



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| (51) 。 Int. Cl. C07F 9/6506 (2006.01) | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2007년08월09일 10-0748299 2007년08월03일 |
|--|-------------------------------------|--|

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-2002-7009320 | (65) 공개번호 | 10-2002-0070492 |
| (22) 출원일자 | 2002년07월19일 | (43) 공개일자 | 2002년09월09일 |
| 심사청구일자 | 2006년01월03일 | | |
| 번역문 제출일자 | 2002년07월19일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2001/001284 | (87) 국제공개번호 | WO 2001/52852 |
| 국제출원일자 | 2001년01월16일 | 국제공개일자 | 2001년07월26일 |

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 이스라엘, 인도네시아, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 시에라리온, 남아프리카, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 인도, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 모잠비크, 벨리제,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아, 시에라리온,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

| | | | |
|------------|------------|-------------|--------|
| (30) 우선권주장 | 60/177,169 | 2000년01월20일 | 미국(US) |
| | 60/249,969 | 2000년11월20일 | 미국(US) |

(73) 특허권자

에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

(72) 발명자

우에다,야스즈꾸
미국06413코넥티컷주클린턴올데오차드로드46

마티스켈라,존,디.
미국06492코넥티컷주윌링포드하이힐로드130

고릭, 저지
미국 06489 코넥티컷트주 사우샘턴사우쓰엔드로드 48

휴다이마, 토마스, 더블유.
미국 06422 코네티컷주 더럼 피.오. 박스 245

첸, 충-핀
미국06443코넥티컷트주매디슨조슈아트레일92

(74) 대리인 김영
 장수길

(56) 선행기술조사문헌
WO 97/28169 A
EP 0747385 A
EP 0639577 A

심사관 : 김동석

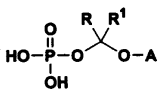
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 아졸 화합물의 수용성 프로드럭

(57) 요약

본 발명은 2차 또는 3차 히드록시기를 갖는 트리아졸 향균성 화합물의 수용성 프로드럭을 제공한다. 보다 특별하게는, 화학식 I의 신규한 수용성 트리아졸 향균성 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



상기 식에서,

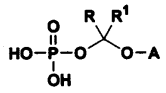
A는 2차 또는 3차 히드록실기를 함유하는 유형의 트리아졸 항균성 화합물 비-히드록시 부분이고, R 및 R¹은 명세서에서 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

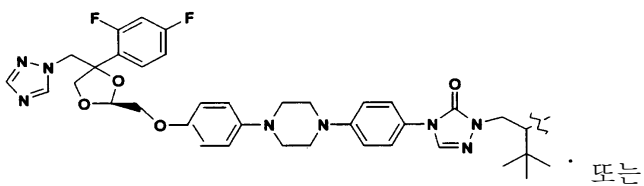
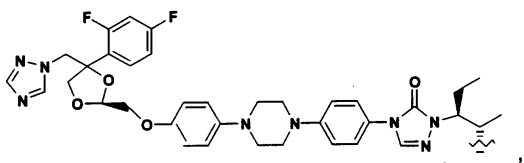
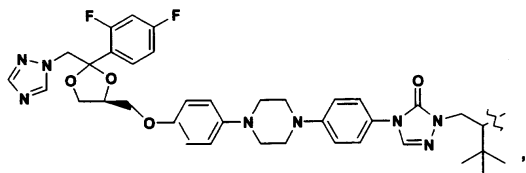
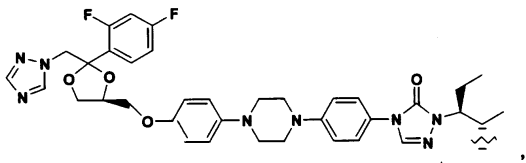
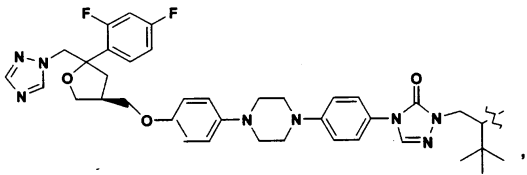
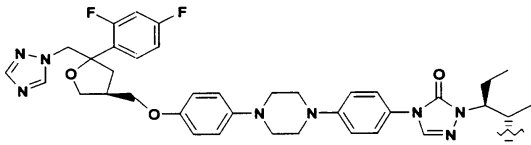
하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>

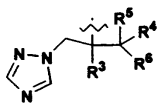


상기 식에서,

A는



하기 화학식의 기이고;



R³은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 페닐기를 나타내고;

R⁴는 수소 또는 CH₃를 나타내고;

R⁵는 수소이거나, 또는 R⁴와 함께 결합하여 =CH₂를 나타낼 수 있고;

R⁶은

i) 할로젠, ii) =O, iii) CN으로 치환된 페닐, iv) -(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂ 및 v) -CH=CH-(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂에서 선택된 1 개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있는 티아졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴을 나타내거나, 또는

할로젠 및 메틸피라졸릴에서 선택된 1 개 이상의 기로 치환된 페닐을 나타내며;

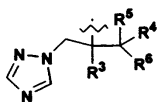
R 및 R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제1항에 있어서, A가 하기 화학식의 기인 화합물.



상기 식에서,

R³은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 페닐기를 나타내고;

R⁴는 수소 또는 CH₃를 나타내고;

R⁵는 수소이거나, 또는 R⁴와 함께 결합하여 =CH₂를 나타낼 수 있으며;

R⁶은

i) 할로젠, ii) =O, iii) CN으로 치환된 페닐, iv) -(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂ 및 v) -CH=CH-(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂에서 선택된 1 개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있는 티아졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴을 나타내거나, 또는

할로젠 및 메틸피라졸릴에서 선택된 1 개 이상의 기로 치환된 페닐을 나타낸다.

청구항 4.

제3항에 있어서, R³이 2,4-디플루오로페닐인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, R⁴가 메틸이고, R⁵가 수소인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, R⁶가 4-(4-시아노페닐)-티아졸-2-일인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, R 및 R¹이 각각 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8.

(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로젠 포스포노옥시)메톡시]부탄으로 명명되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9.

(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로젠 포스포노옥시)메톡시]부탄의 결정질 비스 리신 염.

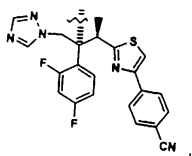
청구항 10.

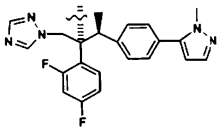
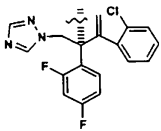
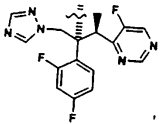
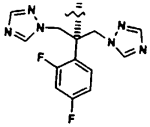
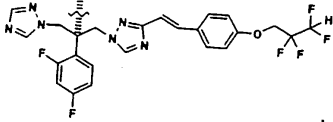
(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로젠 포스포노옥시)메톡시]부탄의 결정질 3차-부틸아민 염.

청구항 11.

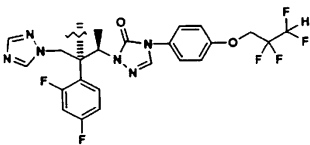
제1항에 있어서,

A가





또는

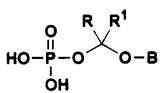


인 화합물.

청구항 12.

