



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년09월10일

(11) 등록번호 10-1552187

(24) 등록일자 2015년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 409/10 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7007752

(22) 출원일자(국제) 2008년09월09일

심사청구일자 2013년09월06일

(85) 번역문제출일자 2010년04월09일

(65) 공개번호 10-2010-0075903

(43) 공개일자 2010년07월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/075700

(87) 국제공개번호 WO 2009/035969

국제공개일자 2009년03월19일

(30) 우선권주장

60/971,067 2007년09월10일 미국(US)

61/018,822 2008년01월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2005012326 A1\*

US06515117 B2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

안센 파마슈티카 엔.브이.

벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션

일본 오사카 오사카시 추오구 기타하마 2-초메 6  
반 18고

(72) 발명자

압델-매기드 아메드 에프.

미국 펜실바니아 19002 애플러 채스퍼 드라이브  
1383

치솔름 머린

미국 펜실바니아 19473 슈웬크스빌 아라비안 로드  
119

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 33 항

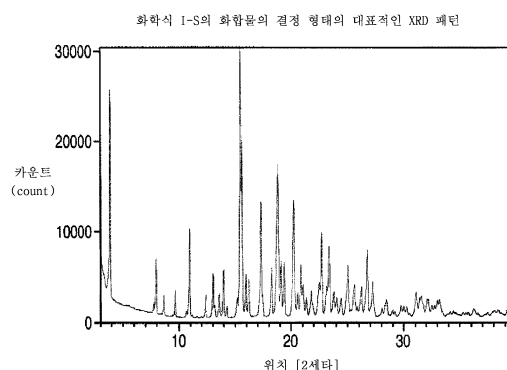
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 SGLT 억제제로서 유용한 화합물의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 장 또는 신장에 존재하는 나트륨-의존성 글루코스 운반체(SGLT)에 대해 억제 활성을 갖는 화합물의 제조를 위한 신규 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**메르만 스티븐**

미국 펜실바니아 18951 케이커타운 선플라워 코트  
1468

**스콧 로레인**

미국 펜실바니아 19454 노스 웨일즈 레드 헤븐 드  
라이브 135

**웰스 케네쓰 엠.**

미국 뉴저지 08844 힐스버러 노즈 드라이브 12

**장 플라스켓 판**

미국 펜실바니아 19090 윌로우 그로브 노스 힐스  
에비뉴 1726

**노무라 스미히로**

일본 541-8505 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치  
3-초메 2-10

**홍구 미츠야**

일본 541-8505 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치  
3-초메 2-10

**고가 유이치**

일본 541-8505 오사카 오사카시 추오쿠 도쇼마치  
3-초메 2-10

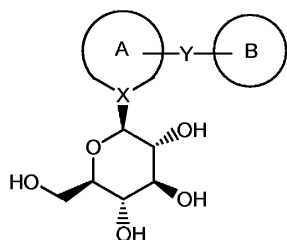
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I):

[화학식 I]



[여기서 고리 A 및 고리 B는 하기:]

(1) 고리 A가 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리이며, 고리 B가 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리, 또는 선택적으로 치환된 벤젠 고리이거나; 또는

(2) 고리 A가 선택적으로 치환된 벤젠 고리이며, 고리 B가 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 또는 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며, 여기서 Y는 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 복소환식 고리에 연결되거나; 또는

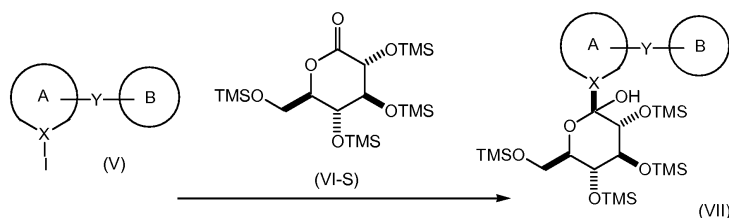
(3) 고리 A가 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며, 여기서 당 부분 X-(당) 및 부분 -Y-(고리 B)는 둘 모두 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 동일한 복소환식 고리상에 있으며, 고리 B는 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리, 또는 선택적으로 치환된 벤젠 고리인 것 중 하나이며;

