(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년09월06일
(11) 등록번호 10-0755579
(24) 등록일자 2007년08월29일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04(2006.01) *C07D 409/14*(2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7021778
(22) 출원일자 2005년11월15일
심사청구일자 2005년11월15일
번역문제출일자 2005년11월15일
(65) 공개번호 10-2006-0011874
공개일자 2006년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/004978
국제출원일자 2004년05월10일
(87) 국제공개번호 WO 2004/101569
국제공개일자 2004년11월25일
(30) 우선권주장
60/470,780 2003년05월15일 미국(US)
60/562,763 2004년04월16일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO02068423A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 32 항

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
버텔 스티븐 조셉
미국 뉴저지주 07945 멘드함 타운쉽 칼라이스 로드 16
타카르 크시티지 츠하빌브하이
미국 뉴저지주 07012 클리프톤 크놀우드 테라스 167
(74) 대리인
김창세

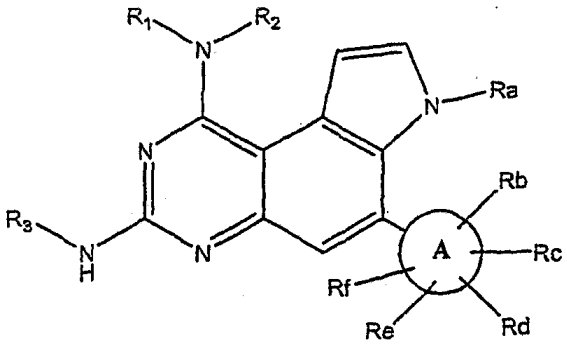
심사관 : 강태현

(54) 단백질 티로신 포스파타제 억제제로서디아미노피롤로퀴나졸린 화합물

(57) 요 약

본 발명은 단백질 티로신 포스파타제, 특히 PTP_1B의 억제 및 포유류의 혈중 글루코스 농도의 저하에 유용한, 하기 화학식 I의 디아미노피롤로퀴나졸린 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f 및 A는 본원에서 정의한 바와 같다.

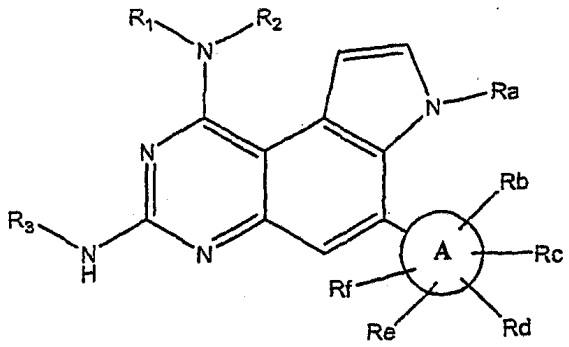
(56) 선행기술조사문헌
WO99058522A
EP542497A

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

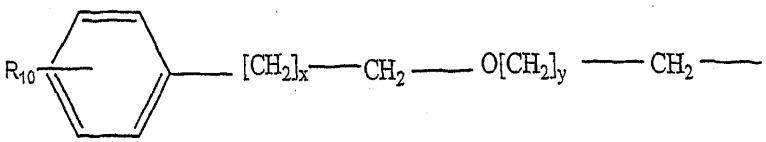
A는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리, 또는 S, N 및 O로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리이고;

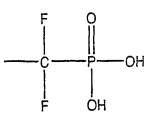
R_1은 C_1-C_6 알킬, 아세틸, 디메틸설파모일, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬, 디하이드록시-C_1-C_6 알킬, 페닐-C_1-C_6 알킬, 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬 및 페닐-C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 상기 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R_2는 수소, C_1-C_6 알킬, 아세틸, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬, 디하이드록시-C_1-C_6 알킬, 페닐-C_1-C_6 알킬 및 페닐-C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 이때 상기 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R_3는 수소 또는 메틸이고;

R_a는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬, 디하이드록시-C_1-C_6 알킬, 페닐-C_1-C_6 알킬, 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬 및





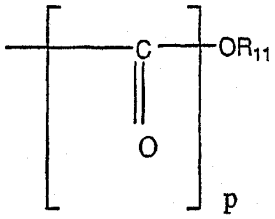
(여기서, R_{10}은 수소 또는 이고,

x 및 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b 및 R_c는 개별적으로 수소; C_1-C_6 알킬; 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥

시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; C_1-C_{20} 알콕시; 페녹시; 할로겐; C_1-C_6 알킬로 치환된 페닐-C_1-C_6 알킬; 페닐-C_1-C_6 알콕시; 및



(여기서, R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고,

p는 0 내지 1의 정수이다)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_d는 수소; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; 또는 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬이고;

R_e는 수소; 할로겐; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; 또는 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬이고;

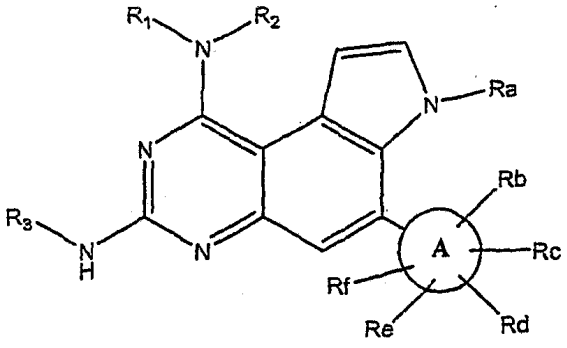
R_f는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

A는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리, 또는 S, N 및 O로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리이고;

R_1은 C_1-C_6 알킬, 아세틸, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬, 및 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2는 수소, C_1-C_6 알킬, 아세틸 및 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_3는 수소 또는 메틸이고;

R_a는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬, 및 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b는 수소; C_1-C_6 알킬; 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; C_1-C_{20} 알콕시; 및 페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_c 및 R_d는 독립적으로 수소; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; 또는 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬이고;

R_e는 수소; 할로겐; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; 또는 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬이고;

R_f는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R_1이 메틸, 에틸, 벤질, 아세틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필 및 2-벤질옥시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2가 수소, 메틸, 에틸, 벤질 및 아세틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_a가 수소, 메틸, 하이드록시에틸, 2-벤질옥시-에틸 및 2-[4-디플루오로포스포노-메틸]-벤질옥시]-에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b가 수소, 메틸, 메톡시, 페녹시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_c 및 R_d가 각각 독립적으로 수소 및 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

R_e가 수소, 염소 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

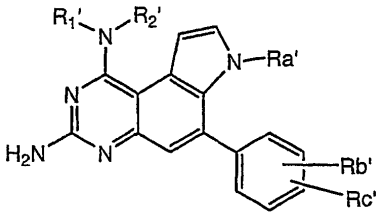
R_f가 수소 및 메틸로부터 선택된 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 I-B를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I-B

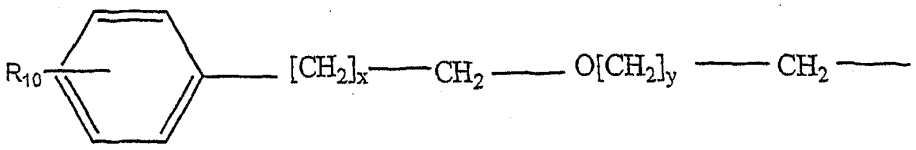


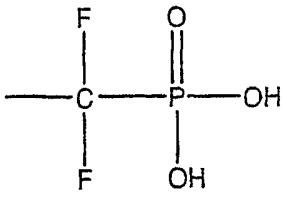
상기 식에서,

R_1'은 C_1-C_6 알킬; 페닐 C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬이고;

R_2'은 수소; C_1-C_6 알킬; 페닐-C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬이고;

R_a'은 수소; C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 및



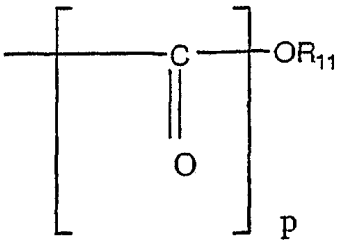


(여기서, R_{10}은 수소 또는 이고,

x 및 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b' 및 R_c'은 개별적으로 수소; 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬; 할로겐; C_1-C_6 알킬로 치환된 페닐-C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬; 페닐-C_1-C_6 알콕시; 및



(여기서, R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고,

p는 0 내지 1의 정수이다)

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

R_1'이 C_1-C_6 알킬이고;

R_2'이 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R_b' 및 R_c'이 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬 또는 수소이며, R_b' 및 R_c'중 하나 이상이 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

R_1'이 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

R_2'이 수소, 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

R_b' 및 R_c'이 독립적으로 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬 또는 수소이며, R_b' 및 R_c'중 하나 이상이 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 7

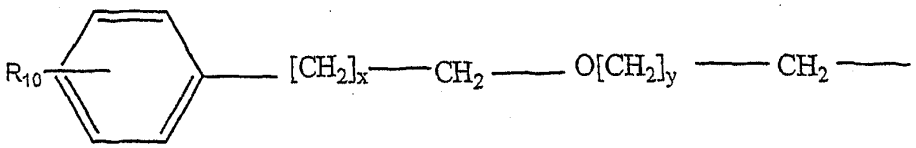
제 5 항에 있어서,

R_a'이 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

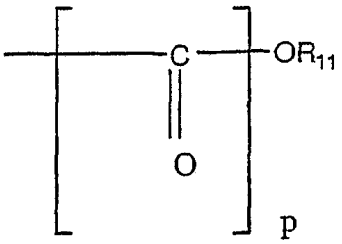
R_a'이



(여기서, R_{10}, x 및 y는 제 5 항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 9

제 4 항에 있어서,



R_b' 및 R_c' 중 하나가

(여기서, R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고,

p는 0 내지 1의 정수이다)인 화합물.

청구항 10

제 4 항에 있어서,

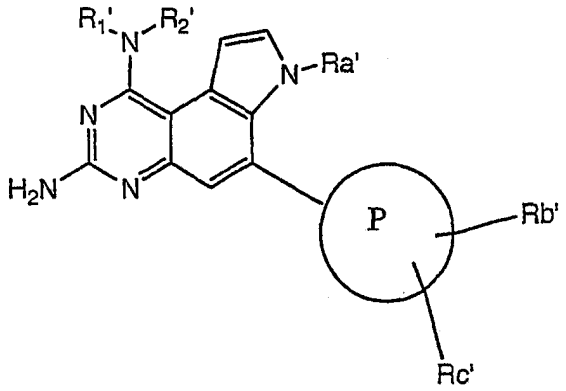
R_b' 및 R_c' 중 하나가 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 I-A를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I-A



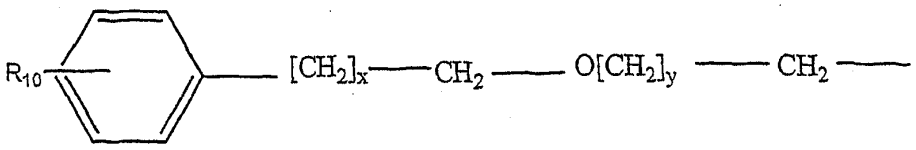
상기 식에서,

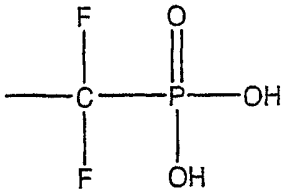
Ⓟ는 산소, 황 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리이고;

R_1'은 C_1-C_6 알킬; 페닐-C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬이고;

R_2'은 수소; C_1-C_6 알킬; 페닐-C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시-C_1-C_6 알킬이고;

R_a'은 수소; 페닐-C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 및

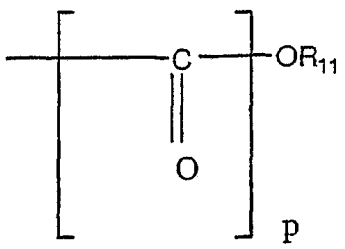


(여기서, R_{10}은 수소 또는  이고,

x 및 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b' 및 R_c'은 개별적으로 수소; 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬; 할로겐; C_1-C_6 알킬로 치환된 페닐-C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬; 페닐-C_1-C_6 알콕시; 및



(여기서, R_{11}은 수소, C_1-C_6 알킬 또는 페닐이고,

p는 0 내지 1의 정수이다)

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

ⓟ가 고리 내 단지 1개의 헤테로방향족 원자로서 황 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인 화합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

R_b' 및 Rc'이 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R_1'이 C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R_2'이 수소; C_1-C_6 알킬; 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

R_b' 및 R_c'이 독립적으로 수소 또는 페닐-C_1-C_6 알콕시이며, 단 R_b' 및 R_c'중 하나 이상이 수소가 아니고;

R_1'이 C_1-C_6 알킬, 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R_2'이 수소, C_1-C_6 알킬, 모노하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 디하이드록시로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 15

제 11 항에 있어서,

ⓟ가 단지 1개의 헤테로 원자로서 산소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

R_1'이 C_1-C_6 알킬이고;

R_2'이 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 17

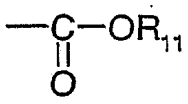
제 11 항에 있어서,

ⓟ가 단지 1개의 헤테로 원자로서 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

R_b' 및 R_c' 중 하나가 수소이고 나머지 하나가 수소, C_1-C_6 알킬 또는



(여기서, R_{11}은 페닐 또는 C_1-C_6 알킬이다)이고;

R_1' 및 R_2'은 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 19

제 11 항에 있어서,

ⓟ가 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

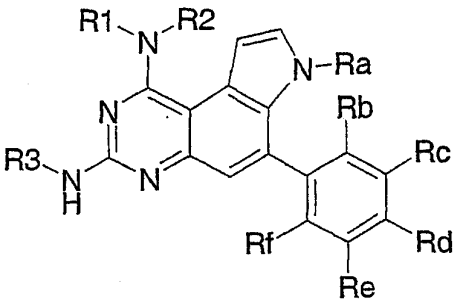
R_b' 및 R_c'이 C_1-C_6 알킬 또는 수소인 화합물.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



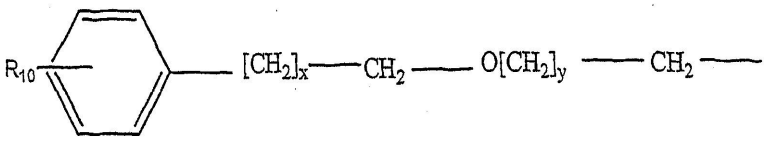
상기 식에서,

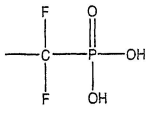
R_1은 C_1-C_6 알킬, 아세틸, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬 및 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 상기 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R_2는 수소, C_1-C_6 알킬, 아세틸 및 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 상기 C_1-C_6 알킬은 C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기 하나 이상으로 치환될 수 있고;