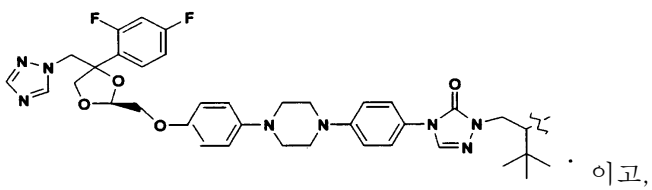
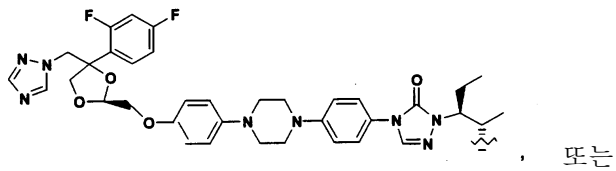
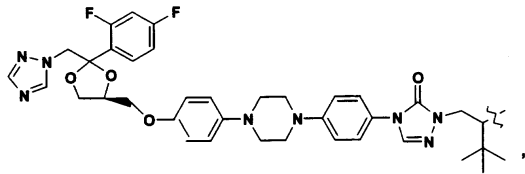
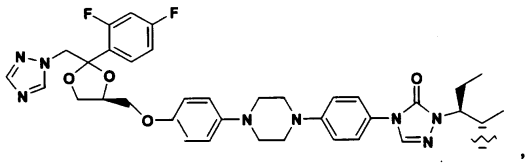
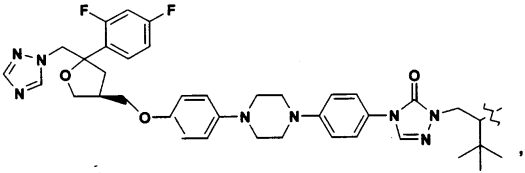
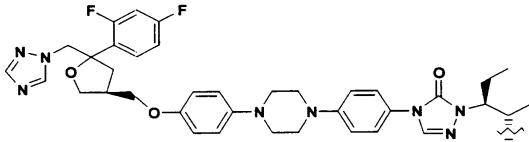
하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IA>



상기 식에서,

B는



R 및 R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬일 수 있다.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 진균 감염 치료용 제약 조성물.

청구항 15.

삭제

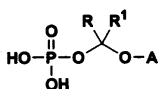
청구항 16.

(a) 화학식 A-OH(식 중, A는 하기 정의한 바와 같음)의 화합물을 25 ℃ 내지 50 ℃의 온도에서 염기의 존재하에 불활성 유기 용매 중에서 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IV의 중간체를 형성하는 단계; 및

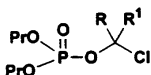
(b) 보호기 Pr을 제거하여 하기 화학식 I의 화합물을 제조하고, 필요한 경우 이 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 I의 수용성 프로드럭 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

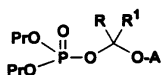
<화학식 I>



<화학식 III>

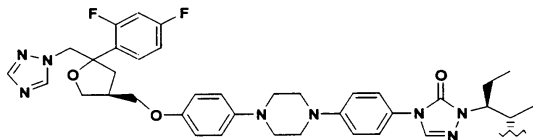


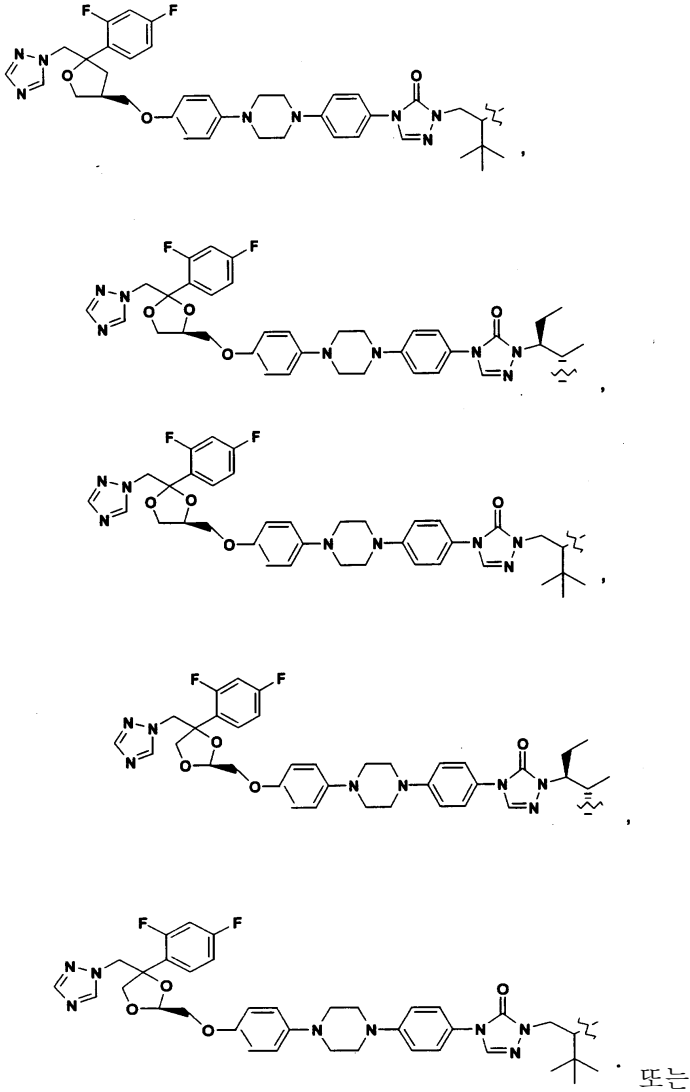
<화학식 IV>



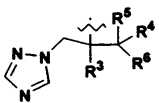
상기 식에서,

A는





하기 화학식의 기이고;



R^3 은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 페닐기를 나타내고;

R^4 는 수소 또는 CH_3 를 나타내고;

R^5 는 수소이거나, 또는 R^4 와 함께 결합하여 $=CH_2$ 를 나타낼 수 있고;

R^6 은

i) 할로젠, ii) $=O$, iii) CN 으로 치환된 페닐, iv) $-(C_6H_4)-OCH_2CF_2CHF_2$ 및 v) $-CH=CH-(C_6H_4)-OCH_2CF_2CHF_2$ 에서 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있는 티아졸릴, 피리미디닐 또는 트리아졸릴을 나타내거나, 또는

할로젠 및 메틸피라졸릴에서 선택된 1개 이상의 기로 치환된 페닐을 나타내고;

R 및 R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이며;

Pr은 히드록시 보호기를 나타낸다.

청구항 17.

제16항에 있어서, 보호기 Pr이 tert-부틸인 방법.

청구항 18.

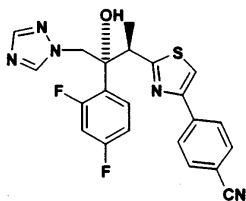
제16항에 있어서, 단계 (a)에 사용된 용매가 테트라히드로푸란인 방법.

청구항 19.

제16항에 있어서, 단계 (a)에 사용된 염기가 수소화나트륨인 방법.

청구항 20.

제16항에 있어서, 출발 물질 A-OH가



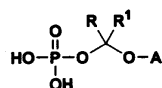
인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 중증 전신 진균 감염의 치료에 유용하고, 경구 및 특히 비경구 투여 둘다에 적합한 신규한 수용성 아졸 화합물에 관한 것이다. 보다 특별하게는, 본 발명은 하기 화학식의 신규한 수용성 프로드럭 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



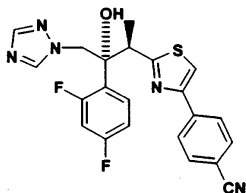
상기 식에서,

A는 2차 또는 3차 히드록시기를 함유하는 유형의 트리아졸 항진균성 화합물 비-히드록시 부분이고,

R 및 R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이다.