X는 탄소 원자이며;

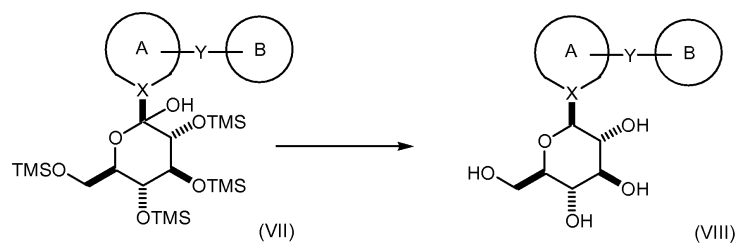
Y는  $-(CH_2)_n-$  (여기서 n은 1 또는 2임)이며;

단, 고리 A에서, X는 불포화 결합의 일부임]

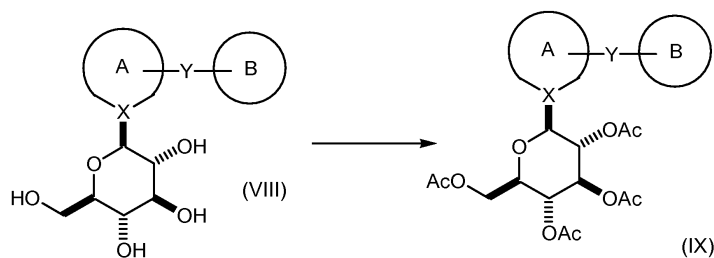
의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서,



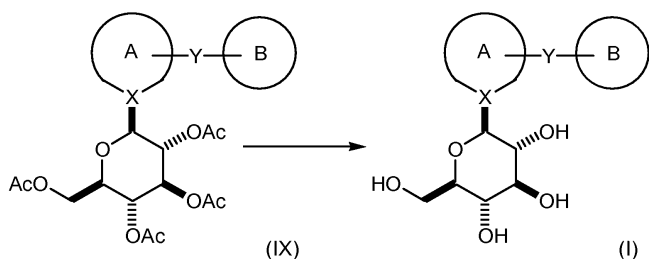
0℃ 내지 -78℃ 범위의 온도에서, 유기 용매에서, 트라이메틸실릴메틸 리튬, 2,4,6-트라이메틸페닐 리튬 및 트라이에틸실릴메틸 리튬으로 이루어진 군에서 선택되는 알킬 리튬의 존재 하에서, 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 (VII)의 화합물을 생성하는 단계, 여기에서 알킬 리튬은 화학식 (V)의 화합물과 화학식 (VI-S)의 화합물의 혼합물에 첨가되고;



유기 용매에서, 트라이알킬실란의 존재 하에서, 화학식 (VII)의 화합물을  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응시켜 상응하는 화학식 (VIII)의 화합물을 생성하는 단계;



순수하게 또는 유기 용매에서, 유기 염기의 존재 하에서, 화학식 (VIII)의 화합물과 아세트산 무수물 또는 아세트릴 클로라이드를 반응시켜 상응하는 화학식 (IX)의 화합물을 생성하는 단계; 및



화학식 (IX)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (VI-S)의 화합물이 1.0 내지 1.25 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

## 청구항 3

제1항에 있어서, 알킬 리튬은 (트라이메틸실릴)메틸 리튬이며, 알킬 리튬은 2.0 내지 2.5 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

## 청구항 4

삭제

## 청구항 5

제1항에 있어서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 는 2.0 내지 6.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하며, 트라이알킬실란은  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 이고 2.0 내지 6.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

## 청구항 6

제5항에 있어서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  :  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 의 몰비는 1:1인 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물을 아세트산 무수물과 반응시키며, 아세트산 무수물은 4.5 내지 5.0 몰당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 유기 염기는 N-메틸모르폴린인 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물을 촉매량의 4-(N,N-다이메틸아미노)피리딘의 존재 하에서 아세트산 무수물과 반응시키는 방법.