R_3는 수소 또는 메틸이고;

R_a는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬, 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬 및



(여기서, R_{10}은 수소 또는  이고, x 및 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b는 수소; C_1-C_6 알킬; 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; C_1-C_{20} 알콕시; 및 페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_c 및 R_d는 독립적으로 수소; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; 또는 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬이고;

R_e는 수소; 할로겐; C_3-C_7 사이클로알킬, 니트로, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐, 나프틸, 하이드록시, 할로겐, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬 설피닐, C_1-C_6 알킬 설포닐 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{20} 알킬; 또는 퍼플루오로-C_1-C_6 알킬이고;

R_f는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

R_1이 메틸, 에틸, 벤질, 아세틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필 및 2-벤질옥시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2가 수소, 메틸, 에틸, 벤질 및 아세틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_a가 수소, 메틸, 하이드록시에틸, 2-벤질옥시에틸 및 2-[4-디플루오로포스포노-메틸]-벤질옥시]-에틸로이루어진 군으로부터 선택되고;

R_b가 수소, 메틸, 메톡시, 페녹시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_c 및 R_d가 독립적으로 수소 또는 트리플루오로메틸이고;

R_e가 수소, 염소 또는 트리플루오로메틸이고;

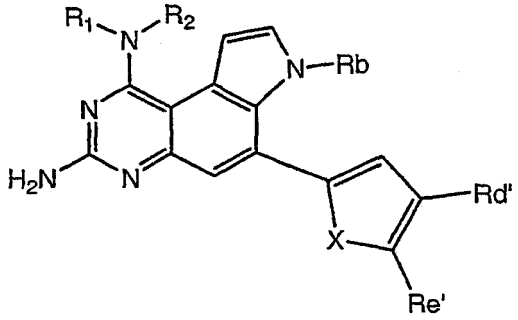
R_f가 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 III



상기 식에서,

R_1은 C_1-C_6 알킬, 아세틸 및 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2는 수소 또는 메틸이고;

X는 황, 산소, 질소 또는 N-tert-부톡시카르보닐이고;

R_b는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시-C_1-C_{20} 알킬 및 벤질옥시-C_1-C_{20} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_d' 및 R_e'은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_{20} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

R_1이 메틸, 에틸, 아세틸 및 3-하이드록시프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2가 수소 또는 메틸이고;

R_b가 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_d' 및 R_e'이 독립적으로 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 25

제 1 항에 있어서,

7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1,N_1-트리메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

N_1-에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-7,N,N_1,N_3-테트라메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1-디에틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7-에틸-N_1,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7-메틸-N_1,N_1-디프로필-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7-메틸-1-피페리딘-1-일-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-3-일아민,

N_1,N_1-디벤질-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7-메틸-1-피롤리딘-1-일-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-3-일아민,

6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1,N_1-트리메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1,N_1,N_3-테트라메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-요오도-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1,N_1-트리메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1-디메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-푸란-2-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

2-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,

2-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올,

3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1-올,

3-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1-올,

2-[3-아미노-7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,

6-푸란-3-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

2-(3-아미노-1-디메틸아미노-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-6-일)-피롤-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

6-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1-디메틸-6-(2-페녹시-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

2-[3-아미노-7-(2-하이드록시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,

6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1,2-디올,

2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에탄올,

[(4-{2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에톡시메틸}-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산,

6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-트리플로오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1-비스-(2-벤질옥시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

2-[[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일]-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-에탄올,

3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-2,7-디하이드로-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-온,

7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민, 및

6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

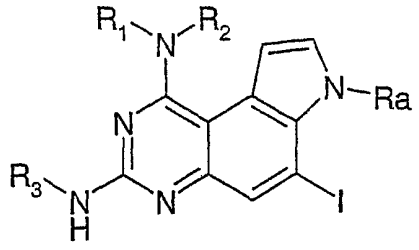
6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민, 및

6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

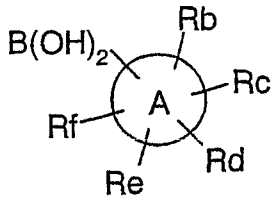
청구항 27

하기 화학식 XII의 화합물을 하기 화학식 XIII의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 XII



화학식 XIII



상기 식에서,

R_1, R_2, R_3, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f 및 A는 제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 28

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 27 항에 따른 제조 방법에 따라 제조된 화합물.

청구항 29

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 보조약을 포함하는, 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물.

청구항 30

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 물질로 사용하기 위한 화합물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

PTP_1B 억제제에 의해 조정되는 질병의 치료 또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 사람을 제외한 동물에 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병의 치료 또는 예방 방법.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

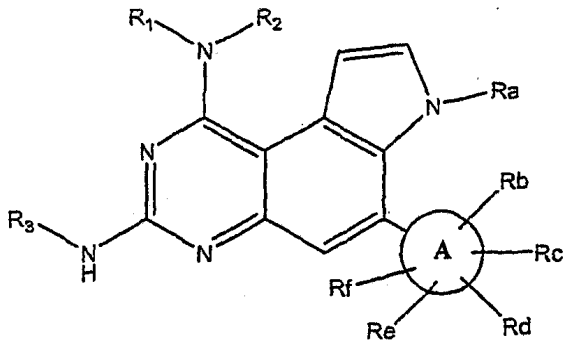
삭제

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 단백질 티로신 포스파타제, 특히 PTP_1B의 억제 및 포유류의 혈중 글루코스 농도의 저하에 유용한 디아미노피롤로퀴나졸린 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



<2>

<3> 상기 식에서,

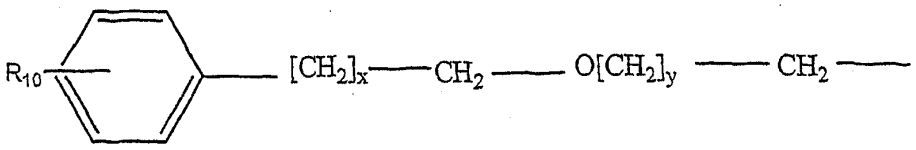
<4> A는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리, 또는 S, N 및 O로부터 선택된 적어도 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리이고,

<5> R_1은 저급 알킬, 아세틸, 디메틸설파모일, 하이드록시알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 벤질옥시알킬, 및 페닐 저급 알콕시 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

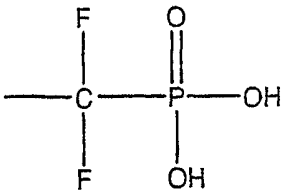
<6> R_2는 수소, 저급 알킬, 아세틸, 하이드록시알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 페닐 저급 알킬 및 페닐 저급 알콕시 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<7> R_3는 수소 또는 메틸이고;

<8> R_a는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 하이드록시알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 벤질옥시알킬 또는

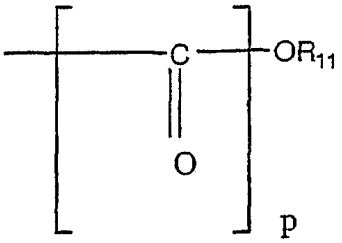


<9>



<10> (여기서 R_{10}은 수소 또는 이고, x와 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<11> R_b 및 R_c는 개별적으로 수소, 저급 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 페녹시, 할로겐, 치환되지 않은 저급 알킬 치환된 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알콕시 또는



<12>

<13> (여기서 R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 저급 알킬이고,

<14> p는 0 내지 1의 정수이다)

<15> 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<16> R_d는 수소, 치환된 알킬 또는 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<17> R_e는 수소, 할로겐 또는 치환된 알킬 및 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<18> R_f는 수소 또는 저급 알킬이다.

배 경 기 술

<19> 단백질 티로신 포스파타제(PTPases)는 세포 성장 및 분화를 조절하는 과정에서 주요한(key) 효소이다. 상기 효소의 억제는 티로신 포스포릴화 디포스포릴화가 역할을 담당하는 다중 신호전달 경로(multiple signaling pathway)의 조정에서 역할을 할 수 있다. PTP_1B는 상기 효소 군의 원형(prototypical) 멤버로서 사용되곤 하는 특정 단백질 티로신 포스파타제이다.

<20> PTPase 억제제는 당뇨병 치료의 유망한 후보(potential) 치료제로서 인식되고 있다. Moeller et al., **3**(5):527-40, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2000; or Zhang, Zhong-Yin, **5**:416-23, Current Opinion in Chemical Biology, 2001 등 참조. 치료제로서 PTPase 억제제의 용도는 Expert Opin Investig Drugs **12**(2):223-33, Feb.2003 등 몇 편의 리뷰 논문에서 논의 대상이 되고 있다.

발명의 상세한 설명

<21> 달리 언급하지 않는 한, 본원 발명을 기술하는데 사용된 여러 용어의 의미 및 범주를 하기에 설명하고 정의한다.

<22> 본원 명세서에서 "저급"이란 용어는 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 탄소 원자(들)로 이루어진 기를 의미한다.

<23> "할로겐" 또는 "할로"란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 및 브롬을 지칭한다.

<24> "알킬"이란 용어는 단독 또는 조합된, 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 16, 보다 바람직하게는 1 내지 10의 분지쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬기는 하기 정의한 바와 같이 저급 알킬 대신 치환될 수 있다. 하기 정의한 바와 같은 저급 알킬기가 바람직한 알킬기이다.

<25> 본원 명세서에서 사용된 바와 같이 "저급 알킬"이란 용어는 단독 또는 조합된, 최대 탄소수 6의 탄소 원자, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 저급 알킬기는 독립적으로 사이클로알킬, 니트로, 아릴옥시, 아릴, 하이드록시, 할로겐, 시아노, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알킬티오, 저급 알킬 설피닐, 저급 알킬 설포닐 및 치환된 아미노로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 치환된 저급 알킬기의 예로는 2,3-디하이드로프로필과 3-하이드록시프로필을 들 수 있다.

<26> "저급 알콕시"란 용어는 탄소수 1 내지 6인 탄소 원자, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시 등을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다.

<27> "퍼플루오로(perfluoro)-저급 알킬"이란 용어는 저급 알킬기 중의 모든 수소가 불소로 치환 또는 대체된 저급 알킬기를 의미한다. 바람직한 퍼플루오로-저급 알킬기로는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로

프로필 등이 있다.

<28> "헤테로아릴"이란 용어는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자 등의 헤테로원자를 함유하는 모노-, 비- 또는 트리-사이클릭 방향족 기를 의미한다. "헤테로아릴" 기의 예로는 피리딜기, 티에닐기, 벤조푸라닐기, 피리미디닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기 및 이소옥사졸릴기, 인돌리닐기, 푸릴기, 옥사디아졸릴기, 벤조티아졸릴기, 피라지닐기, 벤조티아디아졸릴기, 티아졸리디닐기, 이미다조티아졸릴기, 피페리디닐기, 피페라지닐기 및 테트라하이드로피라닐기 등이 있다.

<29> "아릴"이란 용어는 종래의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 모노- 또는 비사이클릭 방향족 기, 예컨대 페닐 또는 나프틸기를 의미한다. 바람직한 치환기로는 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시 저급 알킬, 하이드록시, 하이드록시알콕시, 할로겐, 저급 알킬티오, 저급 알킬설피닐, 저급 알킬 설포닐, 시아노, 니트로, 퍼플루오로알킬, 알카니오일, 아로일, 아릴알키닐, 저급 알키닐 및 저급 알카노일아미노 등이 있다. 특히 바람직한 치환기로는 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐, 시아노 및 퍼플루오로 저급 알킬이 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 아릴기의 예로는 페닐, p-메톡시페닐, p-클로로페닐, m-하이드록시 페닐, m-메틸티오페닐, 벤질옥시에틸 등을 들 수 있다.

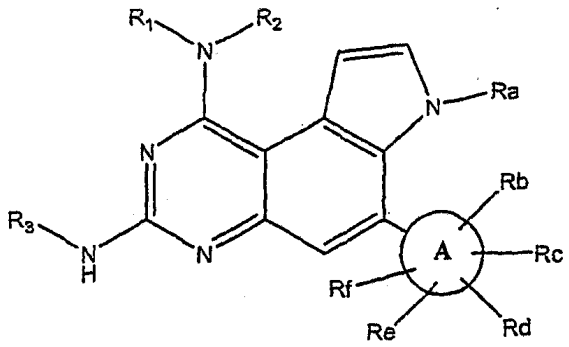
<30> "저급 알킬-아릴"이란 용어는 하나 이상의 수소 원자가 아릴기로 대체된 저급 알킬기를 의미한다. 종래의 저급 알킬-아릴, 예컨대 벤질 등이 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

<31> "저급 알콕시-아릴"이란 용어는 하나 이상의 수소 원자가 알콕시기로 대체된 저급 알콕시기를 의미한다. 종래의 저급 알콕시-아릴, 예컨대 벨질옥시 등이 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

<32> "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 화학식 I, I-A, 및 I-B의 화합물의 특성 및 생물학적 유효성을 보유하고, 적합한 무독성 유기 혹은 무기산, 또는 유기 혹은 무기염기로부터 형성되는, 종래의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. 샘플 산 부가염은 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 설팜산, 인산 및 질산 등의 무기산으로부터 유래하는 것, 그리고 p-톨루엔설폰산, 살리실산, 메탄설폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산 등의 유기산으로부터 유래하는 것을 포함한다. 샘플 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4차 암모늄 하이드록사이드, 예컨대 테트라에틸암모늄 하이드록사이드로부터 유래하는 것을 포함한다. 약학적 화합물(즉 약물)의 염으로의 화학적 변형 기술은 물리, 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 가용성이 향상된 화합물을 수득하기 위해 약학자들에게 널리 공지된 기술이다. H.Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(6th Ed.1995) at pp.196 and 1456-1457 참조.