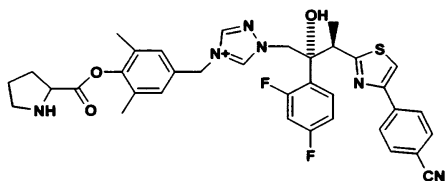
배경기술

트리아졸 항진균성 화합물은 선행 기술로 공지되어 있다. 공지되어 있는 몇 종의 화합물 중에서, 특히 효능있는 1 종의 화합물은 3차 히드록실기를 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 제5,648,372호는 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올이 항-진균 활성을 가짐을 개시하고 있다.

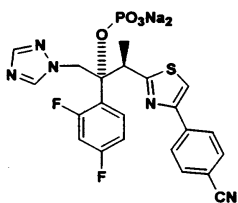


이러한 종류의 화합물의 유용성은 그들의 낮은 수용해도에 의해 제한된다. 예를 들어, pH 6.8에서, 상기 트리아졸 화합물의 수용해도는 0.0006 mg/mL이다. 이는 적합한 비경구 투여형의 개발을 크게 저해한다.

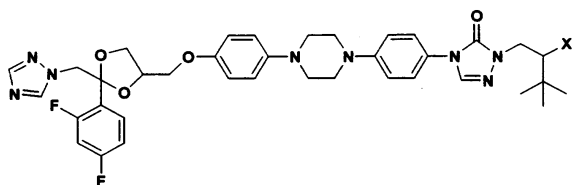
유럽 특허 출원 제829478호는 이러한 문제를 처리하는 한 가지 방법으로 분자 중의 아졸 부분에 아미노산 연결기를 결합시켜 아졸 항진균제의 수용해도를 증가시키는 방법을 개시하고 있다.



별법으로, WO97/28169는 항진균성 화합물의 3차 히드록실 부분에 포스페이트 잔기를 직접 결합시킨 화합물, 예를 들어 하기 화학식의 화합물을 개시하고 있다.



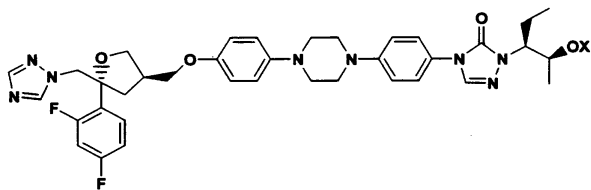
미국 특허 제5,707,977호 및 WO95/19983은 하기 화학식의 수용성 프로드럭을 개시하고 있다.



상기 식에서,

X는 OP(O)(OH)₂ 또는 쉽게 가수분해가능한 에스테르 OC(O)RNR¹R²이다.

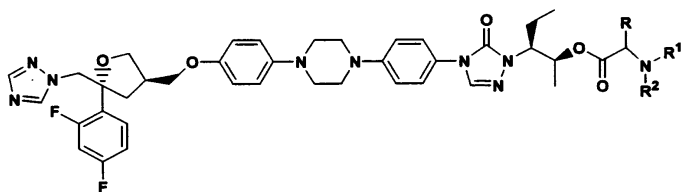
WO95/17407은 하기 화학식의 수용성 아졸 프로드럭을 개시하고 있다.



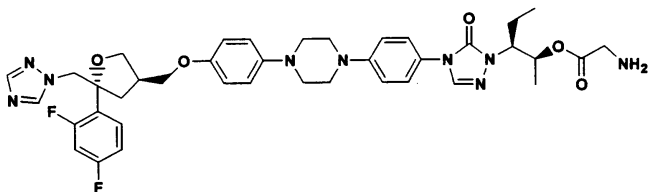
상기 식에서,

X는 $P(O)(OH)_2$, $C(O)-(CHR^1)_n-OP(O)(OH)_2$ 또는 $C(O)-(CHR^1)_n-(CHR^1CHR^1)_mOR_2$ 이다.

WO96/38443호는 하기 화학식의 수용성 아줄 프로드럭을 개시하고 있다.

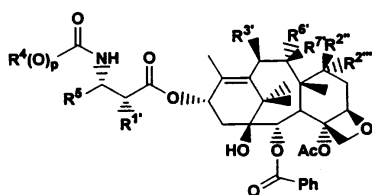


미국 특허 제5,883,097호는 글리신 에스테르와 같은 수용성 아미노산 아줄 프로드럭을 개시하고 있다.



히드록실 함유 약물의 수용성 프로드럭의 제조 방법으로 히드록실 함유 약물에 포스포노옥시메틸 잔기를 도입시키는 방법이 개시되었다.

유럽 특허 출원 제604910호는 하기 화학식의 포스포노옥시메틸 탁산 유도체를 개시하고 있다.



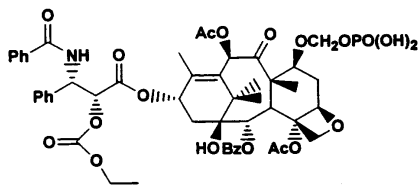
상기 식에서,

R^1 , $R^{2''}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$ 또는 $R^{7'}$ 중 하나 이상은 $OCH_2OP(O)(OH)_2$ 이다.

유럽 특허 출원 제639577호는 화학식 $T-[OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2]_n$ (식 중, T는 C13 탄소 원자에 치환된 3-아미노-2-히드록시프로파노일옥시기를 갖는 탁산 잔기이고, n은 1, 2 또는 3이고, m은 0 또는 1 내지 6의 정수임)의 포스포노옥시메틸 탁산 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염을 개시하고 있다.

WO99/38873호는 디아릴 1,3,4-옥사디아졸론 칼륨 채널 개시제인 O-포스포노옥시메틸 에테르 프로드럭을 개시하고 있다.

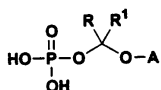
문헌 [Golik, J. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1996, 6:1837-1842]은 하기 화학식과 같은 파실리탁셀의 신규한 수용성 프로드럭을 개시하고 있다.



<발명의 요약>

본 발명에 이르러, (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올을 포함하는, 2차 또는 3차 히드록실기를 함유하는 트리아졸 항진균성 화합물을 연결기를 통하여 포스페이트 함유 잔기에 결합시킴으로써 전술한 화합물들에 비해 우수한 특성을 갖는 프로드럭으로 전환시킬 수 있음을 밝혀냈다. 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 2차 또는 3차 히드록시기를 함유하는 유형의 트리아졸 항진균성 화합물 비-히드록시 부분이고,

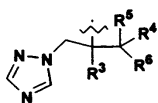
R 및 R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이다.

화학식 I의 화합물은 생체내 투여될 때 알칼리성 포스파타제의 존재하에 생물학적으로 활성인 모 아졸로 전환되는 "프로드럭"으로서 작용한다.

화학식 I의 화합물 중에서 바람직한 화합물은 R 및 R¹이 둘다 수소인 화합물이다.

바람직한 실시양태에 있어서, A는 3차 히드록시기를 함유하는 유형의 트리아졸 항진균성 화합물 비-히드록시 부분을 나타낸다.

