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.46-8.44(m, 4H), 8.10-8.07(m, 2H), 7.84-7.81(m, 2H).
- [0282] 단계 5: 디에틸 [(3-브로모-6-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포네이트 및 디에틸[(3-브로모-7-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포네이트
- [0283] 문헌[참조: S. Shibuya in Tetrahedron 1997, 53.3, 815.]의 과정에 따라, 불꽃으로 건조시킨 환저 플라스크를 CuBr(99.999%) 및 THF(10ml)로 채운 다음, ((디에톡시포스포닐)디플루오로메틸)아연 브로마이드(29ml, THF 중의 1.72M)를 채웠다. 현탁액을 N<sub>2</sub>하에 15분 동안 교반하였다. 이어서, 7-브로모-6-요오도-2-나프토니트릴(7.1g)을 고체로서 가하고, 혼합물을 45℃에서 밤새 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 현탁액을 반포화된 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭시키고, 1:1 에테르/에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 추출물을 일반적으로 공정하여 조악한 생성물을 수득하고, 이를 먼저 플래시 크로마토그래피(헥산 중의 40% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 이어서, 2개의 위치이성체를 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 HPLC로 분리하여 먼저 덜 극성인 이성체 디에틸 [(3-브로모-7-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포네이트를 수득하였다.
- [0284] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.72(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.19(d, 1H), 7.95(d, 1H), 4.26(m, 4H), 1.33(t, 6H).
- [0285] 계속 용리하여, 더 극성인 이성체 디에틸 [(3-브로모-6-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]-포스포네이트를 수득하였다.
- [0286] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.56(s, 2H), 8.43(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.93(d, 1H), 4.26(m, 4H), 1.33(t, 6H).
- [0287] 단계 6: [(3-브로모-7-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포산(7a)
- [0288] 디클로로메탄(5ml) 및 TMSBr(7ml) 중의 디에틸 [(3-브로모-7-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포네이트(2.2g) 용액을 밤새 교반하고 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄(2×) 및 에탄올/물(2×)로 공증발시킨 다음, 메탄올 20ml에 용해시켰다. 이어서, 암모니아(30%)를 힘차게 교반하면서 가하고, 혼합물을 농축하고, 메탄올(3×)로 공증발시켰다. 고체 잔여물을 에테르로 세척하여 목적하는 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS(-ESI): m/z 360.0 및 361.9(M-1)<sup>-</sup>.
- [0289] 참고: [(3-브로모-6-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포산(7b)을 단계 6에 기재된 바와 유사한 방법으로 수득하였다. MS(-ESI): m/z 360.0, 361.9.
- [0290] 실시예 8a: [{2-[(페닐아미노)카보닐]-6-브로모퀴놀린-7-일}(디플루오로)메틸]포스포산

반응식 5



단계 1: (4-브로모-3-요오도페닐)아민

-10℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 400ml 중의 3-요오도아닐린(12ml, 100mmol) 용액에 2,4,4,6-테트라브로모-2,5-사이클로헥사디엔온(45.1g, 110mmol)을 나누어 가하고, 이 때 내부 온도는 -10℃로 유지하였다. 4시간 동안 교반한 다음, 1N NaOH 150ml를 가하고, 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 배합된 추출물을 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 진공하에 농축시킨 다음, 조약한 생성물을 2:1 헥산:톨루엔으로 재결정화시켜 목적하는 생성물을 수득하였다.

단계 2: 6-브로모-7-요오도-2-메틸퀴놀린

(4-브로모-3-요오도페닐)아민(11.93g, 40mmol)에 농축 HCl(6ml), p-클로라닐(9.83g, 1당량) 및 이소프로판올(20ml)을 가하고, 혼합물을 가열하여 환류시켰다. 이어서, 이소프로판올(3.8ml) 중의 크로톤알데히드(3.98ml) 용액을 주사기 펌프를 사용하여 0.1ml/min의 속도로 가하고, 첨가가 완료된 후, 혼합물을 환류하에 추가 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 5% 수성 NH<sub>4</sub>OH로 희석하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 조약한 물질을 가능한 한 많이 끓는 톨루엔 300ml에 용해시키고, EtOAc/톨루엔 0 내지 5% 구배의 플래시 크로마토그래피로 실리카로 정제하였다. 제1 생성물은 6-브로모-7-요오도-2-메틸퀴놀린 후, 이의 이성체 6-브로모-5-요오도-2-메틸퀴놀린을 수득하였다.

6-브로모-7-요오도-2-메틸퀴놀린: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.58(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.20(d, 1H), 7.48(d, 1H), 2.68(s, 3H).

6-브로모-5-요오도-2-메틸퀴놀린: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>): δ 8.45(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.53(d, 1H), 2.72(s, 3H).

단계 3: 디에틸 [(6-브로모-2-메틸퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트

문헌[참조: S. Shibuya in Tetrahedron 1997, 53.3, 815]의 과정에 따라 6-브로모-7-요오도-2-메틸퀴놀린을 ((디에톡시포스포닐)디플루오로메틸)아연 브로마이드와 반응시켜 당해 생성물을 수득하였다.