<33> 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

<34> 화학식 I

<35> 

<36> 상기 식에서,

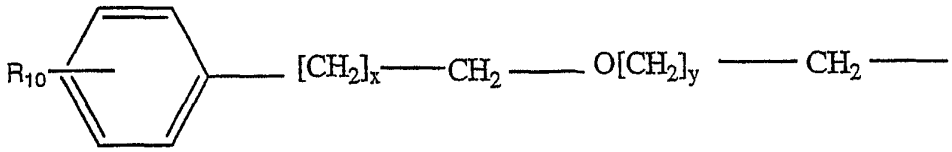
<37> A는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리, 또는 S, N 및 O로부터 선택된 적어도 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리이고,

<38> R_1은 저급 알킬, 아세틸, 디메틸설파모일, 하이드록시알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 벤질옥시알킬, 및 페닐 저급 알콕시 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

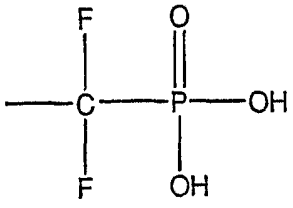
<39> R_2는 수소, 저급 알킬, 아세틸, 하이드록시알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 페닐 저급 알킬 및 페닐 저급 알콕시 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<40> R_3는 수소 또는 메틸이고;

<41> R_a는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 하이드록시알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 벤질옥시알킬 또는

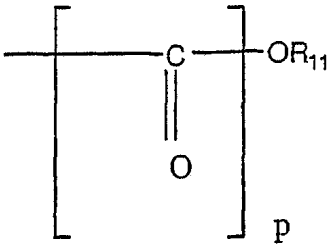


<42>



<43> (여기서 R_{10}은 수소 또는 이고, x와 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<44> R_b 및 R_c는 개별적으로 수소, 저급 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 페녹시, 할로겐, 치환되지 않은 저급 알킬 치환된 페닐 저급 알킬, 페닐 저급 알콕시 또는



<45>

<46> (여기서 R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 저급 알킬이고, p는 0 내지 1의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

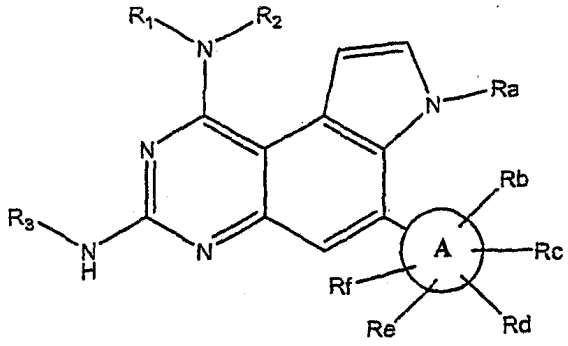
<47> R_d는 수소, 치환된 알킬 또는 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<48> R_e는 수소, 할로겐 또는 치환된 알킬 및 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<49> R_f는 수소 또는 저급 알킬이다.

<50> 바람직한 실시양태는, 상기 정의한 바와 같은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

<51> 화학식 I



<52>

<53> 상기 식에서,

<54> A는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리, 또는 S, N 및 O로부터 선택된 적어도 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 불포화 또는 포화 고리이고,

<55> R_1은 저급 알킬, 아세틸, 하이드록시알킬, 및 벤질옥시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<56> R_2는 수소, 저급 알킬, 아세틸, 및 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<57> R_3는 수소 또는 메틸이고;

<58> R_a는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시알킬, 및 벤질옥시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<59> R_b는 수소, 저급 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬, 치환된 알킬, 알콕시 및 페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<60> R_c 및 R_d는 독립적으로 수소 또는 치환된 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<61> R_e는 수소, 할로겐 또는 치환된 알킬 및 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<62> R_f는 수소 또는 저급 알킬이다.

<63> 또다른 바람직한 실시양태는,

<64> R_1이 메틸, 에틸, 벤질, 아세틸, 2,3-디하이드로프로필, 3-하이드록시프로필 및 2-벤질옥시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<65> R_2가 수소, 메틸, 에틸, 벤질, 및 아세틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<66> R_a가 수소, 메틸, 하이드록시에틸, 2-벤질옥시-에틸 및 2-[4-디플루오로포스포노-메틸]-벤질옥시]-에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<67> R_b가 수소, 메틸, 메톡시, 페녹시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

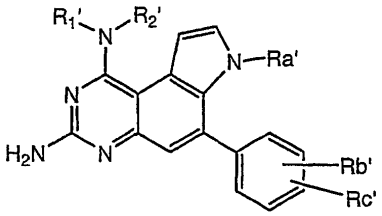
<68> R_c 및 R_d가 각각 독립적으로 수소와 트리플루오로메틸로부터 선택되고;

<69> R_e가 수소, 염소 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<70> R_f가 수소와 메틸로부터 선택된, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<71> 본 발명의 또다른 실시양태는, 상기 정의한 바와 같은 하기 화학식 I-B를 갖는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I-B

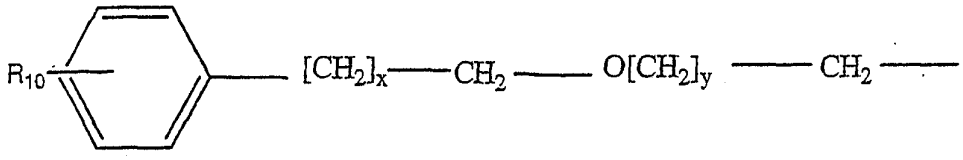
<72> 

<73> 상기 식에서,

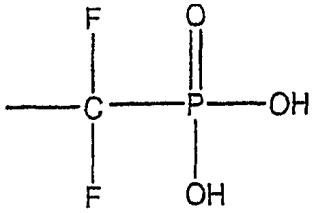
<74> R_1'은 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 또는 페닐 저급 알콕시 저급 알킬이고;

<75> R_2'은 수소, 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 또는 페닐 저급 알콕시 저급 알킬이고;

<76> R_a'은 수소, 저급 알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 또는

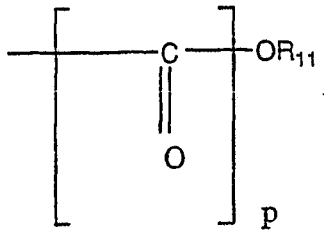


<77>



<78> (여기서, R_{10}은 수소 또는 이고, x와 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<79> R_b' 및 R_c'은 개별적으로 수소, 플루오로-저급 알킬, 할로겐, 치환되지 않은 저급 알킬 치환된 페닐 저급 알킬, 저급 알킬, 페닐 저급 알콕시 또는



<80>

<81> (여기서, R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 저급 알킬이고, p는 0 내지 1의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<82> 본 발명의 또다른 실시양태는,

<83> R_1'이 저급 알킬이고;

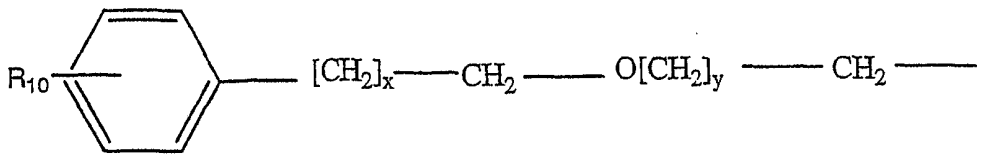
<84> R_2'이 수소 또는 저급 알킬이고;

<85> R_b' 및 R_c'이 퍼플루오로저급알킬 또는 수소인(이 때 적어도 하나 이상의 R_b'과 R_c'이 퍼플루오로저급알킬이다), 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<86> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_1'이 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고, R_2'이 수소 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고, R_b' 및 R_c'이 독립적으로 퍼플루오로저급알킬 또는 수소인(이 때 적어도 하나 이상의 R_b'과 R_c'이 퍼플루오로저급알킬이다), 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

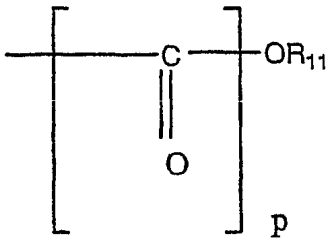
<87> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_a'이 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<88> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_a'이



<89>

<90> (여기서 R_{10}, x 및 y는 상기 정의한 바와 같다)인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.



<91> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_b' 및 R_c' 중 하나가

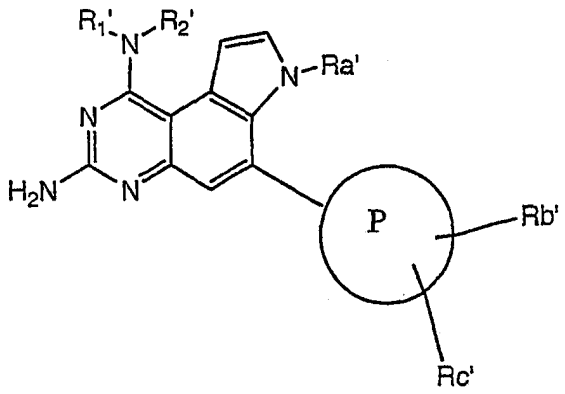
<92> (여기서 R_{11}은 수소, 페닐 또는 치환되지 않은 저급 알킬이고,

<93> p는 0 내지 1의 정수이다) 또는 저급 알콕시인인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<94> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_b' 및 R_c' 중 하나가 저급 알킬인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<95> 본 발명의 또다른 실시양태는, 상기 정의한 바와 같은 하기 화학식 I-A를 갖는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I-A



<96>

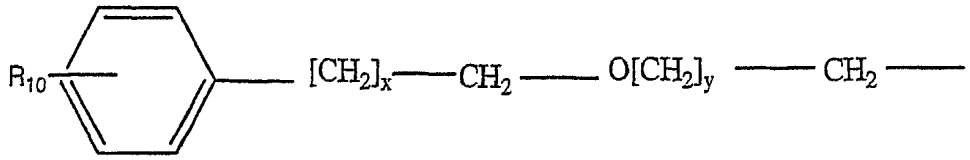
<97> 상기 식에서,

<98> ⓟ는 산소, 황 또는 질소로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리이고;

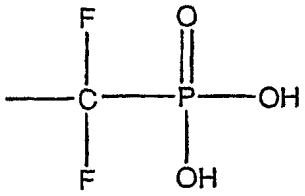
<99> R_1'은 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 또는 페닐 저급 알콕시 저급알킬이고;

<100> R_2'은 수소, 저급 알킬, 페닐 저급 알킬, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬, 또는 페닐 저급 알콕시 저급 알킬이고;

<101> R_a'은 수소, 페닐 저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬 또는

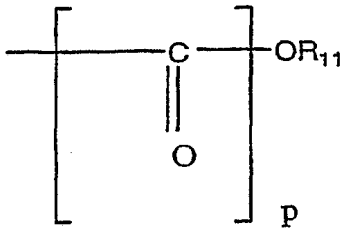


<102>

<103> (여기서 R_{10}은 수소 또는  이고,

<104> x와 y는 개별적으로 0 내지 4의 정수이다)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<105> R_b' 및 R_c'은 개별적으로 수소, 퍼플루오로-저급 알킬, 할로겐, 저급 알킬 치환된 페닐 저급 알킬, 저급 알킬, 페닐 저급 알콕시 또는

<106> 

<107> (여기서 R_{11}은 수소, 저급 알킬 및 페닐이고,

<108> p는 0 내지 1의 정수이다)

<109> 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<110> 본 발명의 또다른 실시양태는, ⓟ가 고리 내 단 1개의 헤테로방향족 원자로서 황 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<111> 본 발명의 또다른 실시양태는,

<112> R_b' 및 R_c'이 수소 또는 저급 알킬이고;

<113> R_1'이 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고;

<114> R_2'이 수소, 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 저급 알킬인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<115> 본 발명의 또다른 실시양태는,

<116> R_b' 및 R_c'이 독립적으로 수소 또는 저급 알콕시 또는 페닐 저급 알콕시이고(이 때 적어도 하나의 R_b' 및 R_c'는 수소가 아니다);

<117> R_1'이 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고;

<118> R_2'이 수소 또는 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<119> 본 발명의 또다른 실시양태는, ⓟ가 단 1개의 헤테로 원자로서 신소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

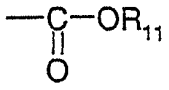
<120> 본 발명의 또다른 실시양태는,

<121> R_1'이 저급 알킬이고;

<122> R_2'이 수소 또는 저급 알킬인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<123> 본 발명의 또다른 실시양태는, ⓟ가 단 1개의 헤테로 원자로서 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<124> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_b' 및 R_c' 중 하나가 수소이고 나머지 하나가 수소, 저급 알킬 또는



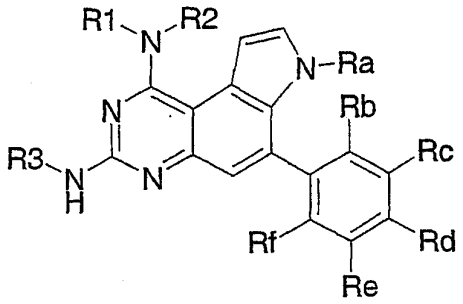
(여기서 R_{11}은 페닐 또는 저급 알킬이고; R_1' 및 R_2'은 저급 알킬이다)인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<125> 본 발명의 또다른 실시양태는, ⓟ가 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<126> 본 발명의 또다른 실시양태는, R_b' 및 R_c'이 저급 알킬, 수소 또는 저급 알콕시인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<127> 본 발명의 또다른 실시양태는, 하기 화학식 II를 갖는 상기 정의한 바와 같은 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 II



<128>

<129> 상기 식에서,

<130> R_1은 저급 알킬, 아세틸, 하이드록시알킬, 및 벤질옥시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<131> R_2는 수소, 저급 알킬, 아세틸, 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<132> R_3는 수소 또는 메틸이고;

<133> R_a는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 하이드록시알킬 및 벤질옥시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<134> R_b는 수소, 저급 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬, 치환된 알킬, 알콕시 및 페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<135> R_c 및 R_d는 독립적으로 수소 또는 치환된 알킬, 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<136> R_e는 수소, 할로겐 또는 치환된 알킬 및 퍼플루오로-저급 알킬이고;

<137> R_f는 수소 또는 저급 알킬이다.