상기 유형의 화합물의 보다 바람직한 실시양태에 있어서, A는 하기 화학식의 화합물일 수 있다.



상기 식에서,

R³은 1개 이상 (바람직하게는 1-3 개)의 할로젠 원자로 치환된 페닐을 나타내고,

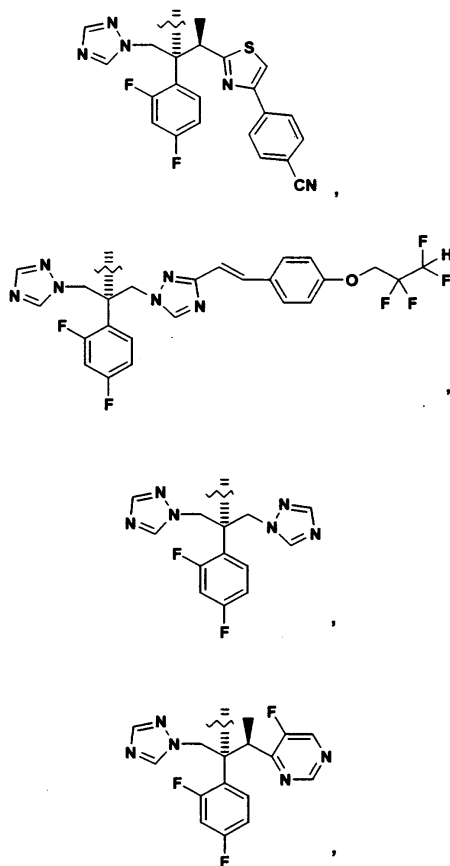
R⁴는 H 또는 CH₃를 나타내고,

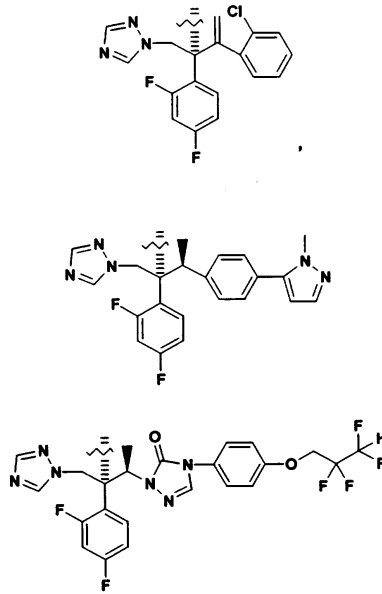
R⁵는 H 또는 R⁴와 함께 결합하여 =CH₂를 나타낼 수 있으며,

R⁶은 할로젠, =O, 또는 CN, (C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂ 및 CH=CH-(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂에서 선택된 1 개 이상의 기로 치환된 페닐에서 선택된 1 개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있는 5- 또는 6- 원 질소 함유 고리; 또는 할로젠 및 메틸피라졸릴에서 선택된 1 개 이상의 기로 치환된 페닐을 나타낸다.

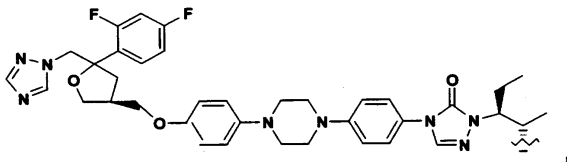
R⁶가 나타낼 수 있는 질소 함유 헤테로사이클로는 트리아졸릴, 피리미디닐 및 티아졸릴을 들 수 있다.

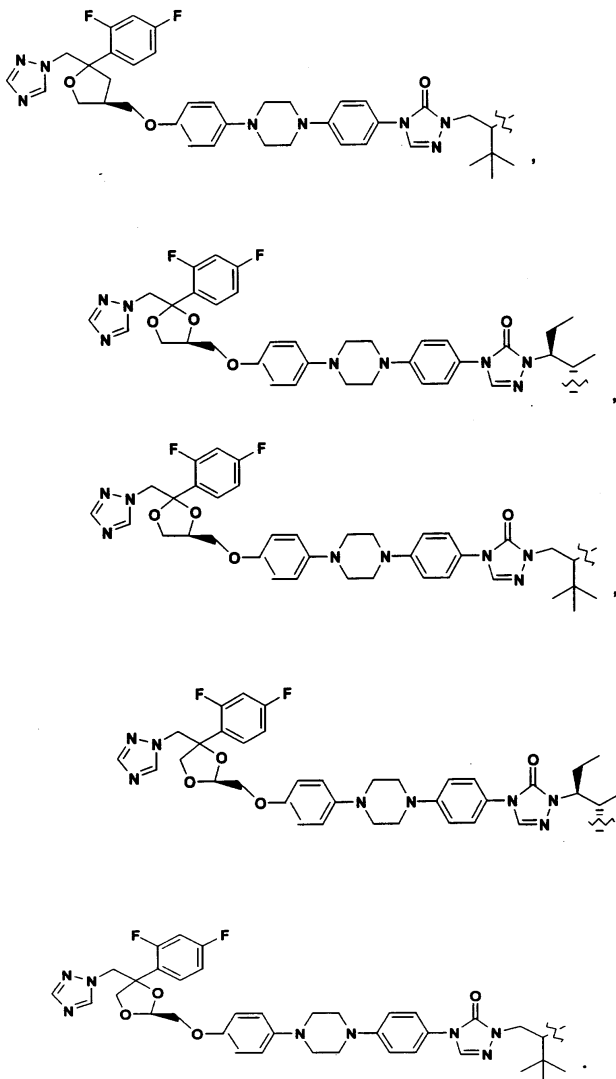
A의 구체예로는 하기 화합물들을 들 수 있으나 이로써 제한되지는 않는다.





3차 알코올을 함유하는 구조에 본 발명을 적용하는 것 이외에, 본 발명은 2차 알코올을 함유하는 항진균제에도 적용할 수 있다. 2차 히드록시기를 함유하는 유형의 트리아졸 항진균성 화합물 비-히드록시 부분의 특정 예로는 하기 화합물들을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.





발명의 상세한 설명

본 명세서에서 사용된 용어 "(C₁-C₆)알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 기를 말하며, 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 들 수 있다.

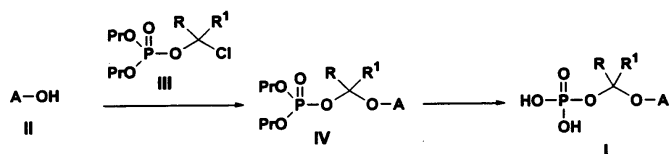
본 명세서에서 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 암모늄, 금속 염과 같은 짝이온과의 포스페이트 염, 아미노산과의 염, 아민과의 염 및 피페리딘 또는 모르폴린과 같은 다른 염기와의 염을 포함하는 의미이다. 모노- 및 비스-염은 둘다 용어 "제약상 허용되는 염"에 포함된다. 특정 실시양태는 암모늄, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 세슘, 리튬, 칼슘, 바륨, 아연, 알루미늄, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 메틸아민, 에틸아민, t-부틸아민, 시클로헥실아민, N-메틸글루카민, 에틸렌디아민, 글리신, 프로카인, 벤자텐, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 피페리딘 및 모르폴린을 포함한다. 가장 바람직한 실시양태로서, (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로젠 포스포노옥시)메톡시]부탄, t-부틸아민 및 리신 염이 특히 바람직하며, 이들은 양호한 용해도 및 안정성을 갖는 고순도의 단일 폴리모프(polymorph) 결정질 고체로 얻을 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠"은 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도를 포함하며, 바람직하게는 클로로 또는 플루오로이고, 가장 바람직하게는 플루오로이다.