단계 4: 디에틸 [(6-브로모-2-포밀퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트

디옥산 15ml 중의 단계 3의 생성물(1.24g, 3.04mmol)에 셀레늄 디옥사이드(388mg, 1.15당량, 토치로 진공하에 건조시킴)를 가하고, 혼합물을 100℃에서 1.3시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 플래시 크로마토그래피로 실리카 상에서 30% EtOAc/톨루엔으로 정제하여 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 10.16(s, 1H), 8.63, (d, 1H), 8.48(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.13(d, 1H), 4.30(m, 4H), 1.33(t, 6H).

단계 5: 6-브로모-7-[(디에톡시포스포릴)(디플루오로)메틸]퀴놀린-2-카복실산

문헌[참조: Synthesis, 1993, 295]에 기재된 바와 같이, 포름산 1ml 중의 단계 4의 생성물(105mg, 0.25mmol)에

30% 과산화수소(0.13ml, 1mmol)를 적가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 무수 에탄올을 가하였다. 이를 3회 반복한 다음 잔여 에탄올을 증발시켜 표제 생성물을 오일로서 수득하였다.

[0305] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 8.63, (s, 1H), 8.49(s, 2H), 8.45(s, 1H), 4.30(m, 4H), 1.33(t, 6H).

[0306] 단계 6: 디에틸 [(2-[(페닐아미노)카보닐]-6-브로모퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트

[0307] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml 중의 단계 5의 생성물(109mg)에 EDCI(96mg), 아닐린(0.1ml) 및 휘니그 염기(0.1ml)를 가하였다. 용액을 상온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축 및 10 내지 25% EtOAc/톨루엔 구배의 실리카 상의 플래시 크로마토그래피로 아미드를 수득하였다.

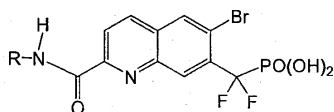
[0308] NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.2, (s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.5(d, 1H), 8.45(d, 1H), 8.4(s, 1H), 7.4-7.0(m, 5H), 4.30(m, 4H), 1.33(t, 6H).

[0309] 단계 7: [(2-[(페닐아미노)카보닐]-6-브로모퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포산(8)

[0310] 디클로로메탄(5ml) 및 TMSBr(7ml) 중의 디에틸 [(3-브로모-7-시아노-2-나프틸)(디플루오로)메틸]포스포네이트(2.2g) 용액을 밤새 교반하고, 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄(2×), 에탄올/물(2×)로 공증발시킨 다음, 메탄올 20ml에 용해시켰다. 이어서, 암모니아(30%)를 험차게 교반하면서 가하고, 혼합물을 농축하고, 메탄올(3×)로 공증발시켰다. 고체 잔여물을 에테르로 세척하여 목적하는 생성물을 백색 분말로서 수득하였다. MS(-ESI): m/z 457.2 및 456.3(M-1).

[0311] 표 1은 상기 반응식과 동일한 방법을 사용하여 제조한 실시예 8a과 유사한 유도체를 나타낸다.

**표 1**



실시예	R	MS (neg)
8a	Ph	457, 456
8b	H	381, 379
8c	Me	395, 393
8d	Bn	471, 469
8e	3-F-Ph	475, 473

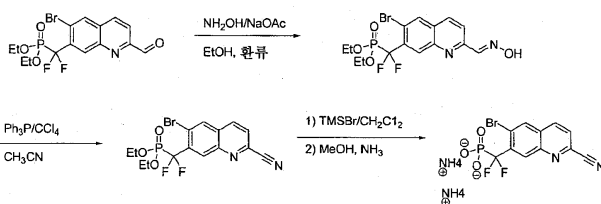
[0312]

[0313] 실시예 9a 내지 9i: (6-브로모-2-치환된 퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포산

[0314] 하기 표의 화합물을 반응식 5(실시예 8) 및 반응식 6(예를 들면, 표 2의 마지막 기재인 9-1)에 기재된 중간체로부터 각주에 나타난 바와 같이 제조하였다.

[0315] 실시예 9i(표 2): 디암모늄 [(6-브로모-2-시아노퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스페이트

**반응식 6**



[0316]

[0317] 단계 1: 디에틸 [(6-브로모-2-((하이드록시이미노)메틸)퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트

[0318] 실온에서 에탄올(12ml) 중의 디에틸 [(6-브로모-2-포미퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(525mg,

1.244mmol)[실시에 8, 단계 4]의 교반된 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(130mg, 1.865mmol) 및 나트륨 아세테이트(508mg, 3.73mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 수성 탄산수소나트륨에 붓고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하고, 수성 탄산수소나트륨(2×), 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고 진공하에 농축하여 조약한 디에틸 [(6-브로모-2-(E)-(하이드록시이미노)메틸]퀴놀린-7-일(디플루오로)메틸]포스포네이트를 수득하였다.