<138> 본 발명의 또다른 실시양태는,

<139> R_1이 메틸, 에틸, 알릴, 벤질, 아세틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필 및 2-벤질옥시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<140> R_2가 수소, 메틸, 에틸, 알릴, 벤질, 및 아세틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<141> R_a가 수소, 메틸, 하이드록시에틸, 2-벤질옥시-에틸 및 2-[4-디플루오로포스포노-메틸]-벤질옥시]-에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<142> R_b가 수소, 메틸, 메톡시, 페녹시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

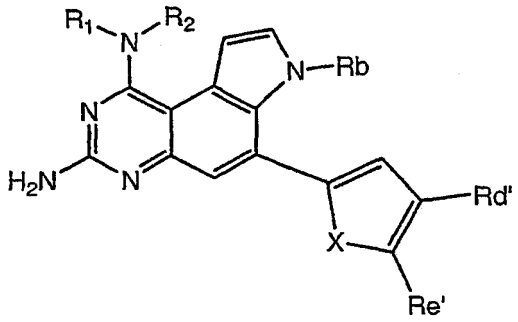
<143> R_c 및 R_d가 독립적으로 수소 또는 트리플루오로메틸이고;

<144> R_e가 수소, 염소 할로겐 또는 트리플루오로메틸이고;

<145> R_f가 수소 또는 메틸인, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<146> 본 발명의 또다른 실시양태는, 하기 화학식 III을 갖는 상기 정의한 바와 같은 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 III

<147> 

<148> 상기 식에서,

<149> R_1은 수소, 저급 알킬, 아세틸, 하이드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<150> R_2는 수소 또는 메틸이고;

<151> X는 황, 산소, 질소 또는 N-tert-부톡시카르보닐이고;

<152> R_b는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 하이드록시알킬 및 벤질옥시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<153> R_d' 및 R_e'는 독립적으로 수소, 저급 알킬 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<154> 본 발명의 또다른 실시양태는,

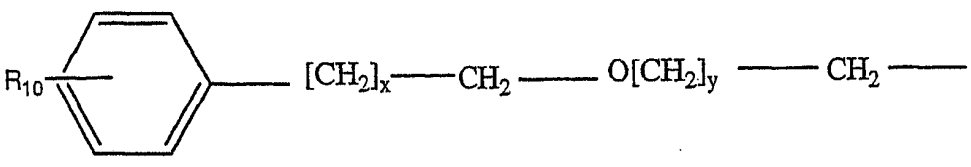
<155> R_1이 메틸, 에틸, 아세틸, 3-하이드록시프로필 및 디메틸설파모일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<156> R_2 및 R_b'이 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<157> R_d' 및 R_e'이 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된, 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<158> 화학식 I-B의 바람직한 화합물에는 몇몇 바람직한 실시양태가 존재한다. 첫번째 실시양태에 따르면, R_1'은 수소 또는 치환되지 않은 저급 알킬이고, R_2'은 치환되지 않은 저급 알킬이고, R_b' 및 R_c'은 퍼플루오로저급알킬, 바람직하게는 트리플루오로메틸이다(이 때 적어도 하나의 R_b' 및 R_c'은 퍼플루오로저급알킬이다). 화학식 I-A의 화합물의 첫번째 실시양태에 따르면, R_a'은 수소, 치환되지 않은 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고, R_b' 및 R_c'은 퍼플루오로저급알킬, 예컨대 트리플루오로메틸이고 나머지는 수소 또는 퍼플루오로저급알킬이다.

<159> 화학식 I-B의 화합물의 또다른 실시양태에 따르면, R'은

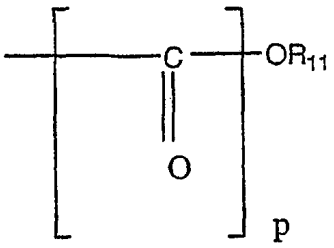
<160> 

<161> (여기서, R_{10}, x 및 y는 상기와 같다)일 수 있다. 이 실시양태에 따르면, R_1'은 수소 또는 저급 알킬이고, R_2'은

저급 알킬일 수 있다. 또한, 특히 바람직한 이 실시양태에서는 R_b' 및 R_c'이 퍼플루오로저급알킬 또는 수소일 수 있다(이 때 적어도 하나의 R_b' 및 R_c'은 퍼플루오로저급알킬이다).

<162> 화학식 I-B의 화합물의 또다른 실시양태에 따르면, R_b' 및 R_c' 중 하나는 저급 알킬이며, 특히 바람직하게는 R_b' 및 R_c' 모두가 저급 알킬이다. 한편, 이 실시양태에서는 R_8 및 R_9 둘다가 수소이거나 또는 R_b' 및 R_c' 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 저급 알킬일 수 있다. 화학식 I-B의 화합물의 또다른 실시양태에서, R_b' 및 R_c' 중 하나는 저급 알콕시 또는 하기 식의 치환기이다:

<163>



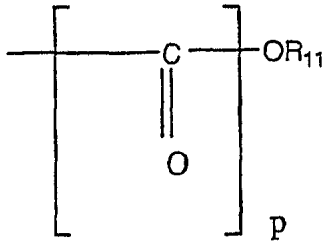
<164> (여기서 R_{11} 및 p는 상기와 같다)

<165> 이 실시양태에서는 R_a' 및 R_b' 중 하나가 치환되지 않은 저급 알킬인 화합물이 특히 바람직하다. 또한, 특히 바람직한 이 실시양태에서는 R_8'이 치환되지 않은 저급 알킬인 화합물이 바람직하다.

<166> 화학식 I-A의 화합물과 관련하여 이 화학식의 범위에 속하는 본 발명에 따른 많은 실시양태가 존재한다. 본 발명에 따른 헤테로방향족 고리는 5원 또는 6원 고리이다. 이들 화합물 중에는 그 화합물 내에 형성된 헤테로방향족 고리가 티오펜 고리와 같이 고리 내에 단지 1개의 헤테로방향족 원자로서 황 헤테로 원자를 함유하는 화학식 I-A의 화합물이 있다. 티오펜 고리를 함유하는 이들 화합물 중에는 R_b' 및 R_c'이 수소 또는 저급 알킬이고, R_1'이 수소, 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고, R_6가 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬인 화합물이 있다. 헤테로방향족 고리가 티오펜 고리인 화합물의 실시양태에 따르면, 바람직한 화합물 중에는 R_b' 및 R_c'이 독립적으로 수소, 저급 알콕시 또는 페닐 저급 알콕시인(이 때 적어도 하나의 R_b' 및 R_c'은 수소가 아니다) 화합물이 있다. 이 바람직한 실시양태에서 R_1'은 수소 또는 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이고, R_2'은 저급 알킬 또는 모노하이드록시 또는 디하이드록시 치환된 저급 알킬이다.

<167> 화학식 I-A의 화합물의 또다른 실시양태에 따르면, 방향족 고리는 푸라닐 고리와 같이 단지 1개의 헤테로 원자로서 산소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리이다. 이 실시양태에서는 R_1'이 수소 또는 저급 알킬이고, R_2'이 저급 알킬인 화합물이 바람직하다. 화학식 I-A의 화합물의 또다른 실시양태는 헤테로방향족 고리가 단지 1개의 헤테로방향족 고리로서 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리인 화합물이다. 이 실시양태에 따르면, R_b' 및 R_c' 중 하나의 치환기는 수소이고 나머지 하나는 수소, 저급 알킬 또는 하기 식의 치환기이다.

<168>



<169> (여기서 R_{11} 및 p는 상기와 같다).

<170> 이 실시양태에 따르면, p가 1이고 R_{11}이 페닐 또는 저급 알킬이고 R_1' 및 R_2'이 치환되지 않은 저급 알킬인 화합물이 바람직하다.

<171> 화학식 I-B의 화합물의 또다른 실시양태에 따르면, ⓟ는 질소나 산소 또는 산소나 황과 같이 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리일 수 있다. 이 실시양태에서, R_1' 및 R_2'은 저급 알킬, 수소 또는 알콕시일 수 있다.

<172> 상기 정의한 바와 같은 바람직한 화합물은,

<173> 7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<174> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<175> 7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<176> N_1-에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린- 1,3-디아민,

<177> 6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-7,N,N_1,N_3-테트라메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<178> 7,N_1-디에틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<179> 7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<180> 7-에틸-N_1,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<181> N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2- f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<182> 7-메틸-N_1,N_1-디프로필-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<183> 7-메틸-1-피페리딘-1-일-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-3-일아민,

<184> N_1,N_1-디벤질-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<185> 7-메틸-1-피롤리딘-1-일-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-3-일아민,

<186> 6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<187> 6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<188> N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<189> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<190> 7,N_1,N_1,N_3-테트라메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<191> 6-요오도-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<192> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<193> 7,N_1-디메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<194> 6-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-7,N,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<195> 6-푸란-2-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<196> 6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<197> 2-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,

<198> 2-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올,

<199> 3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1-올,

<200> 3-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1-올,

<201> 2-[3-아미노-7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,

<202> 6-푸란-3-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<203> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<204> 2-(3-아미노-1-디메틸아미노-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-6-일)-피롤-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

<205> 6-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<206> 7,N_1-디메틸-6-(2-페녹시-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<207> 2-[3-아미노-7-(2-하이드록시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,

<208> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<209> 3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1,2-디올,

<210> 2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2- f]퀴나졸린-7-일]-에탄올,

<211> [(4-{2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에톡시메틸}-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산,

<212> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<213> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<214> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<215> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<216> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<217> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-트리플로오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<218> 7,N_1-비스-(2-벤질옥시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<219> 2-[[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일]-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-에탄올,

<220> 3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-2,7-디하이드로-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-온,

<221> 7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민, 및

<222> 6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-7,N,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

<223> 상기 정의한 바와 같은 또다른 바람직한 화합물은,

<224> 7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<225> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<226> 7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<227> N_1-에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<228> 6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-7,N,N_1,N_3-테트라메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<229> 7,N_1-디에틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<230> 7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<231> 7-에틸-N_1,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<232> N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<233> 7-메틸-N_1,N_1-디프로필-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<234> 7-메틸-1-피페리딘-1-일-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-3-일아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<235> N_1,N_1-디벤질-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<236> 7-메틸-1-피롤리딘-1-일-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-3-일아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<237> 6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<238> 6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<239> N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<240> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f1퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<241> 7,N_1,N_1,N_3-테트라메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<242> 6-요오도-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<243> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<244> 7,N_1-디메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<245> 6-(5-클로로-2-메톡시-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<246> 6-푸란-2-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<247> 6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<248> 2-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올,트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<249> 3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1-올; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<250> 3-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1-올;트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<251> 2-[3-아미노-7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올;트리플루오로-아세

트산을 갖는 화합물,

<252> 6-푸란-3-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<253> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<254> 2-(3-아미노-1-디메틸아미노-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-6-일)-피롤-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

<255> 6-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<256> 7,N_1-디메틸-6-(2-페녹시-페닐)-7H-피롤로[3,2-f1퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<257> 2-[3-아미노-7-(2-하이드록시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<258> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<259> 3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1,2-디올; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<260> 2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에탄올;트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<261> [(4-{2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에톡시메틸}-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산,

<262> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<263> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<264> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<265> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민;트리플루오로-아세트산을갖는 화합물,

<266> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민;트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<267> 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<268> 7,N_1-비스-(2-벤질옥시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<269> 2-[[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일]-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-에탄올; 트리플루오로-아세트산을 갖는 화합물,

<270> 3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-2,7-디하이드로-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-온,

<271> 7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민, 및

<272> 6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-7,N,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

<273> 상기 정의한 바와 같은 특히 바람직한 화합물은,

<274> 7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<275> 7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<276> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<277> 7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<278> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<279> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민, 및

<280> 6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

<281> 상기 정의한 바와 같은 또다른 특히 바람직한 화합물은,

<282> 7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염,

<283> 7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민트리플루오로-아세트산 염,

<284> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염,

<285> 7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민트리플루오로-아세트산 염,

<286> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민,

<287> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민, 및

<288> 6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

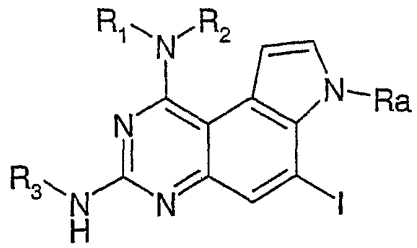
<289> 상기 언급된 각 화합물들은 하나하나 본 발명의 바람직한 실시양태를 구성한다. 상기 기재한 바와 같은 화합물은 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르가 아닌 것이 바람직하다.

<290> 화학식 I의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있으며, 광학적으로 순수한 거울상이성질체(enantiomer), 광학적으로 순수한 부분입체이성질체(diastereoisomer) 또는 부분입체이성질체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학 활성 형태는 비대칭 합성이나 비대칭 크로마토그래피(키랄 흡착제 또는 용리제를 갖는 크로마토그래피)에 의한 라세미체(racemate)의 분할을 통해 수득할 수 있다. 본 발명은 상기 모든 형태를 포함한다.

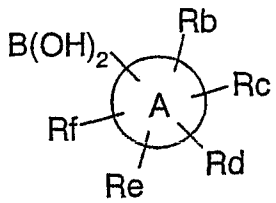
<291> 본 발명의 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도되어 다시 모 화합물로 생체내(in vivo) 전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있음이 명백하다. 화학식 I의 모 화합물을 생체내(in vivo) 생산할 수 있는, 생리학적으로 허용가능하고 대사적으로 불안정한(labile) 유도체 또한 본 발명의 범위 내에 속한다.

<292> 본 발명의 추가적인 양상은 하기 화학식 XII의 화합물을 하기 화학식 XIII의 화합물과 반응시키는 것을 포함하여(여기서, R_1, R_2, R_3, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f 및 A는 상기 주어진 바와 같은 의미를 갖는다), 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

화학식 XII

<293> 

화학식 XIII



<294>

<295> 상기 화학식 XII의 화합물과 화학식 XIII의 화합물의 반응은 당 분야의 숙련가들에게 널리 알려진 방법, 예컨대 하기 기재된 실시예와 반응식과 유사한 방법으로 수행될 수 있다. 상기 반응은 예컨대 DME나 ETOH 등의 용매 내에서 Pd(P(페닐)$_3$)$_4$를 이용하고 Na_2CO_3와 H_2O로 처리하여 수행될 수 있다.

<296> 본 발명의 또다른 실시양태는 상기 정의한 바와 같은 과정에 따라 제조된 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

<297> 상기 기재한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PTP_1B 억제제에 의해 조정되는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 치료법으로서 사용될 수 있다. 상기 질병으로는 높은 혈중 글루코스 농도에 근거한 질병, 특히 당뇨를 예로 들 수 있다. 본 발명의 화합물은 시험관내(in vitro) PTP_1B를 억제시키고 생체내(in vivo) 혈중 글루코스 수준을 저하시키는 것으로 보여진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병의 치료에 유용하다 할 것이다.

<298> 따라서 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체(carrier) 및/또는 보조약(adjuvant)을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<299> 추가로, 본 발명은 치료 활성 물질, 특히 PTP_1B 억제제에 의해 조정되는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 상기 정의한 바와 같은 화합물에 관한 것이다. 상기 질병의 바람직한 예로는 높은 혈중 글루코스 농도에 근거한 질병, 특히 당뇨병이 있다.

<300> 또다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화합물을 사람이나 동물에 투여하는 것을 포함하여, PTP_1B 억제제에 의해 조정되는 질병의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다. 상기 질병의 바람직한 예로는 높은 혈중 글루코스 농도에 근거한 질병, 특히 당뇨병이 있다.