본 발명의 화합물은 용매화되거나 비-용매화될 수 있다. 바람직한 용매화물은 수화물이다.

본 발명의 가장 바람직한 실시양태는 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로젠 포스포노옥시)메톡시]부탄 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 이 프로드럭은 모 화합물에 비해 현저하게 개선된 수 용해도 (pH 7에서 >10 mg/mL, pH 4.3에서 5-6 mg/mL)를 나타내며, 이로써 경구 투여 뿐 아니라 비경구 투여에서도 사용될 수 있다. 또한, 이 화합물은 용액 중에서 안정하며, 결정질 형태로 단리될 수 있고, 생체내에서 모 약물로 쉽게 전환된다.

본 발명의 화합물은 일반적인 하기 반응식에 의해 제조할 수 있다. 이 방법에서, A는 3차 또는 2차 히드록실기를 함유하는 유형의 트리아졸 항진균성 화합물 비-히드록시 부분을 나타내며, Pr은 t-부틸, 벤질 또는 알틸과 같은 통상적인 히드록시-보호기를 나타내고, R 및 R¹은 각각 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이다. 가장 바람직하게는, R 및 R¹은 둘다 수소이다.



이 방법을 부연 설명하면, 대상 항진균성 모 화합물 (II)를 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 나트륨 아미드, 나트륨 t-부톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 수소화나트륨과 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 조합과 같은 이들의 조합)의 존재하에 염소화 중간체 (III)로 O-알킬화하여 포스페이트 중간체 (IV)로 전환시킨다. 이 반응 단계는 약 0 °C 내지 50 °C, 보다 바람직하게는 약 20 °C 내지 40 °C, 가장 바람직하게는 약 40 °C의 온도에서 불활성 유기 용매(예를 들어, 테트라히드로푸란, 메틸-테트라히드로푸란, 메틸 t-부틸 에테르, 디에틸에테르 또는 디메틸아세트아미드) 중에서 수행할 수 있다. 가장 바람직한 염기는 수소화나트륨이고, 가장 바람직한 용매는 테트라히드로푸란이다. 가장 바람직한 R 및 R¹기는 수소이다.

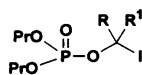
이후, 에스테르 중간체 (IV)를 통상적인 방법에 의해 탈보호시켜 히드록실-보호기 Pr을 제거한다. 이 단계에서 사용된 시약들은 사용된 특정 히드록실-보호기에 따라 다르지만, 이들은 당업계 숙련자들에게 공지되어 있다. 가장 바람직한 히드록시 보호기는 적합한 불활성 유기 용매 중에서 트리플루오로아세트산, 염산 또는 포름산으로 제거할 수 있는 t-부틸기이다. 불활성 용매로는 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 메틸벤젠 또는 트리플루오로메틸 벤젠을 들 수 있다. Di-tert 부틸 에스테르를 이용한 바람직한 탈보호 단계의 경우, 약 0 내지 40 °C, 가장 바람직하게는 약 0 내지 5 °C의 온도에서 메틸렌 클로라이드 중의 트리플루오로아세트산으로 탈보호 단계를 수행하는 것이 바람직하다.

이후, 최종 생성물 (I)을 회수하고, 역상 C-18 컬럼 크로마토그래피 또는 용매 추출과 같은 통상적인 절차로 정제할 수 있다.

목적 생성물 (I)은 물론 통상적인 방법에 의해 상기 기술된 바와 같이 원하는 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다.

정제된 시약 (III)을 사용하면 상기 반응에서 중간체 (IV)의 수율이 매우 낮아(약 10-35% 수율), 생성물 (I)의 총 수율이 낮아진다는 사실이 뒤늦게 밝혀졌다. 그러나, 요오드 이온의 공급원을 상기 반응의 O-알킬화 단계에 첨가할 때, 중간체 (IV)의 수율이 약 90% 미만으로 예상치 못할 정도로 증가하였으며, 또한 최종 생성물 (I)의 수율도 현저하게 증가하였다. 이는 요오드 이온의 첨가가 동일 반응계에서 하기 화학식 III'의 상응하는 요오드화 중간체를 형성시키고, 이 시약의 사용이 포스페이트 중간체 (IV)의 수율을 크게 증가시키는 것으로 생각된다. 그러나, 상기 반응의 제1 단계에서 중간체 (III) 대신에 미리 형성된 중간체 (III')으로 직접 치환하려는 시도는 염소화 중간체 (III)에 비해 요오드화 시약 (III')의 안정성이 크게 감소됨으로 인하여 성공하지 못했다. 성공적인 별법의 방법으로는 NaH와 같은 염기(요오드에 대한 환원제로서 작용할 수도 있음)의 존재하에 요오드화 중간체 (III)과 함께 O-알킬화 단계에서 요오드를 사용하는 것을 들 수 있다. 요오드는 요오드 이온으로 환원되고, 동일반응계에서 염소화 중간체 (III)은 요오드화 중간체 (III')로 전환되어 제조 공정 중 상기 단계를 용이하게 한다고 생각된다.

화학식 III'



하기 예시한 일례는 중간체 (IV)를 얻기 위해 상기 반응을 수행하는 바람직한 방법으로 원소 요오드를 이용하는 O-알킬화 단계를 나타낸다.

동일반응계에서 요오드 이온의 공급원을 첨가함으로써 또는 강염기의 존재하에 요오드 및 시약 (III)을 반응시킴으로써 요오드 시약 (III')을 형성하여, 포스페이트 에스테르 (IV)의 수율을 크게 증가시킴으로써, 또한 최종 생성물 (I)의 수율을 크게 증가시킨다.

요오드 이온의 공급원으로는 요오드화나트륨이 바람직하나, 또한 요오드화리튬, 요오드화세슘, 요오드화카드뮴, 요오드화코발트, 요오드화구리, 요오드화루비듐, 요오드화바륨, 요오드화아연 및 요오드화칼슘도 예로 들 수 있다. 모 화합물 A-OH의 당량 당 요오드 염 약 2-3 당량이 일반적으로 사용된다.

원소 요오드가 커플링 단계에 사용되는 경우, 모 화합물 A-OH의 당량 당 요오드 약 0.1 내지 1.0 당량, 바람직하게는 0.5 당량이 사용된다.

요오드 또는 요오드 이온이 사용될 때 사용된 염기 및 용매는 시약 (III)이 상기 기술된 바와 같이 사용될 때 사용된 것과 같다.

상기 반응에 사용된 치환기가 원하지 않는 부반응을 일으킬 수 있는 아미노 또는 카르복실레이트 기와 같이 특정 반응에 민감한 관능기를 함유하는 경우, 이러한 기를 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상적인 보호기로 보호할 수 있다. 적합한 보호기 및 이를 제거하는 방법은 예를 들어, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, 1991)]에 예시되어 있다. 이러한 "보호된" 중간체 및 목적 생성물은 본 발명의 명세서 및 청구의 범위 내에 포함된다.