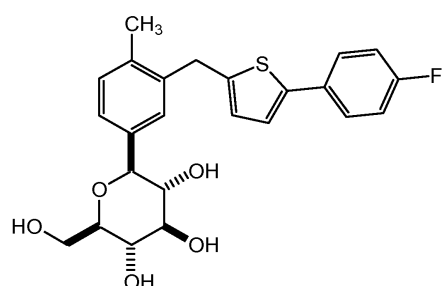
### 청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 (IX)의 화합물을 염기와의 반응에 의해 탈보호시키는 방법.

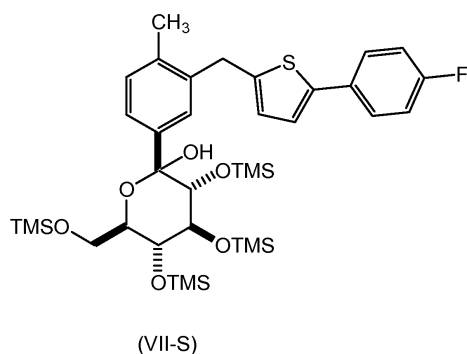
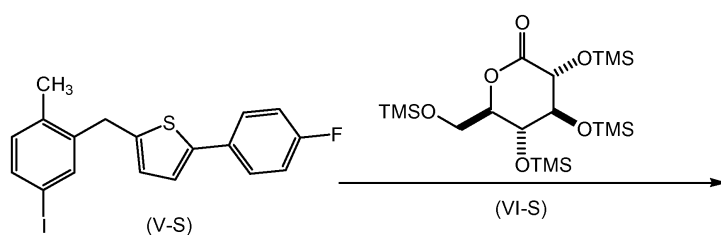
### 청구항 11

하기 화학식 (I-S):

[화학식 I-S]

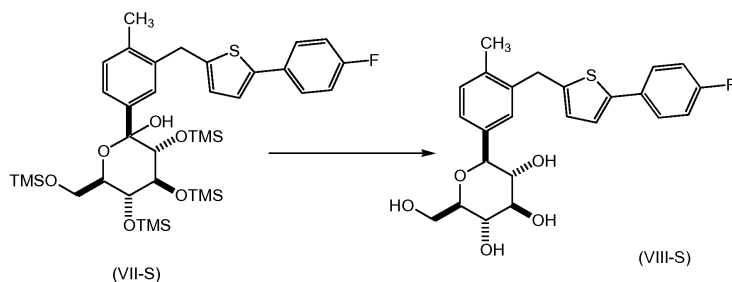


의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서,

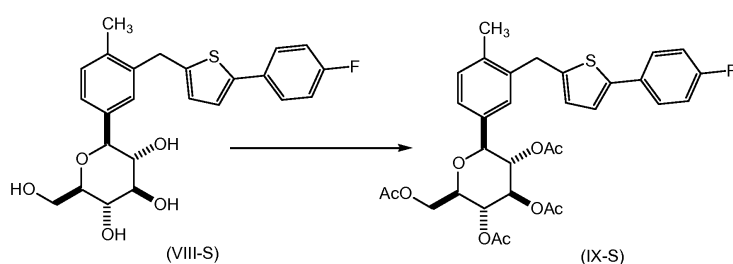


0℃ 내지 -78℃ 범위의 온도에서, 유기 용매에서, 트라이메틸실릴메틸 리튬, 2,4,6-트라이메틸페닐 리튬 및 트라이에틸실릴메틸 리튬으로 이루어진 군에서 선택되는 알킬 리튬의 존재 하에서, 화학식 (V-S)의 화합물을 화학