<301> 본 발명은 추가로 PTP_1B 억제제에 의해 조정되는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의한 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 질병의 바람직한 예로는 높은 혈중 글루코스 농도에 근거한 질병, 특히 당뇨병이 있다.

<302> 또한, 본 발명은 PTP_1B 억제제에 의해 조정되는 질병의 치료용 및/또는 예방용 약제 제조를 위한 상기 정의한 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 질병의 바람직한 예로는 높은 혈중 글루코스 농도에 근거한 질병, 특히 당뇨병이 있다. 상기 약제는 상기 정의한 바와 같은 화합물을 포함한다.

<303> 본 발명의 화합물을 경구, 직장내, 또는 비경구, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하내, 척수강내 또는 경피내; 또는 설하, 또는 안과적 제제로서 투여할 수 있다. 캡슐, 정제, 경구 투여용 현탁액이나 용액, 좌약, 주사 용액, 안액, 고약 또는 분무 용액 등이 투여 형태의 예들이다.

<304> 정맥내, 근육내, 경구 또는 흡입 투여가 바람직한 사용 형태이다. 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여하는 용량은 특정 활성 성분의 성질, 환자의 연령과 조건 및 투여 방식에 따라 달라진다. 용량은 임의의 종래 수단, 예를 들어 복용 제한 임상 시험으로 결정될 수 있다. 일반적으로 바람직한 용량은 1일당 약 0.1 내지 100mg/kg 체중이며, 특히 바람직한 용량은 1일당 1-25mg/kg이다.

<305> 본 발명은 추가로 본 발명의 약학적 유효량의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 조성물을 포함한다. 상기 조성물은 임의 종래 수단으로 제형화될 수 있다. 정제 또는 과립은 일련의 결합제, 충전제, 담체 또는 희석제를 함유할 수 있다. 예를 들어 액체 조성물은 수-혼화성(water-miscible) 멸균 용액의 형태일 수 있다. 캡슐은 활성 성분 이외에 충전제 또는 증점제를 함유할 수 있다. 또한, 향미-개선 첨가제 뿐 아니라 보존제, 안정화제, 수분-보유제 및 유화제로 사용되는 물질 및 삼투압 변화를 위한 염, 완충제 및 기타 첨가제 등이 존재할 수도 있다.

<306> 이전에 언급된 담체 물질 및 희석제는 임의 종래 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 물질, 예를 들어, 물, 젤라틴, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 아라비아 고무, 폴리알킬렌 글리콜 등을 포함할 수 있다.

<307> 경구 단위 용량 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 본 발명의 화합물 25mg 내지 1000mg을 함유하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물은 임의 종래 수단으로 제조될 수 있다.

<308> 본 발명에 따르면, 본원의 화합물 뿐 아니라 이의 약학적으로 허용가능한 염은 높은 혈중 글루코스 농도와 연관된 질병의 제어 또는 예방에 유용하다. 본 발명과 관련된 바람직한 징후로는 당뇨병 관련 징후이다.

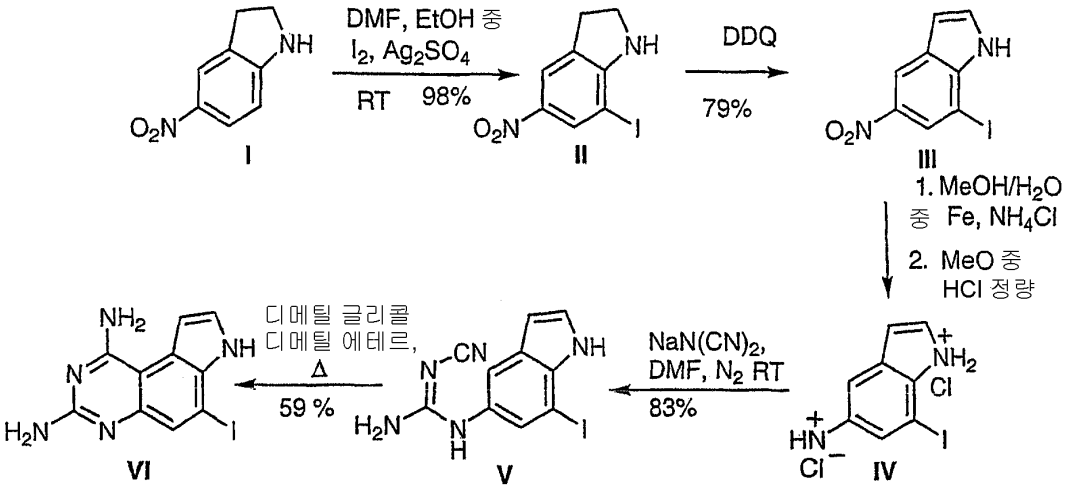
<309> 투여량은 넓은 한계 내에서 변할 수 있으며, 물론 각각의 특수한 상황에서는 개별적인 요건에 맞추어진다. 성인에게 경구 투여하는 화학식 I 또는 II의 화합물의 투여 용량은 1일 당 약 0.01mg 내지 약 1000mg에서 변화할 수 있다. 일일 투여량은 단일 투약 또는 분할 투약으로 투여될 수 있으며, 또한 추가 투약의 징후가 발견될 경우 그 상한치를 초과할 수도 있다.

<310> 화학식 I의 화합물은 후술하는 방법, 실시예에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 각각의 반응 단계에서 적절한 반응 조건은 당해 분야의 숙련자들에게 익히 알려져 있다. 출발 원료물질은 시판중인 물질이거나 또는 후술하는 방법과 유사한 방법, 본문이나 실시예에서 인용하는 참고문헌에 기재된 방법 또는 당해 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<311> 본 발명의 화합물을 제조하는 특정 방법은 하기 반응식들에 기재되어 있다.

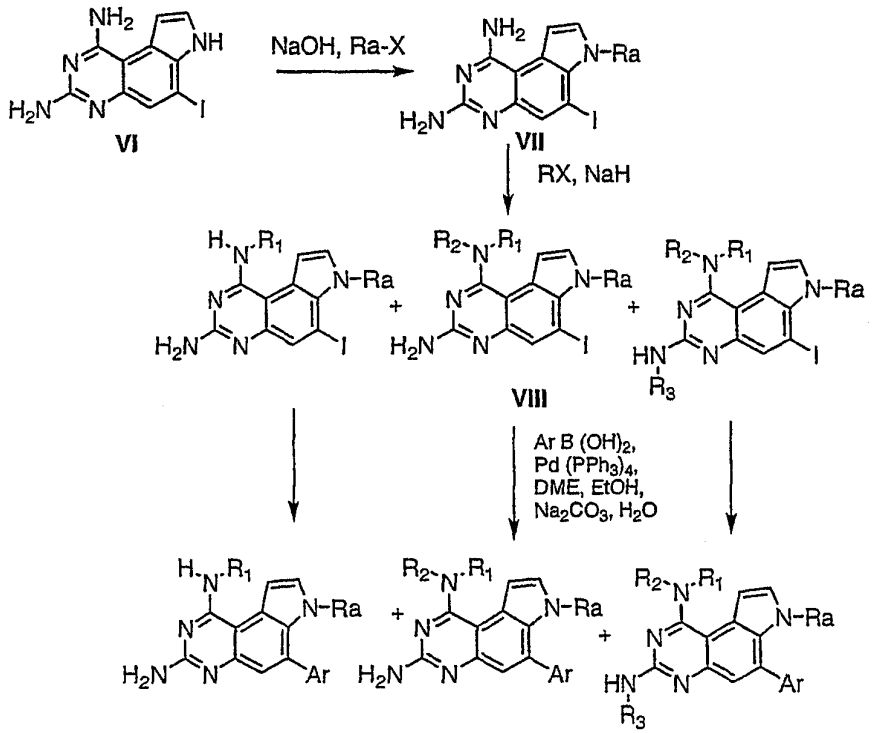
반응식 1

<312>



<313> 하기 반응식 2는 일반적 합성 단계를 제공하고, 실시예들은 이 반응식을 상세히 설명한다.

반응식 2



<314>

<315> 화합물 II: 황산은(100g, 0.32mol)과 요오드(82g, 0.32mol)를 N,N-디메틸포름아미드(700mL)과 에탄올(1400mL)에 녹인 혼합물을 5-니트로-2,3-디하이드로-1H-인돌 I(48g, 0.29mol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 여과하고 그 여과 패드는 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 진공하에서 약 500mL의 부피로 농축하였다. 용액을 1.0N 나트륨 티오설페이트 수용액(100mL)과 포화 나트륨클로라이드 수용액(400mL)으로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과를 통해 모은 후 물과 석유 에테르로 세척하고 진공하에서 건조시켜 백색 고체의 7-요오도-5-니트로-2,3-디하이드로-1H-인돌 II(83.9g, 98.9%)를 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 8.18(d, J=2.20Hz, $_1$H), 7.80(d, J=1.46Hz, $_1$H), 7.03(넓은(br) s, $_1$H), 3.65(t, J=8.97Hz, $_2$H), 3.17(t, J=8.60Hz, $_2$H).

<316> 화합물 III: 25℃에서 7-요오도-5-니트로-2,3-디하이드로-1H-인돌 II(15g, 51.7mmol)를 에탄올(1200mL)과 이소프로판올(20mL)에 녹인 용액을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(13.6g, 59.9mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 65℃로 가열하고 1시간 동안 공기 방울을 일으켰다. 0.57 당량의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(6.8g, 29.9mmol)을 추가로 가하고 65℃에서 2시간 동안 교반시킨 후 진공하에서 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(메르크(Merck) 실리카겔 60, 230-400 메쉬, 90/10 톨루엔/에틸아세테이트)로 정제하여 황색 고체의 7-요오도-5-니트로-1H-인돌 III(13.07g, 79%)를 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.82(br s, $_1$H), 8.59(d, J=1.83Hz, $_1$H), 8.30(d, J=1.83Hz, $_1$H), 7.61(t, J=2.93Hz, $_1$H), 6.90(dd, J_1=1.83Hz, J_2=3.30Hz, $_1$H).

<317> 화합물 IV: 25℃에서 7-요오도-5-니트로-1H-인돌 III(20g, 69.4mmol)을 메탄올(650mL)에 녹인 용액을 암모늄 클로라이드(26.1g, 485.8mmol)를 물(550mL)에 녹인 용액과 철 분말(13.6g, 242.9mmol)로 처리하였다. 혼합물을 질소 대기하에서 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통과시켜 여과시키고 그 셀라이트 패드는 뜨거운 메탄올로 세척하였다. 여과액을 진공하에서 농축시키고 그 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 물을 이용하여 분배하여 분리시켰다. 암모늄 하이드록사이드로 수용액층의 pH를 pH=10으로 조절하고 메틸렌 클로라이드를 이용하여 추출하였다. 유기층을 합쳐서 나트륨설페이트로 건조, 여과한 다음, 진공 하에서 250mL의 부피가 되도록 농축시켰다. 용액을 4.0M 염산 수용액을 가한 디옥산으로 처리하고 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과를 통해 침전물을 모으고 메틸렌 클로라이드와 석유 에테르로 세척하여 회색 고체의 7-요오도-1H-인돌-5-일아민 하이드로클로라이드 IV(24.7g, 정량)를 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.34(br s, $_1$H),

9.93(br s, $_2$H), 7.56(d, J=1.46Hz, $_1$H), 7.48(t, J=2.74Hz, $_1$H), 7.44(d, J=1.83Hz, $_1$H), 6.68(dd, J_1=1.83Hz, J_2=2.93Hz, $_1$H)

<318> 화합물 **V**: 25℃에서 7-요오도-1H-인돌-5-일아민 하이드로클로라이드 **IV**(24.6g, 83.7mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(400mL)에 녹인 용액을 나트륨 디시안아미드(18.6g, 209mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 50℃로 가열하고, 진공하에서 농축한 후, 그 잔류물을 물(500mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2.5시간 놔두어 황색 침전물이 생기도록 하였다. 침전물을 여과를 통해 몽고 물로 세척하여 담황색 고체의 N''-시아노-N-(7-요오도-1H-인돌-5-일)구아니딘 **V**(22.59g, 83%)를 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.02(br s, $_1$H), 8.89(br s, $_1$H), 7.46(d, J=1.83Hz, $_1$H), 7.37(d, J=1.83Hz, $_1$H), 7.35(t, J=2.56Hz, $_1$H), 6.85(br s, $_2$H), 6.56(dd, J_1=1.83Hz, J_2=3.10Hz, $_1$H)

<319> 화합물 **VI**: N''-시아노-N-(7-요오도-1H-인돌-5-일)구아니딘 **V**(6.08g, 18.7mmol)을 2-메톡시에틸 에테르(50mL)에 녹인 용액을 32.5시간 동안 175℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 후, 생성된 고체는 여과를 통해 제거하고 메탄올로 세척하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켜 갈색 오일을 얻었다. 잔류물을 메탄올에 용해시킨 다음 메르크 실리카겔 60, 230-400 메쉬(25g)에 흡착시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(메르크 실리카겔 60, 230-400 메쉬, 90/10/1 메틸렌 클로라이드/메탄올/암모늄 하이드록사이드)로 정제하여 갈색 고체의 6-요오도-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 **VI**(3.61g, 59%)을 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 11.36(br s, $_1$H), 7.45(br s, $_1$H), 7.43(t, J=2.93Hz, $_1$H), 7.20(s, $_1$H), 6.74(br s, $_2$H), 5.78(br s, $_2$H)

<320> 화합물 **VII**: 여러 종류의 할라이드(예컨대, R_aBr 또는 R_aI, 이때 R_a는 상기 정의한 바와 같다)를 이용한 유도체 **VI**의 알킬화의 통상적인 반응 조건은, 에틸 에테르 또는 DME 또는 테트라하이드로푸란 또는 DMF와 같은 적당한 용매 하에, 나트륨하이드록사이드 또는 칼륨하이드록사이드 또는 리튬하이드록사이드와 같은 적당한 염기를 이용하여 -78℃ 내지 25℃의 온도에서 수행되어 6-요오도-7-알킬-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 **VII**을 수득하였다.