화학식 I의 범위내의 특정 생성물은 광학 이성질체의 형성을 야기시킬 수 있는 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 광학 이성질체 뿐 아니라 그의 에피머 혼합물, 예를 들어 R- 또는 S- 또는 라세미체를 본 발명의 범위내에 포함한다.

본 발명의 제약 활성 화합물은 단독으로 사용되거나 또는 활성 트리아졸 성분에 더하여, 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물로서 제형화되어 사용될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 경구, 국소 또는 비경구 (정맥내 또는 근육내 주사)와 같은 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 제약 조성물은 캡슐, 정제, 분제 등과 같은 고체 형태, 또는 용액제, 현탁제 또는 유화제와 같은 액체 형태일 수 있다. 주사용 조성물은 앰플 또는 다회 투여 용기 중의 단위 투여형으로 제조될 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및 분산제와 같은 첨가제를 함유할 수 있다. 조성물은 즉석으로 사용할 수 있는 형태이거나 또는 전달시 멸균수와 같은 적합한 비히클로 재구성할 수 있는 분말 형태일 수 있다.

별법으로, 본 발명의 화합물은 좌제 또는 폐서리의 형태로 투여될 수 있거나, 또는 로션, 용제 또는 크림의 형태로 국소적으로 도포될 수 있다. 또한, 이들은 필요한 안정화제 및(또는) 보존제와 함께 백색 왁스 또는 유연한 백색 파라핀 기재로 구성된 연고에 혼합될 수 있다 (농도 10% 미만).

본 발명의 화합물은 동물, 특히 포유동물, 가장 특별하게는 인간을 포함한 동물에서 약물학적 활성을 갖기 때문에 유용하다. 구체적으로는, 본 발명의 화합물은 칸디다(*Candida*), 트리초피톤(*Trichophyton*), 마이크로스포룸(*Microsporum*) 또는 에피데르모피톤(*Epidermophyton*)의 종에 의해 발생하는 것을 포함하는 국소 진균 감염의 치료 또는 예방에 유용하다. 또한, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 의한 점막 감염의 치료에 유용하다. 또한, 이들은 예를 들어, 칸디다 알비칸스, 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길루스 퍼미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 코시디오이데스(*Coccidioides*), 파라코키디오데스(*Paracoccidioides*), 히스토플라스마(*Histoplasma*) 또는 블라스토마이세스(*Blastomyces*)의 종에 의해 일어나는 전신성 진균 감염의 치료에 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 다른 측면에 따라서, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 숙주, 특히 포유동물 숙주, 가장 특별하게는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 진균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물의 제약으로서의 용도 및 본 발명의 화합물의 진균 감염의 치료용 의약의 제조시의 용도를 또한 제공한다.

투여되는 용량은 사용될 특정 화합물, 제제화된 특정 조성물, 투여 경로, 숙주의 특성 및 상태 및 치료할 특정 부위 및 기관에 따라서 크게 변한다. 특히 바람직한 용량 및 적용 경로에 대한 선택은 의사 또는 수의사의 판단에 따른다. 그러나, 일반적으로 화합물은 포유동물 숙주에게 약 5 mg/일 내지 약 1.0 g/일의 양으로 비경구 또는 경구적으로 투여될 수 있다. 이러한 용량은 평균적인 경우를 예로 든 것이고, 개별적인 경우에 이보다 높거나 낮은 용량을 취할 수 있으며, 이러한 용량들은 본 발명의 범위내에 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 투여는 단일 투여 또는 개별 투여로 수행될 수 있다.

본 발명의 화합물의 항진균 활성의 생체의 평가는 최소 억제 농도(MIC)를 측정함으로써 평가할 수 있다. MIC는 시험용 미생물의 성장을 억제하는 시험 화합물의 농도이다. 실시상에 있어서, 각각 특정 농도의 시험 화합물을 혼입시킨 일군의 한천 판들을 진균 균주로 접종한 후, 각 판들을 37 °C에서 48 시간 동안 인큐베이션하였다. 진균 성장의 존재 또는 부재의 여부에 대하여 판을 검사하고, 관련 농도를 기록하였다. 시험에 사용할 수 있는 미생물로는 칸디다 알비칸스, 아스페리길루스 푸미가투스, 트리초피톤 종, 마이크로스포류 종, 에피데르모피톤 플로코숨(*Epidermophyton floccosum*), 코시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*) 및 토룰롭소스 갈브라타(*Torulopsos galbrata*)를 들 수 있다. 프로드럭으로서 본 발명의 일부 화합물이 생체의 시험에서 활성이 있지 않을 수도 있음을 알았다.

본 발명의 화합물의 생체내 평가는 진균 균주 (예를 들어, 칸디다 알비칸스)를 접종시킨 마우스에 복막내 또는 정맥내 주사 또는 경구 투여하여 일련의 투여량으로 수행할 수 있다. 비처리 군의 마우스가 사망한 후, 상이한 투여량 수준에서 처리 군의 마우스의 생존을 비교하여 활성을 측정하였다. 시험 화합물이 감염의 치사 효과에 대하여 50% 보호를 제공하는 투여량을 기록하였다.

본 발명의 화합물은 모 트리아졸 항진균성 화합물의 용해도를 상당히 증가시키고, 또한 인간 간 S9 실험에서 입증된 바와 같이 생체활성 모 화합물 (예를 들어, 프로드럭으로서 작용)을 방출시켰다.

예시

하기 실시예들은 본 발명을 예시하고 있으나, 이로써 제한한다는 의미는 아니다. 실시예에서 사용된 약어들은 당업계의 숙련자들에게 공지된 통상적인 약어들이다. 사용된 약어 중 몇 개는 하기와 같다:

h= 시간

rt=실온

mmol=밀리몰

g=그램

THF=테트라히드로푸란

mL=밀리리터

L=리터

Et₂O=디에틸에테르

EtOAc=에틸아세테이트

TFA=트리플루오로아세트산

CH₂Cl₂=디클로로메탄

CH₃CN=아세토니트릴

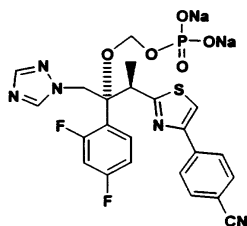
하기 실시예에서, 모든 온도는 섭씨이다. 용점은 전기화학 장비로 측정하였으며, 보정하지 않았다. 양성자 핵자기 공명 (¹H NMR) 스펙트럼은 브루커(Bruker) -500 또는 브루커 AM-300 또는 베리안 제미니(Varian Gemini) 300 분광기로 기록하였다. 모든 스펙트럼은 달리 나타내지 않는 한 CDCl₃ 또는 D₂O에서 측정하였다. 화학 이동은 테트라메틸실란 (TMS) 또는 기준 용매 피크에 대하여 δ단위(ppm)로 기록하였으며, 양성자내 커플링 상수는 헤르츠(Hz)로 기록하였다. 스플릿 패턴은 하기와 같이 나타냈다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 넓은 피크; dd, 이중선의 이중선; dt, 삼중선의 이중선; 및 app d, 분명한 이중선 등. 질량 스펙트럼은 직접 화학적 이온화(DCI, 이소부텐), 급속 원자 충격 (FAB) 또는 전자 이온 분무 (ESI)를 이용한 크라토스(Kratos) MS-50 또는 피네간(Finnegan) 4500 장치로 기록하였다.