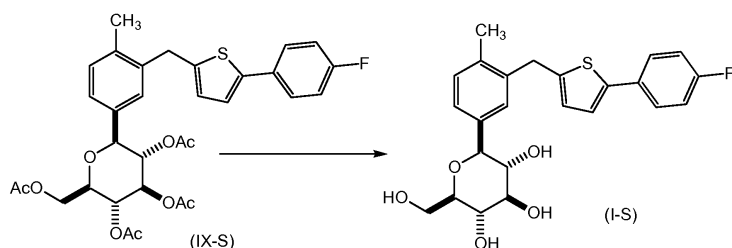
식 (VI-S)의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 (VII-S)의 화합물을 생성하는 단계, 여기에서 알킬 리튬은 화학식 (V-S)의 화합물과 화학식 (VI-S)의 화합물의 혼합물에 첨가되고;



유기 용매에서, 트라이알킬실란의 존재 하에서, 화학식 (VII-S)의 화합물을  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응시켜 상응하는 화학식 (VIII-S)의 화합물을 생성하는 단계;



순수하게 또는 유기 용매에서, 유기 염기의 존재 하에서, 화학식 (VIII-S)의 화합물을 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드와 반응시켜 상응하는 화학식 (IX-S)의 화합물을 생성하는 단계; 및



화학식 (IX-S)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (I-S)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 (VI-S)의 화합물이 1.0 내지 1.25 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 13

제11항에 있어서, 알킬 리튬은 (트라이메틸실릴)메틸 리튬이며, 알킬 리튬은 2.0 내지 2.5 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

제11항에 있어서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 는 2.0 내지 6.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하며, 트라이알킬실란은  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 이고 2.0 내지 6.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2:\text{Et}_3\text{SiH}$ 의 몰비는 1:1인 방법.

#### 청구항 17

제11항에 있어서, 화학식 (VIII-S)의 화합물을 아세트산 무수물과 반응시키며, 아세트산 무수물은 4.5 내지 5.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 18

제11항에 있어서, 유기 염기는 N-메틸모르폴린인 방법.

#### 청구항 19

제11항에 있어서, 화학식 (VIII-S)의 화합물을 촉매량의 4-(N,N-다이메틸아미노)피리딘의 존재 하에서 아세트산 무수물과 반응시키는 방법.

#### 청구항 20

제11항에 있어서, 화학식 (IX-S)의 화합물을 추가로 메탄올 중에 슬러리화하며 여과하는 방법.

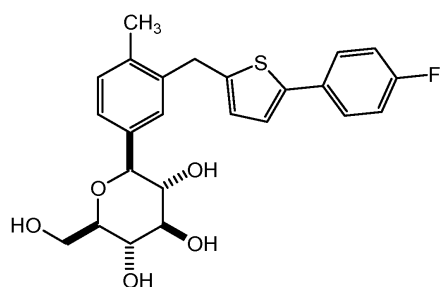
#### 청구항 21

제11항에 있어서, 화학식 (IX-S)의 화합물을 염기와의 반응에 의해 탈보호시키는 방법.

#### 청구항 22

제11항에 있어서, 하기 단계들을 포함하는 화학식 (I-S)의 화합물의 재결정화를 더 포함하는 방법:

[화학식 I-S]



- (a) 화학식 (I-S)의 화합물을 유기 용매에 용해시켜 혼합물 A를 생성하는 단계;
- (b) 혼합물 A를 25℃ 내지 45℃ 범위의 온도로 가열하여 혼합물 B를 생성하는 단계;
- (c) 1.0 내지 2.0 몰 당량의 물을 혼합물 B에 첨가하여 혼합물 C를 생성하는 단계;
- (d) 헵탄을 혼합물 C에 첨가하여 화학식 (I-S)의 화합물의 현탁액을 생성하는 단계; 및
- (e) 화학식 (I-S)의 화합물을 분리하는 단계.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 유기 용매는 에틸 아세테이트인 방법.