[0319] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm)(아세톤-d<sub>6</sub>) 11.19(1H, s), 8.44(1H, s), 8.39(1H, d, J= 8 72Hz), 8.36(1H, s), 8.29(1H, s), 8.13(1H, d, J= 8 72Hz), 4.34-4.26(4H, m), 3.6-1.29(6H, m)

[0320] 단계 2: 디에틸 [(6-브로모-2-시아노퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트

[0321] 실온에서 아세트니트릴(30ml) 중의 디에틸 [(6-브로모-2-(E)-(하이드록시이미노)메틸]퀴놀린-7-일(디플루오로)메틸]포스포네이트(520mg, 1.189mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(1.248g, 4.76mmol) 및 사염화탄소(230μl, 2.383mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 진공하에 건조물로 농축하고, 톨루엔 중의 에틸 아세테이트(20% 내지 30%)로 용리되는 플래시 크로마토그래피를 위해 실리카 상에 예비 흡수시켜 디에틸 [(6-브로모-2-시아노퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트를 수득하였다.

[0322] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm)(아세톤-d<sub>6</sub>): 8.72(1H, d, J= 8.52Hz), 8.63(1H, s), 8.43(1H, s), 8.13(1H, d, J= 8.52Hz), 4.36-4.26(4H, m), 1.41-1.29(6H, m). MS(+ESI)= 419.0 및 421.0.

[0323] 단계 3: 디암모늄 [(6-브로모-2-시아노퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스페이트

[0324] 디클로로메탄(9) 중의 디에틸 [(6-브로모-2-시아노퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(370mg, 0.883mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 브로모트리메틸실란(1.15ml, 8.83mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 건조물로 농축하고, 디클로로메탄(2×)으로 공증발시켰다. 에탄올(5ml)을 잔여물에 가하고, 이를 20분 동안 교반하였다. 이를 건조물로 농축하고, 에탄올(2×)로 공증발시켰다. 잔여물을 메탄올(8ml)에 용해시키고 메탄올(4.4ml, 8.80mmol) 중의 2.0M 암모니아를 적가하였다. 이를 20분 동안 교반하고, 건조물로 농축하고, 디에틸 에테르에 현탁하였다. 침전물을 여과하여 디암모늄 [(6-브로모-2-시아노퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트를 수득하였다.

[0325] <sup>1</sup>H NMR δ (ppm)(CD<sub>3</sub>OD): 8.69(1H, s), 8.48(1H, d, J= 8.50Hz), 8.39(1H, s), 7.89(1H, d, J= 8.50Hz), MS(-ESI) = 361.0 및 363.0.

**표 2**

실시예	구조	MS (neg)
9a		350, 352
9b		350, 352
9c		364, 366
9d		380, 382
9e		378, 380
9f		398, 400
9g		379, 381
9h		407, 409
9i		361, 363

[0326]

[0327] 9a) 실시예 1, 단계 8에서와 같이 디에틸 [(6-브로모-2-메틸퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예

8, 단계 3)를 TMSBr 가수분해하여 제조한다.

- [0328] 9b) 문헌[참조: S. Shibuya in Tetrahedron 1997, vol 53, no 3, 815]에 따라 6-브로모-5-요오도-2-메틸퀴놀린 (실시예 8, 단계 2)을 ((디에톡시포스포닐)디플루오로메틸)아연 브로마이드와 반응시킨 다음, 실시예 1, 단계 8에서와 같이 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0329] 9c) 실시예 1, 단계 8에서와 같이 디에틸 [(6-브로모-2-포밀퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 8, 단계 4)를 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0330] 9d) -78 내지 -10℃에서 THF 중에서 메틸마그네슘을 디에틸 [(6-브로모-2-포밀퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 8, 단계 4)에 가한 다음, 실시예 1, 단계 8에서와 같이 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0331] 9e) 디에틸 [(6-브로모-2-(1-하이드록시에틸)퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 9d)를 EtOAc 중의 MnO<sub>2</sub>로 실온에서 1.5시간 동안 산화시킨 다음, 실시예 1, 단계 8에서와 같이 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0332] 9f) 디에틸 [(6-브로모-2-(1-하이드록시에틸)퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 9d)를 메탄설폰닐 클로라이드 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 과량의 DBU와 실온에서 수 시간 동안 반응시킨 다음, 실시예 1, 단계 8에서와 같이 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0333] 9g) 디에틸 [(6-브로모-2-포밀퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 8, 단계 4)를 하이드록실아민 하이드로클로라이드(2당량) 및 나트륨 아세테이트 트리하이드레이트(4당량)와 환류 에탄올 중에서 5시간 동안 반응시킨 다음, 실시예 1, 단계 8에서와 같이 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0334] 9h) 디에틸 [(6-브로모-2-아세틸퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 9e)를 피리딘 중의 메톡시아민 하이드로클로라이드(3당량)와 80℃에서 2시간 동안 반응시킨 다음, 실시예 1, 단계 8에서와 같이 TMSBr 가수분해하여 제조한다.
- [0335] 9i) 디에틸 [(6-브로모-2-((하이드록시이미노)메틸)퀴놀린-7-일)(디플루오로)메틸]포스포네이트(실시예 9g)를 CH<sub>3</sub>CN 중의 트리페닐포스핀 및 CCl<sub>4</sub>으로 탈수시킨 다음[참조: Synth. Commun. 1990, 2785] TMSBr 가수분해하여 (실시예 9i) 제조한다.