분석용 박층 크로마토그래피(TLC)를 미리도포한 실리카겔 판 (60F-254)에서 수행하고, UV 광, 요오드 증기를 이용하여 가시화하고(거나) 메탄올 포스포몰리브덴산으로 가열시켜 착색시켰다. 역상 크로마토그래피를 대기압 보다 약간 위에서 C18 실리카겔 (워터스 코퍼레이션(Waters Corporation) 조제용 C18 125A)를 사용하여 유리 컬럼에서 수행하였다.

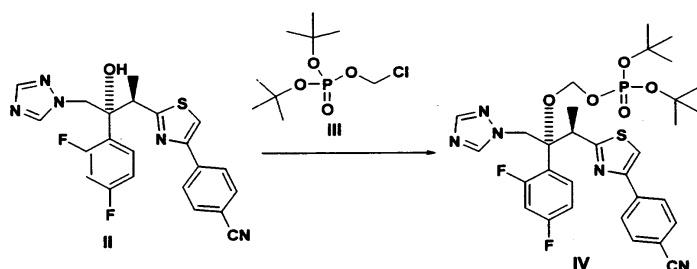
실시예

실시예 1

(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로 제 포스포노옥시)메톡시]부탄, 나트륨 염



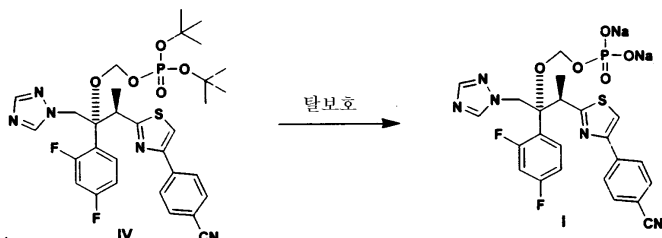
A. (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(di-tert-부틸 포스포노옥시)메톡시]부탄



질소 분위기하에 THF (40 ml) 중의 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올 (II) (8.74 g, 20 mmol)의 용액에 실온에서 수소화나트륨 (0.80 g, 오일 중 60%, 20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.25 시간 동안 실온에서 교반한 후, di-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트 (III) (10.3 g, 40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 50 °C에서 가열하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Et₂O에 용해시키고, H₂O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 감압하에 농축시켜 조 부제 화합물 (IV) 17.0 g을 고무로 수득하였다. 이 조 화합물의 약간을 C-18에서 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 30% CH₃CN/H₂O, 38% CH₃CN/H₂O, 45% CH₃CN/H₂O로 용출시킨 후 50% CH₃CN/H₂O로 용출시켰다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 CH₃CN을 제거하였다. 이후, 생성된 수층을 Et₂O로 추출하였다. Et₂O층을 염수로 세척하고, 건조하고 감압하에 농축시켜 정제된 부제 화합물 (IV)를 백색 고체로 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, $J=9$), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, $J=9$), 7.63 (s, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 6.86–6.78 (m, 2H), 5.53 (dd, 1H, $J=28,6$), 5.53 (dd, 1H, $J=9,6$), 5.17 (d, 1H, $J=15$), 5.03 (d, 1H, $J=15$), 4.01 (q, 1H, $J=7$), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, $J=7$). MS [ESI^+ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$] 660.2 obs.

B. (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드록시)메톡시]부탄, 나트륨 염



조 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디-tert-부틸 포스포노옥시)메톡시]부탄 (IV) (17 g)을 CH_2Cl_2 (100 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 TFA (50 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0.25 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사에 H_2O (200 mL), Et_2O (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 첨가하였다. 수층의 pH를 고체 Na_2CO_3 를 첨가하여 7.6으로 조정 후 유기층과 수층을 분리하였다. 이후, 수층을 H_2O 내지 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 로 용출시킨 C-18 400 g 상에서 역상 크로마토그래피하였다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시키고, 냉동시키고, 동결건조시켜 부제 화합물 (I) 1.5 g을 백색 고체로 수득하였다 (1.5 g, 2 단계에 걸쳐 12%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 8.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, $J=8$), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, $J=8$), 7.21 (dd, 1H, $J=15,9$), 6.99 (ddd, 1H, $J=9,9,2$), 6.91 (ddd, 1H, $J=9,9,2$), 5.35 (dd, 1H, $J=6,6$), 5.29 (d, 1H, $J=15$), 5.21 (dd, 1H, $J=6,6$), 5.19 (d, 1H, $J=15$), 3.86 (q, 1H, $J=7$), 1.35 (d, 3H, $J=7$); MS [ESI^- ($\text{M} + \text{H}$) $^-$] 546.1; $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_1\text{P}_1/\text{Na}_2/3.5 \text{ H}_2\text{O}$ 로 계산한 이론치: C, 42.21; H, 3.85; N, 10.70; Na, 7.03. 실측치: C, 42.32; H, 3.83; N, 10.60; Na, 7.04.

디-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트 (III)

디-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트 (III)을 하기 방법 중 하나로 제조할 수 있다.

방법 1

디-t-부틸 포스페이트 (즈바이어작(Zwierzak)과 클루바(Kluba)의 방법 [Tetrahedron, 1971, 27, 3163]에 의하여 디-t-부틸 포스파이트로부터 수득)를 50% 아세트니트릴 수용액 중에서 탄산은 1 당량과 혼합하고, 동결건조시킴으로써 제조된 디-t-부틸 포스페이트 (6.34 g, 20 mmol)를 벤젠 중에 클로로요오도메탄 (35 g, 200 mmol)과 함께 방치하고, 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, 2:1 헥산-에틸 아세테이트로 용출시켰다. 적합한 분획을 농축하여 건조하여 부제 화합물 (III) (3.7 g, 71% 수율)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.63 (d, 2H, $J=17$), 1.51 (s, 18H); MS (MH^+ = 259).

방법 2

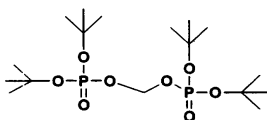
테트라부틸암모늄 디-t-부틸 포스페이트는 메탄올 테트라부틸암모늄 히드록시드 (1M 용액 47 mL, 47 mmol)에 디-t-부틸 포스페이트 (즈바이어작과 클루바의 방법 [Tetrahedron, 1971, 27, 3163]에 의하여 디-t-부틸 포스파이트로부터 수