<321> 화합물 **VIII**: 생성된 6-요오도-7-알킬-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 **VII**을 -50℃에서 추가로 알킬화하고, 실온에서 에틸 에테르 또는 DME 또는 테트라하이드로푸란 또는 DMF와 같은 적당한 용매 하에, 나트륨 하이드라이드와 같은 적당한 염기와 여러 종류의 할라이드(예컨대, R_1Br, R_2Br, R_3Br, R_1I R_2I R_3I, 이 때 R_1, R_2, R_3는 상기 정의한 바와 같다)를 이용하여 모노, 디- 또는 트리 치환된 6-요오도-7-알킬-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 **VIII**을 수득하였다.

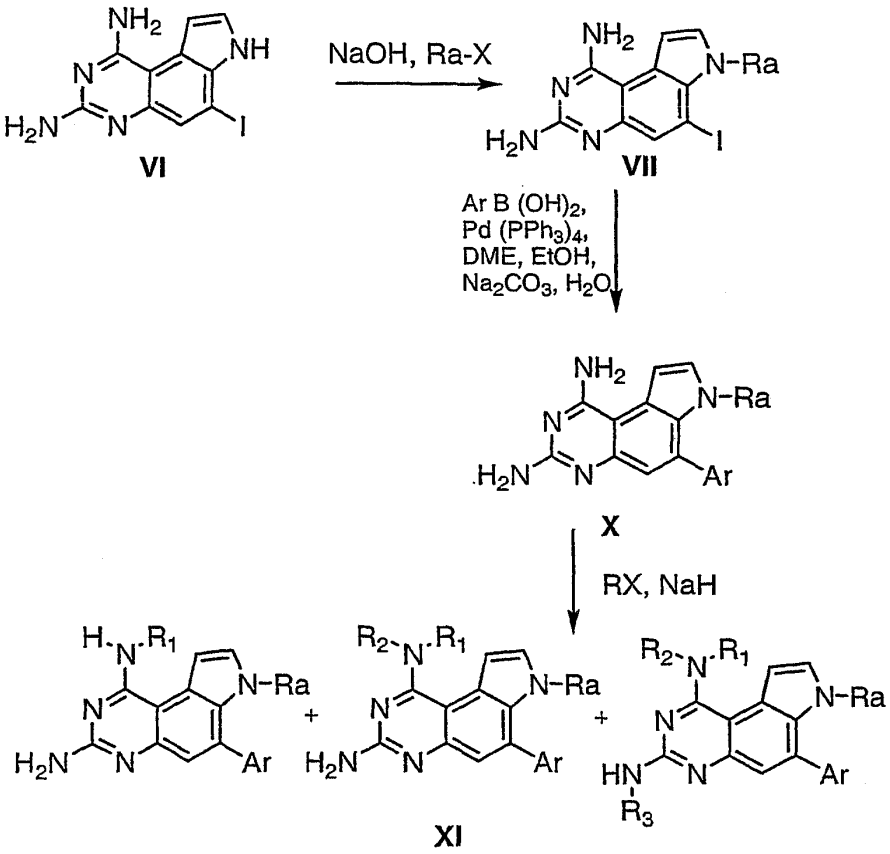
<322> 화합물 **IX**: 커플링 반응은 종래의 아릴 커플링 방법, 예컨대 스즈키 커플링(Suzuki coupling)법[(a)Suzuki et al., *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513, (b)Suzuki, *Pure and Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749-1758, (c)Suzuki et al., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483, (d)Shieh et al., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 379-381, (e)Martin et al., *Acta Chemica Scandinavica.* **1993**, 47, 513]으로 수행될 수 있다.

<323> **VIII**의 스즈키 커플링 반응은 통상의 스즈키 반응에 대한 조건 하에, 예를 들어 아릴 또는 헤테로방향족 보론산 또는 에스테르를 커플링 파트너로서 사용하고, 수성 에탄올 또는 THF 또는 DMF 또는 에틸렌글리콜과 같은 적당한 용매 하에, 나트륨 비카보네이트 또는 칼륨 카보네이트 또는 바륨 하이드록사이드 또는 트리에틸아민 용액과 같은 수성 염기의 존재 하에, 25℃ 내지 125℃의 온도 범위에서, 2-18시간 동안, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로-팔라듐(II)등을 팔라듐 촉매(2-20mole%)로 사용하여 수행하여, 화합물 6-아릴 치환된 7-알킬-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민**IX**를 수득한다.

<324> 다른 방편으로, 커플링 반응은 스틸 커플링(Stille coupling)법[예컨대, Stille et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508]을 이용한 종래의 아릴 또는 헤테로방향족 커플링 파트너 방법으로 수행될 수 있다. 통상의 스틸 반응에 대한 조건은, 유기주석(organostannane)을 커플링 파트너로 사용하고, THF 또는 DMF 또는 에틸렌 글리콜과 같은 적당한 무수 용매 하에, 칼륨 플루오라이드 또는 리튬 클로라이드와 같은 염의 존재 하에, 25℃ 내지 125℃의 온도 범위에서, 2-18시간 동안, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로-팔라듐(II)등을 팔라듐 촉매(2-20mole%)로 사용하여 이루어지며, 6-아릴 치환된 7-알킬-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 **IX**를 수득할 수 있다.

<325> 하기 반응식 3은 일반적 합성 단계를 제공하고, 실시예들은 이 반응식을 상세히 설명한다.

반응식 3



<326>

<327> 화합물 VII: 여러 종류의 할라이드(예컨대, R_aBr 또는 R_aI, 이때 R_a는 상기 정의한 바와 같다)를 이용한 유도체 VI의 알킬화의 통상적인 반응 조건은, 테트라하이드로푸란 또는 DMF와 같은 적당한 용매 하에, 나트륨하이드록사이드와 같은 적당한 염기를 이용하여 -78℃ 내지 25℃의 온도에서 수행되어 6-요오도-7-알킬-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 VII을 수득하였다.

<328> 화합물 X: 커플링 반응은 종래의 아릴 커플링 방법, 예컨대 스즈키 커플링(Suzuki coupling)법[(a)Suzuki et al., *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513, (b)Suzuki, *Pure and Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749-1758, (c)Suzuki et al., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483, (d)Shieh et al., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 379-381, (e)Martin et al., *Acta Chemica Scandinavica.* **1993**, 47, 513]으로 수행될 수 있다.

<329> VII의 스즈키 커플링 반응은 통상의 스즈키 반응에 대한 조건 하에, 예를 들어 아릴 또는 헤테로방향족 보론산 또는 에스테르(Ar은 아릴로서 정의된다)를 커플링 파트너로서 사용하고, 수성 에탄올 또는 THF 또는 DMF 또는 에틸렌글리콜과 같은 적당한 용매 하에, 나트륨 비카보네이트 또는 칼륨 카보네이트 또는 바륨 하이드록사이드 또는 트리에틸아민 용액과 같은 수성 염기의 존재 하에, 25℃ 내지 125℃의 온도 범위에서, 2-18시간 동안, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로-팔라듐(II) 등을 팔라듐 촉매(2-20mole%)로 사용하여 수행하여, 화합물 X를 수득한다. 다른 방편으로, 커플링 반응은 스틸 커플링(Stille coupling)법[예컨대, Stille et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508]을 이용한 종래의 아릴 또는 헤테로방향족 커플링 파트너 방법으로 수행될 수 있다.

<330> 통상의 스틸 반응에 대한 조건은, 유기주석을 커플링 파트너로 사용하고, THF 또는 DMF 또는 에틸렌 글리콜과 같은 적당한 무수 용매 하에, 칼륨 플루오라이드 또는 리튬 클로라이드와 같은 염의 존재 하에, 25℃ 내지 125℃의 온도 범위에서, 2-18시간 동안, 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로-팔라듐(II) 등을 팔라듐 촉매(2-20mole%)로 사용하여 이루어지며, 화합물X를 수득할 수 있다.

<331> 화합물 XI: 화합물 X를 -50℃에서 추가로 알킬화하고, 실온에서 나트륨 하이드라이드와 같은 적당한 염기와 여러 종류의 할라이드(예컨대, R_1Br, R_2Br, R_3Br, R_1I R_2I R_3I, 이 때 R_1, R_2, R_3는 상기 정의한 바와 같다)를 이용하여 모노, 디- 또는 트리 치환된 화합물 XI를 수득하였다. 알킬화 정도는 사용한 할라이드의 적당한 등가물을

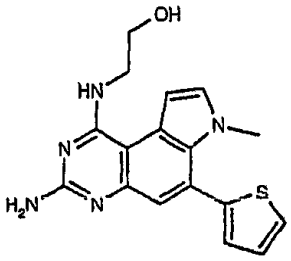
선택하여 조절할 수 있다.

<332> 이하, 본 발명을 하기 실시예를 통해 설명한다. 실시예들 중에서, 실시예 2-22는 실시예 1의 방법에 따라 수행되었고, 실시예 24-42는 실시예 23의 방법에 따라 수행되었다.

실 시 예

<333> 실시예 1

<334> (A) 2-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올 트리플루오로-아세트산 염



<335>

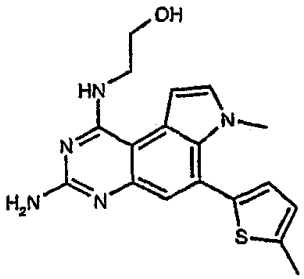
<336> 6-요오도-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 **VI**(2.68g, 8.24mmol)을 테트라하이드로푸란(100mL)에 녹인 용액을 분말 나트륨 하이드록사이드(0.66g, 16.5mmol), 요오도메탄(0.62mL, 9.96mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.8g, 2.48mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드(70mL)와 물(70mL)을 이용하여 분배한 다음, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과를 통해 분리한 다음, 물로 세척하고 진공하에서 건조시켜 황색 고체의 6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(2.67g, 95.5%)를 수득하였다: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz) δ 7.58(s, $_1$H), 7.47(d, J=2.93Hz, $_1$H), 6.99(d, J=2.93Hz, $_1$H), 6.78(br s, $_2$H), 5.83(br s, $_2$H), 4.16 (s, $_3$H).

<337> 6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(580mg, 1.71mmol)을 테트라하이드로푸란(20mL)과 N,N-디메틸포름아미드(10mL)에 녹인 용액을 -50℃로 냉각하고 60% 나트륨 하이드라이드(270mg, 6.84mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물의 온도를 -20℃로 올려 20분 동안 교반한 후 -50℃로 재냉각하였다. 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2-H-푸란(300mg, 1.88mmol)을 가한 후 냉각조에서 빼내어 반응 혼합물을 6시간 동안 25℃에서 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 -4℃로 재냉각시키고 한번 더 60% 나트륨 하이드라이드(270mg, 6.84mmol)로 처리한 후 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2-H-푸란(300mg, 1.88mmol)을 재차 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2일 동안 교반한 다음, 진공하에서 농축시켰다. HPLC(5:95 내지 95:5의 아세토니트릴:물, 0.75% TFA 구배를 사용하는 21.2mm x 100mm Zorbax CombiHT 컬럼상에서 15분에 걸쳐 4번 용리)로 정제하여 회백색 고체의 2-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올 트리플루오로아세트산 염(270mg, 32%)을 수득하였다; 유리염기 $C_3H_{14}IN_5O$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=384.

<338> 25℃에서 2-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올트리플루오로아세트산 염(90mg, 0.23mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(8.0mL)와 에탄올(4.0mL)에 녹인 용액을 티오펜-2-브론산(60mg, 0.47mmol), 2.0M 나트륨 비카보네이트 수용액(2.0mL), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)(5.0mg)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 가열, 환류하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하고 그 잔류물은 아세토니트릴과 물에 현탁시켜 여과하였다. HPLC(5:95 내지 95:5의 아세토니트릴:물, 0.75% TFA 구배를 사용하는 21.2mm x 100mm Zorbax CombiHT 컬럼상에서 15분에 걸쳐 용리)로 정제하여 담황색 고체의 2-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올트리플루오로아세트산 염을 수득하였다; $C_{17}H_{17}N_5O$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=340.

<339> 유사한 방법으로, 하기 화합물들을 얻었다:

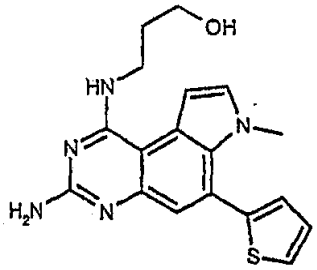
<340> 실시예 2



<341>

<342> 2-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올트리플루오로아세트산 염과 5-메틸티오펜-2-브론산으로부터, 회백색 고체의 2-[3-아미노-7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올 트리플루오로아세트산 염을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5OS$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=354.

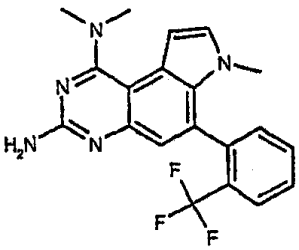
<343> 실시예 3



<344>

<345> 3-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1-올 트리플루오로-아세트산 염과 티오펜-2-브론산으로부터, 회백색 고체의 3-(3-아미노-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1-올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5OS$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=354.

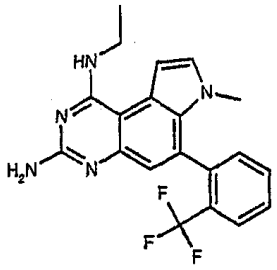
<346> 실시예 4



<347>

<348> 6-요오도-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 2-(트리플루오로메틸)벤젠브론산으로부터, 백색 고체의 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민트리플루우로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{20}H_{18}F_3N_5$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=386.

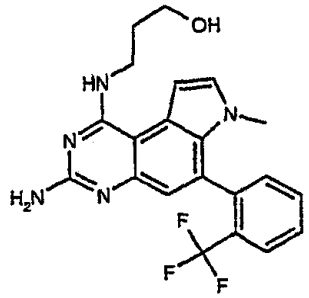
<349> 실시예 5



<350>

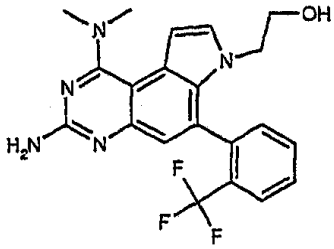
<351> N_1-에틸-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠브론산으로부터, 백색 고체의 N_1-에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{20}H_{18}F_3N_5$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=386.

<352> 실시예 6

<353> 

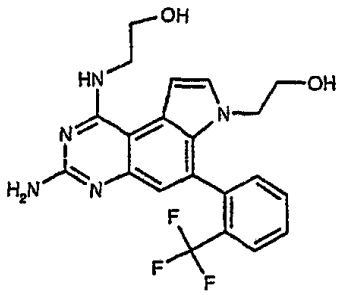
<354> (실시예 6) 3-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1-올 트리플루우로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠브론산으로부터, 회백색 고체의 3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1-올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=416.