득, 20 g, 94 mmol)에 용해시킴으로써 제조하였다. 반응 혼합물의 온도는 23 °C이고 pH는 4.33였다. 반응 혼합물의 pH를 0.2 시간 동안 메탄올 테트라부틸암모늄 히드록시드 (1M 용액 48 mL, 48 mmol)를 첨가함으로써 6.5 내지 7.0으로 조정하였다. 반응 혼합물을 약 26 °C에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 40 °C 이하의 욕조 온도에서 농축하였다. 조 잔사를 톨루엔(3×100 mL)을 첨가함으로써 3회 공비시킨 후, 혼합물을 감압하에 농축하였다. 이후, 조 잔사를 1 시간 동안 차가운 헥산(0 °C)으로 연마하고, 고체를 여과하여 수집하고, 최소량의 차가운 헥산으로 세척하고, 건조시켜 테트라부틸암모늄 디-t-부틸 포스페이트의 제1 수확물을 백색 고체 (24.0 g)로 수득하였다. 모액을 감압하에 농축시킨 후, 1 시간 동안 차가운 헥산 (20 mL)으로 분쇄하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 최소량의 차가운 헥산으로 세척하고, 건조하여 테트라부틸암모늄 디-t-부틸 포스페이트의 제2 수확물을 백색 고체 [(8.5 g), 총 32.5 g (77%)]로 수득하였다. 벤젠 (200 mL) 중의 테트라부틸암모늄 디-t-부틸 포스페이트 (218 g, 480 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반된 클로로요오도메탄 (800 g, 4535 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 더 교반한 후, 감압하에 농축시켰다. 오일성 잔사를 Et₂O에 용해시키고, 여과하여 침전된 백색 고체를 수득하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 및 H₂O/염수 (1/1)로 세척하였다. 이후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축시켜 적갈색 오일 (320 g)을 수득하였다. 적갈색 오일을 20% EtOAc/헥산, 25% EtOAc/헥산, 이후 30% EtOAc/헥산으로 용출시킨 실리카겔 (800 g)상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 함유 분획을 감압하에 농축시켜 금색 오일을 수득하였다. 오일을 CH₂Cl₂ (30 mL)에 희석시키고, 감압하에 농축시킨 후, 진공하에 건조시켜 부제 화합물 (III)을 수득하였다 (61.3 g, 49% 수율). ¹H NMR (벤젠-d₆) 65.20 (2H, d, J=15), 1.22 (18H, s).

방법 3

25 °C에서 요오도클로로메탄 (974 g, 402 mL, 5.53 mol)을 테트라부틸암모늄 디-t-부틸포스페이트 (250 g, 0.553 mol)로 처리하였다. 포스페이트를 10 분 동안 조금씩 첨가하였다. 불균일 혼합물은 약 15 분 후에 투명한 핑크색 용액이 되었다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 조 온도를 <30 °C로 하여 회전 증발기로 요오도클로로메탄을 제거하였다. 잔사를 1L t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고, 15 분 동안 교반하자, 테트라부틸암모늄 요오다이드가 부산물로 침전되었다. 테트라부틸암모늄 요오다이드를 소결시킨 유리 깔때기를 통하여 진공 여과하여 제거하였다. 여액을 회전 증발기에 의하여 오일로 농축시켰으며, 이는 화합물 (III)과 원하지 않은 이량체 분순물의 5:1 혼합물이었다.

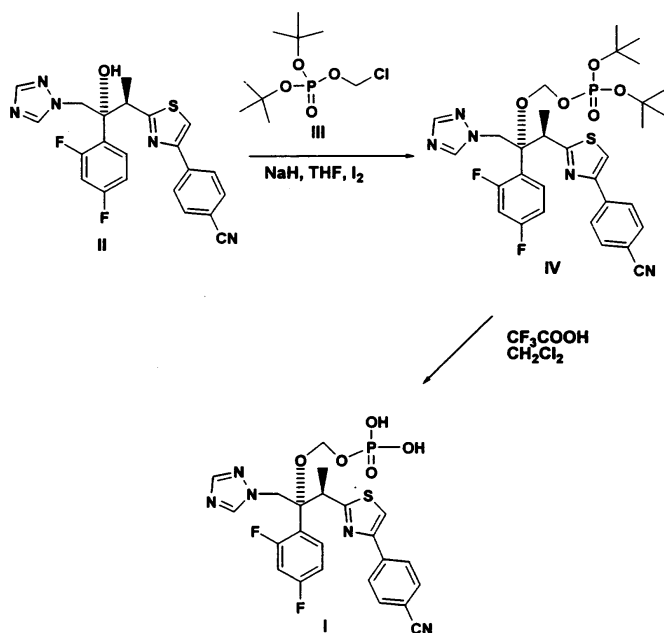
화학식 III"



혼합물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화학식 III의 화합물을 오일로서 약 60% 수율의 순수한 화합물로 수득할 수 있었다.

실시예 2

(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로겐 포스포노옥시)메톡시]부탄



A. 기계 교반기, 질소 도입 유도관, 고무 격벽을 갖춘 압력-평준화 첨가 깔때기 및 온도계 탐침을 장착한 오븐 건조 1L 둥근 바닥 플라스크에 수소화나트륨 (2.89 g, 0.069 mol, 60%) 및 THF (50 mL)를 채웠다. 교반된 이 현탁액에, THF 30 mL 중의 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올 (II)(10 g, 0.023 mol)을 실온에서 20 분 동안 적가하였다. 45 분 동안 교반한 후, THF (30 mL) 중의 요오드 (2.99 g, 0.0115 mol)의 용액을 10 분 동안 적가한 후, 화합물 디 tert-부틸클로로메틸 포스페이트 (III) (13.29 g, 0.035 mol, 약 68% 순도)을 15 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 약 41 °C에서 4 시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 반응의 완결 여부는 HPLC로 처리하여 판단하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 (100 mL)에 부었다. 수층을 분리하고, 에틸아세테이트 (3×50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 10% 티오황산나트륨 (50 mL), 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축시켜 얻은 노란색 오일 (22.8 g, HPLC 처리; 약 97% 순도)을 수득하였다. 조 생성물은 단계 B에도 계속 사용하였다.

B. 자기 교반기, 냉각조, pH 탐침 및 N₂ 도입-배출구를 장착한 둥근 바닥 플라스크에 CH₂Cl₂ (23 mL) 중의 상기 단계 A의 생성물 (7.5 g)을 채우고, 0 °C까지 냉각시켰다. 교반된 이 용액에, 트리플루오로아세트산 (8.8 mL)을 서서히 첨가하고, 3 시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 반응의 완결 여부는 HPLC로 처리하여 판단하였다. 반응 혼합물을 2N NaOH (64 mL)의 차가운 용액에 부었다. 반응 혼합물을 t-부틸 아세테이트 (2×65 mL)로 추출하여 모든 유기 불순물을 제거하였다. 표제 화합물을 비스 나트륨 염으로서 함유하는 수층을 활성탄 (10 g)으로 처리하고, 셀라이트 상을 통하여 여과시켰다. 투명한 여액을 1N HCl로 산성화시켜 pH를 2.5로 조정하였다. 유리 산인 표제 화합물을 에틸아세테이트 (2×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 조 표제 생성물 3.39 g을 수득하였다.

실시예 3

(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로젠 포스포노옥시)메톡시]부탄의 비스 리신 염

실시예 2에서 얻은 상기 표제 화합물을 메탄올 (75 mL)에 용해시키고, 여기에 L-리신 (1.8 g)을 첨가하고, 4.5 시간 동안 60 °C에서 가열하였다. 뜨거운 반응 혼합물을 셀라이트 상을 통하여 여과시켰다. 여액을 약 5 mL로 농축시키고, 에탄올 (100 mL)과 혼합하고, 65 °C까지 가열하여 비스 리신 염을 결정화하였다. 염을 부호너 깔때기로 수집하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물 3.71 g을 회백색 결정질 고체로 수득하였다.

실시예 4

(2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-[(디히드로제 포스포노옥시)메톡시]부탄의 tert-부틸 아민 염

실시에 2의 표제 생성물의 용액을 에틸아세테이트 50 mL에 용해시키고, 질소하에서 t-부틸 아민 (5.3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 1 시간 동안 40 °C에서 교반하여 생성물을 결정화시켰다. 비스 t-부틸 아민 염을 부호너 깔때기로 수집하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 회백색 결정질 고체 2.21 g으로 수득하였다.