<355> 실시예 7

<356> 

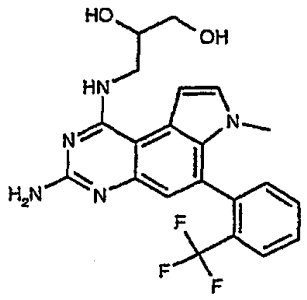
<357> 2-(3-아미노-1-디메틸아미노-6-요오도-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일)-에탄올 트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠브론산으로부터, 회백색 고체의 2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에탄올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{21}H20FN_{35}0$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=416.

<358> 실시예 8

<359> 

<360> 2-[3-아미노-7-(2-하이드록시-에틸)-6-요오도-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올트리플루오로-아세타산 염과 2-(트리플루오로메)벤젠브론산으로부터, 회백색 고체의 2-[3-아미노-7-(2-하이드록시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=432.

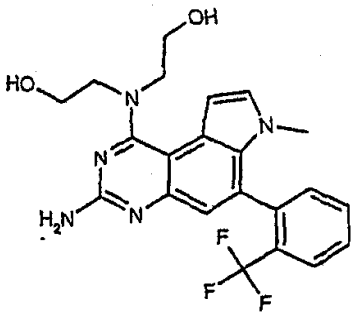
<361> 실시예 9



<362>

<363> 3-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-프로판-1,2-디올트리플루오로-아세트산과 2-(트리플루오로메틸)벤젠브론산으로부터, 회백색 고체의 3-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-프로판-1,2-디올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z =432.

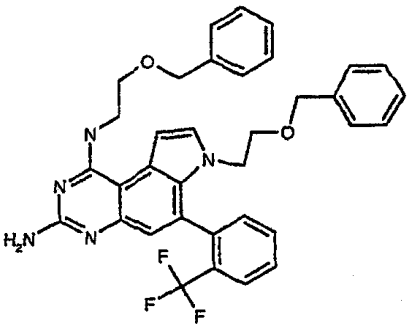
<364> 실시예 10



<365>

<366> 2-[(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일)-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-에탄올 트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠보론산으로부터, 담황색 고체의 2-[[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-퀴나졸린-1-일]-(2-하이드록시-에틸)-아미노]-에탄올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=446.

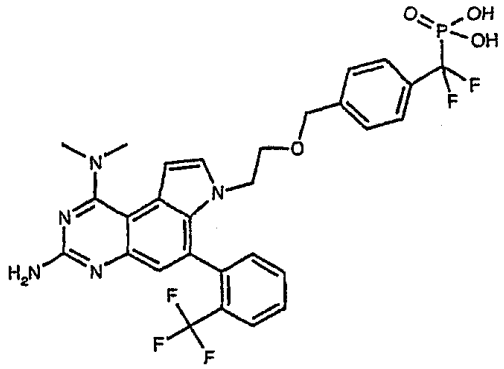
<367> 실시예 11



<368>

<369> 7,N_1-비스-(2-벤질옥시-에틸)-6-요오도-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠보론산으로부터, 담황색 고체의 7,N_1-비스-(2-벤질옥시-에틸)-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{35}H_{32}F_3N_5O_2$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=612.

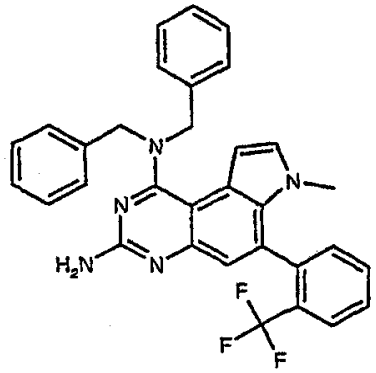
<370> 실시예 12



<371>

<372> ({4-[2-(3-아미노-1-디메틸아미노-6-요오도-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일)-에톡시메틸]-페닐}-디플루오로-메틸)-포스폰산과 2-(트리플루오로메틸)벤젠보론산으로부터, 담황색 고체의 [(4-{2-[3-아미노-1-디메틸아미노-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-7-일]-에톡시메틸}-페닐)-디플루오로-메틸]-포스폰산을제조하였다; $C_{29}H_{27}F_5N_5O_4P$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=636.

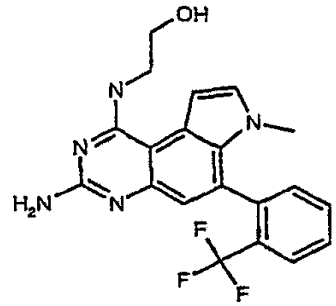
<373> 실시예 13



<374>

<375> N_1,N_1-디벤질-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠보론산으로부터, 백색 고체의 N_1,N_1-디벤질-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{32}H_{26}F_3N_5$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=538.

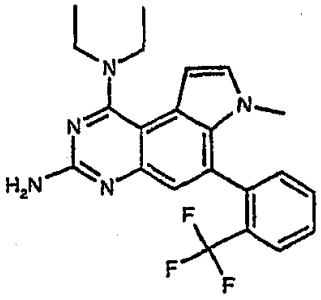
<376> 실시예 14



<377>

<378> 2-(3-아미노-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노)-에탄올트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠보론산으로부터, 회백색 고체의 2-[3-아미노-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1-일아미노]-에탄올 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{20}H_{18}F_3N_5O$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=402.

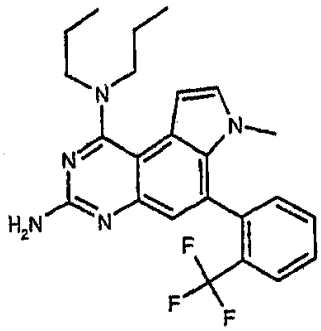
<379> 실시예 15



<380>

<381> N_1,N_1-디에틸-6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로메틸)벤젠보론산으로부터, 회백색 고체의 N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{22}H_{19}N_5F_6$ $(M+H)^+$에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 468.1617, 실측치 468.1618.

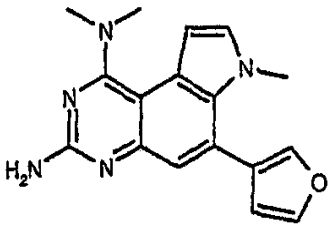
<382> 실시예 16



<383>

<384> 6-요오도-7-메틸-N_1,N_1-디프로필-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염과 2-(트리플루오로)벤젠보론산으로부터, 백색 고체의 7-메틸-N_1,N_1-디프로필-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{24}H_{26}F_3N_5$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=442.

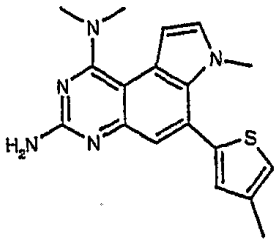
<385> 실시예 17



<386>

<387> 6-요오도-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 푸란-3-보론산으로부터, 6-푸란-3-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5O$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 307.1433, 실측치 307.1427.

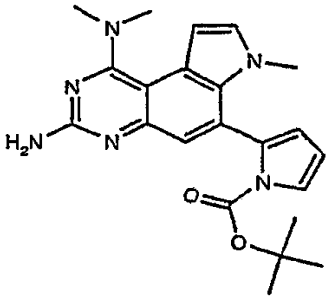
<388> 실시예 18



<389>

<390> 6-요오도-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 4-메틸티오펜-2-보론산으로부터, 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3, 2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5S$ (M^+)에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 337.1361, 실측치 337.1357.

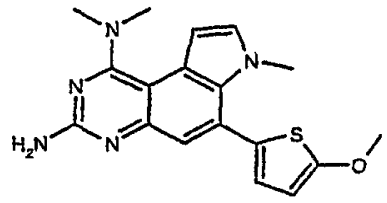
<391> 실시예 19



<392>

<393> 6-요오도-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 1-(t-부톡시카르보닐)피롤-2-보론산으로부터, 2-(3-아미노-1-디메틸아미노-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-6-일)-피롤-1-카르복실산tert-부틸 에스테르를 제조하였다; $C_{22}H_{26}N_6O_2$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 406.2117, 실측치 406.2115.

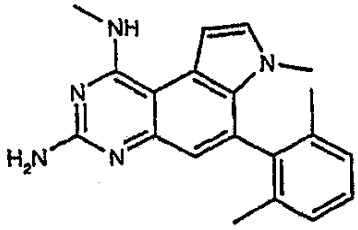
<394> 실시예 20



<395>

<396> 6-요오도-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 5-메톡시-2-티오펜보론산으로부터, 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 353.1310, 실측치 353.1306.

<397> 실시예 21

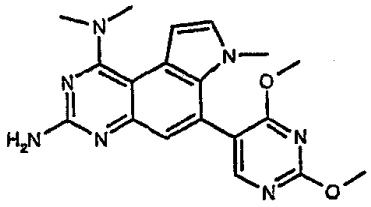


<398>

<399> 6-요오도-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 2,6-디메틸페닐보론산으로부터, 회백색 고체의

6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{20}H_{21}N_5$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 331.1797, 실측치 331.1786.

<400> 실시예 22

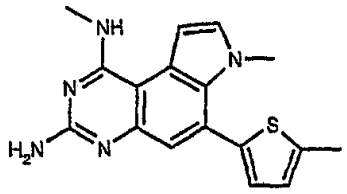


<401>

<402> 6-요오도-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민과 2,4-디메톡시피리미딘-5-보론산으로부터, 백색 고체의 6-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{19}H_{21}N_7O_2$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 379.1757, 실측치 379.1763.

<403> 실시예 23

<404> 7,N_1-디메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민



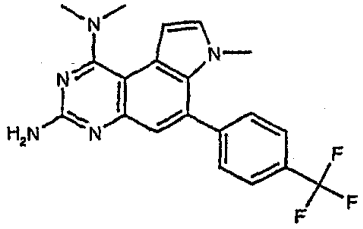
<405>

<406> 25℃에서 6-요오도-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(실시예1에서 제조한 것과 동일. 400mg, 1.23mmol)을 테트라하이드로푸란(20mL)에 녹인 용액을 나트륨 하이드록사이드(98g, 2.46mmol), 메틸 요오다이드(0.09mL, 1.48mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(198mg, 0.62mmol)로 처리하고 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트, 물 및 포화 나트륨클로라이드 수용액으로 처리하고 흔들어 준 뒤 분리하였다. 수용액층은 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층은 합쳐서 나트륨 설페이트로 건조, 여과한 뒤 진공하에서 농축시켜 황색 고체의 6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(500mg)을 수득하였다. 생성물의 추가 정제 없이 다음 반응 단계로 옮겼다.

<407> 6-요오도-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(600mg, 1.77mmol), 2-(티오펜)벤젠보론산(321mg, 2.20mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)(231mg, 0.2mmol)을 에탄올(6.0mL), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(6.0mL) 및 포화 나트륨 카보네이트 수용액(3.0mL)에 녹인 혼합물을 18시간 동안 가열, 환류하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고 메틸렌 클로라이드/메탄올(9/1) 용액으로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 마그네슘 설페이트로 건조, 여과하고 진공하에서 건조하였다. 바이오티지(Biotage) 크로마토그래피(FLASH 12M, 실리카 9:1 메틸렌 클로라이드/메탄올)로 정제하여 7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(190mg, 34.8%)를 고체로 수득하였다; $C_{16}H_{15}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 310.1121, 실측치 310.1125.

<408> 25℃에서 7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(100mg, 0.32mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(5.0mL)에 녹인 용액을 60% 나트륨 하이드라이드(25mg, 0.62mmol)과 요오도메탄(0.62mL, 0.35mmol)으로 처리하고, 25℃에서 15분 간 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고 메틸렌 클로라이드/메탄올(9/1) 용액으로 추출하였다. 플래쉬 크로마토그래피(메르크 실리카겔 60, 230-400 메쉬, 9:1의 메틸렌 클로라이드/메탄올)로 정제하여 담황색 고체의 7,N_1-디메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(12mg, 11.5%)를 수득하고; $C_{17}H_{17}N_5S(M+H)^+$에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 324.1278, 실측치 324.1280; 암갈색 고체의 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민(18mg,16.5%)를 수득하였다; $C_{18}H_{19}N_5S(M+H)^+$에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 338.1434, 실측치 338.1437.

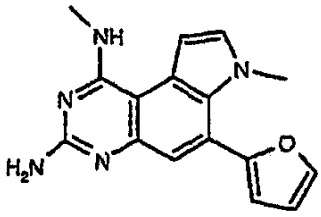
<409> 실시예 24



<410>

<411> 6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{20}H_{18}F_3N_5$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 385.1517, 실측치 385.1514.

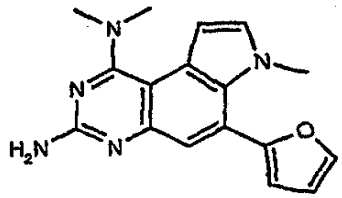
<412> 실시예 25



<413>

<414> 6-푸란-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 담황색 고체의 6-푸란-2-일-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{16}H_{15}N_2O$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 293.1277, 실측치 293.1280.

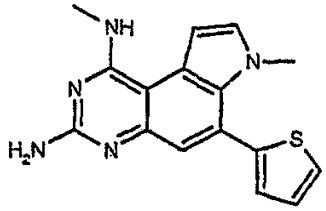
<415> 실시예 26



<416>

<417> 6-푸란-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 담황색 고체의 6-푸란-2-일-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5O$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 307.1433, 실측치 307.1434.

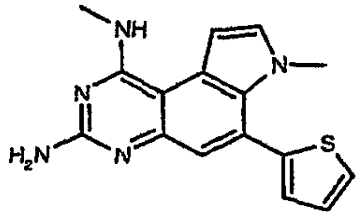
<418> 실시예 27



<419>

<420> 6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염으로부터 담황색 고체의 7,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{16}H_{15}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 LRMS m/z=310.

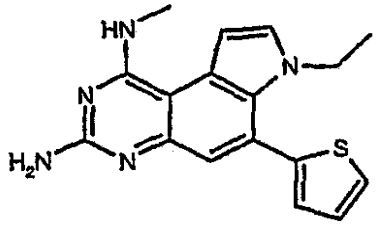
<421> 실시예 28



<422>

<423> 6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 7-에틸-N_1-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 324.1277, 실측치 324.1281.

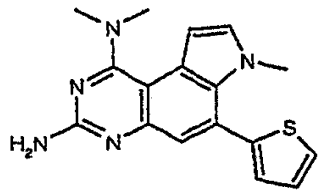
<424> 실시예 29



<425>

<426> 7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 황색 고체의 7,N_1,N_1-트리메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5S$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 323.1205, 실측치 323.1209.

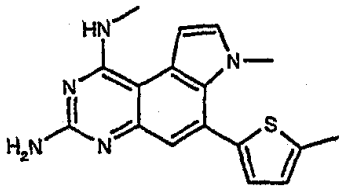
<427> 실시예 30



<428>

<429> 7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 황색 고체의 7,N_1,N_1-트리메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5S$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 323.1205, 실측치 323.

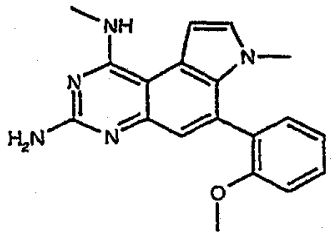
<430> 실시예 31



<431>

<432> 7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 황색 고체의 7,N_1-디메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 324.1278, 실측치 324.1280.

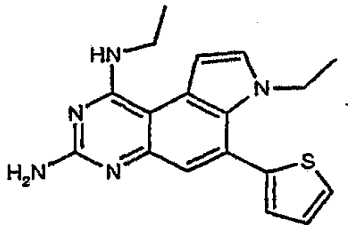
<433> 실시예 32



<434>

<435> 7-메틸-6-(2-메톡시-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터백색 고체의 6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{19}H_{19}N_5O$ $(M+)^+$에 대한 LCMS m/z=333.

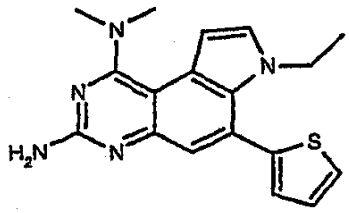
<436> 실시예 33



<437>

<438> 7-에틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 7,N_1-디에틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 338.1434, 실측치 338.1437.

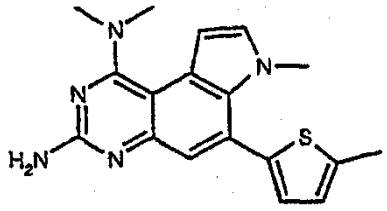
<439> 실시예 34



<440>

<441> 7-에틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 7-에틸-N_1,N_1-디메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 338.1434, 실측치 338.1437.

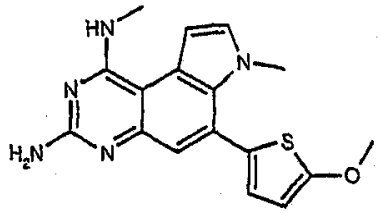
<442> 실시예 35



<443>

<444> 7-메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 황색 고체의 7,N_1,N_1-트리메틸-6-(5-메틸-티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5S$ $(M+H)^+$에 대한 $(ES)^{+-}$ HRMS m/e 계산치 338.1434, 실측치 338.1437.

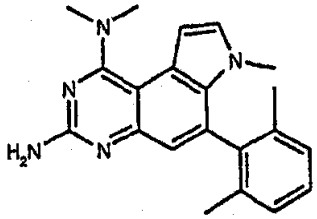
<445> 실시예 36



<446>

<447> 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터백색 고체의 6-(5-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5OS$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 339.1154, 실측치 339.1159.

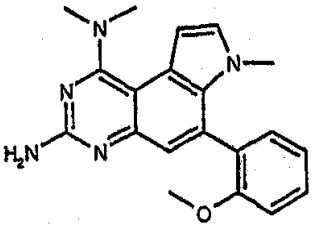
<448> 실시예 37



<449>

<450> 6-(2,6-디메틸-페닐)-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 회백색 고체의 6-(2,6-디메틸-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{21}H_{23}N_5$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 345.1953, 실측치 345.1958.

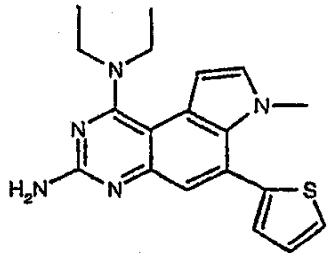
<451> 실시예 38



<452>

<453> 6-(2-메톡시-페닐)-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 백색 고체의 6-(2-메톡시-페닐)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{20}H_{21}N_5O$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 347.1746, 실측치 347.1739.

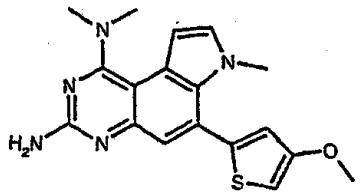
<454> 실시예 39



<455>

<456> 7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 담황색 고체의 N_1,N_1-디에틸-7-메틸-6-티오펜-2-일-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; $C_{19}H_{21}N_5S$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치351.1518, 실측치 351.1517.

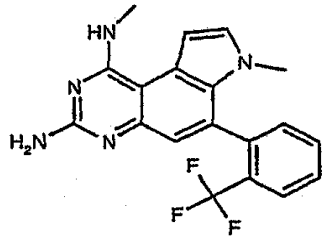
<457> 실시예 40



<458>

<459> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터황색 고체의 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1,N_1-트리메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 353.1310, 실측치 353.1307.

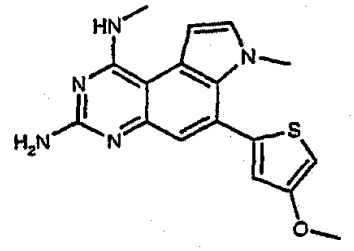
<460> 실시예 41



<461>

<462> 7-메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터 7,N_1-디메틸-6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민 트리플루오로-아세트산 염을 제조하였다; ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 12.36(m, $_1$H), 8.09(m, $_1$H), 7.98(d, J=7.81Hz, $_1$H), 7.81(m, $_3$H), 7.71(d, J=2.93Hz, $_1$H), 7.61(d, J=5.86Hz, $_1$H), 7.41(d, J=3.91Hz, $_1$H), 7.04(s, $_1$H), 3.21(d, J=3.91Hz, $_3$H), 3.17(s, $_3$H).

<463> 실시예 42



<464>

<465> 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7-메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민으로부터담황색 고체의 6-(4-메톡시-티오펜-2-일)-7,N_1-디메틸-7H-피롤로[3,2-f]퀴나졸린-1,3-디아민을 제조하였다; $C_{17}H_{17}N_5OS$ (M^+)에 대한 EI-HRMS m/e 계산치 339.1154, 실측치 339.1148.

<466> 실시예 43

<467> PTP_1B의 시험관내(in vitro) 억제

<468> 효소

<469> 사람의 PTP1B(1-321)을 종래의 분자생물학 기술을 이용하여 사람의 cDNA 라이브러리에서 클로닝하였다. cDNA 서열은 공개된 사람의 PTP1B 서열(기탁번호 M33689)과 동일하였다. 단백질을 문헌[Barford D. et al, J. Mol Biol (1994) 239, 726-730]에 기재된 방법에 따라, 이.콜라이(*E.coli*)에서 발현시키고 정제하였다.

<470> PTPase 분석

<471> 하기 2가지 방법 중 하나를 이용하여 PTPase 활성을 측정하였다:

<472> PTP_1B 억제 활성의 첫번째 측정 방법 인슐린 수용체 티로신 자가포스포릴화 부위 1146(TRDI(pY)E)의 아미노산 서열에 근거하여 티로신 포스포릴화 펩타이드를 기질로 사용하였다. 반응 조건은 다음과 같았다:

<473> PTP_1B(0.5-2nM)을 화합물과 함께 37.5mM Bis-Tris 완충제 pH 6.2, 140mM NaCl, 0.05% BSA 및 2mM DTT를 함유한 완충제에서 15분 동안 배양시켰다. 50uM 기질의 첨가로 반응을 시작하였다. 실온(22-25℃)에서 20분 경과 후, KOH로 반응을 멈추고 이전에 기재한 바에 따라(Harder et al. 1994 Biochem J. 298;395) 말라카이트 그린(Malachite Green)을 이용하여 유리 포스페이트의 양을 측정하였다.

<474> 두번째 측정 방법은 PTPase의 패널(panel)을 통한 일반적인 PTPase 억제 활성의 측정을 위해 사용되었다. 기질(6,8-디플루오로-4-메틸움벨리페릴 포스페이트(DiFMUP; Molecular Probes사 제조)을 각 효소의 K_m에서 사용하였다. 완충제 조건은 상기 말라카이트 그린 분석에서와 동일하였다. KOH로 반응을 중지시켰다. 이 경우에는 디포스포릴화된 생성물이 형광을 띠게 되며 그 형광성을 판독하였다(여기:360mM/방출:460nM).

<475> 효소를 이용하여 반응을 시작하고 10분 후 반응을 멈추는 것을 제외하고는 동일한 완충제 조건 하에 동적(kinetic) 실험을 수행하였다.

<476> PTP_1B 억제 활성을 갖는 본원 화합물의 IC_{50} 값(μM)은 0.1μM 내지 500μM, 바람직하게는 1μM 내지 100μM 범위이다. 가장 바람직한 화합물의 IC_{50}은 30.0μM 미만이다.

<477> 몇몇 화합물의 실시예를 그에 상응하는 IC_{50}과 함께 나타내면 다음과 같다:

<478>

실시예	IC_{50}(μM)
2	7.10
4	9.47
6	10.22
8	11.35

<479> 실시예 44

<480> 글루코스 흡수 분석

<481> 분석하기 전날, SKMC 배지를 고 글루코스 DMEM, 25mM Hepes, pH 7.0 및 19시간 동안 FBS 처리한 2% 숯/덱스트란으로 변경하였다.

<482> 분석 당일 아침에는 최대 2시간 동안 세포를 저 글루코스(5.5mM 글루코스) DMEM, 25mM Hepes, pH 7.0 및 0.5% BSA에서 영양 부족 상태로 유지시켰다. 영양 부족 배지를 제거하고, 0.1% DMSO, DMSO에 희석된 시험 화합물 또는 돼지 인슐린을 최종 농도 1, 0.1, 0.05, 0.01 및 0.01μM가 되도록 함유하는 시험 배지(150mM NaCl, 25mM Hepes, pH 7.0)로 대체하였다. 각 분석은 3회씩 수행하였다. 세포를 45분 동안 37℃에서 항온 배양하였다. 10μM 시토칼라신 B(CB)를 적당한 웰(well)에 가하여 글루코스의 능동 수송(즉, GLUT 1&4)이 멈추도록 하였다. 이 시점에 2-데옥시-D($U-^{14}C$)글루코스(Amersham, Code CFB195, 200uCi/ml)를 최종 농도 0.8μCi/ml가 되도록 모든 웰에 가하였다. 세포를 37℃ 항온 배양조에서 45분 동안 항온 배양하였다. 그 후 세포를 PBS(RT)로 아주 부드럽게 3번 세척하였다. 그런 다음 실온(RT)에서 20분 간 0.05% NaOH 용액을 가하여 세포를 분해하였다. 분해물(lysate)을 5ml 섬광 유체를 함유하는 섬광 바이얼에 옮겨 담고 Beckman LS6500에서 계수하였다. 분석 결과: 글루코스의 능동 수송 값만을 구하기 위해서 PI(또는 화합물)로 얻은 모든 값에서 CB(글루코스의 수동 수송 값)로 얻은 계수값을 뺐다. PI(또는 화합물) 존재시 얻은 값을 DMSO(대조군) 존재시 얻은 값으로 나눠서 배수 증가를 계산하였다. 0.05μM에서의 돼지 인슐린 반응의 25% 이상에서 글루코스 흡수 증가를 보이는 화합물을 활성이 있다고 간주하였다.

<483> PTP_1B의 생체내(in vivo) 억제: 마우스 모델에서 혈중 글루코스 수준에 대한 화합물의 효과

<484> 항당뇨성 효과를 측정하기 위해 화합물을 잘 확립된 제2형 당뇨병 및 비만 설치류 모델에서 생체내 시험하였다.

<485> 실시예 45

<486> 식이 유도 비만 C57BL6/J 마우스(DIO 마우스)

<487> 4-6개월 동안 지속적으로 고지방 식이 요법을 수행한 마우스에게서 유형 2 당뇨병이 유발된다(Diabetes vol. 37 Sept 1988). 수컷 C57B16/J 마우스(3-4주령)에게 4-6주에 걸쳐 고지방 식이요법을 행하였다. 식이요법 기간 동안 마우스는 고혈당증, 고인슐린혈증 증상을 보였고 체중은 40-50g이었다. DIO 마우스(n=10)의 체중을 재고 경구 치료에 앞서 2시간 동안 절식시켰다. 투여 바로 직전에 꼬리 일부를 잘라서 꼬리 정맥으로부터 혈액을 채취하여 투여전 혈중 글루코스를 판독하였다. 화합물을 마우스에게 단일 용량(급성)으로 투여하거나 또는 5일 간 1일 1회(아만성)씩 투여하였다. 급성의 경우에는 투여 후 2시간, 4시간, 6시간, 8시간째 글루코스를 측정하였다. 비히클 처리한 동물에 비해 통계적으로 유의적인($p \leq 0.05$) 글루코스 저하(>15%)를 보이는 화합물을 활성이 있다고 간주하였다.

<488> 아만성(5일)의 경우에는 상술한 바와 같이 위장관 직접 영양으로 1일 1회 투여하였다. 5일째 되는 날 투여 전(0시간)과 투여 2시간 후 글루코스를 측정하였다. 인슐린과 트리글리세라이드는 투여 후 2시간째 측정하였다. 비히클 처리한 동물에 비해 통계적으로 유의적인($p \leq 0.05$) 글루코스, 인슐린 및 트리글리세라이드 저하를 보이는 화합물의 경우 활성이 있다고 간주하였다.

<489> 실시예 A

<490> 하기 성분을 함유하는 정제를 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

<491> 통상적인 방법:

성분	정제 당
화학식 I의 화합물	10.0-100.0mg
락토스	125.0mg
옥수수 전분	75.0mg
활석	4.0mg
마그네슘 스테아레이트	1.0mg

<492>

<493> 실시예 B

<494> 하기 성분을 함유하는 캡슐을 통상의 방법으로 제조할 수 있다:

<495> 통상적인 방법:

성분	캡슐 당
화학식 I의 화합물	25.0mg
락토스	150.0mg
옥수수 전분	20.0mg
활석	5.0mg

<496>

<497> 실시예 C

<498> 주사 용액은 하기 조성을 함유할 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0mg
젤라틴	150.0mg
페놀	4.7mg
나트륨 카보네이트	최종 pH 7로 조절
주사 용액용 물	1.0ml로 조절

<499>