#### 청구항 24

제22항에 있어서, 혼합물 A를 30° 내지 35℃ 범위의 온도로 가열하는 방법.

#### 청구항 25

제22항에 있어서, 1.5 몰 당량의 물을 혼합물 B에 첨가하는 방법.

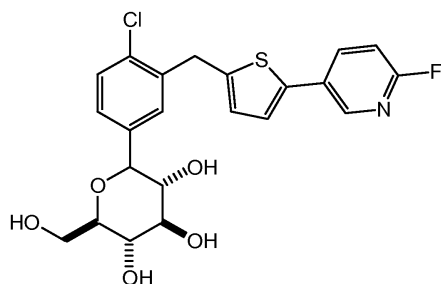
#### 청구항 26

제23항에 있어서, 헵탄을 1.2:1.0의 에틸 아세테이트 : 헵탄의 부피:부피 최종 비를 생성하는 양으로 혼합물 C에 첨가하는 방법.

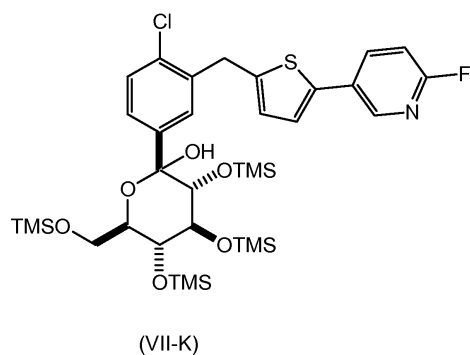
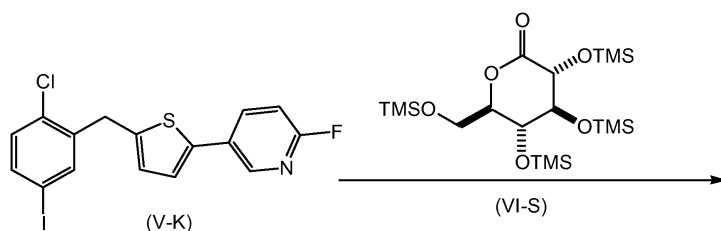
### 청구항 27

하기 화학식 (I-K):

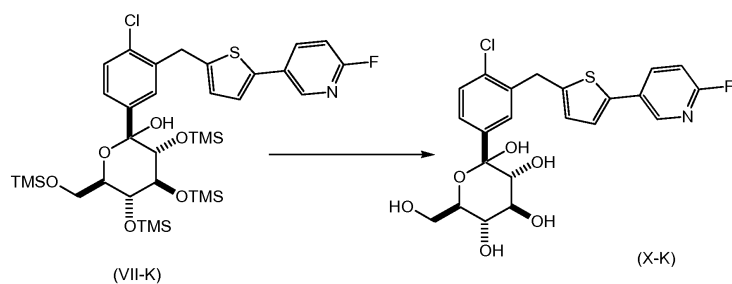
[화학식 I-K]



의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서,

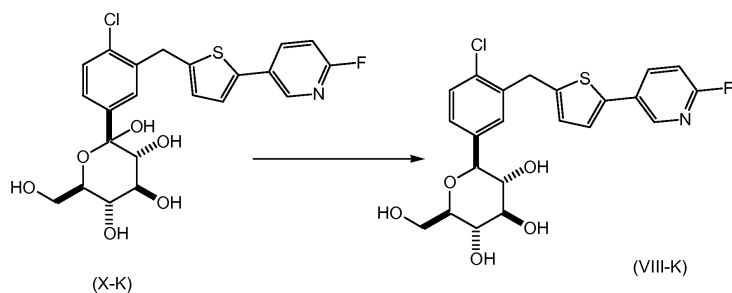


0℃ 내지 -78℃ 범위의 온도에서, 유기 용매에서, 트라이메틸실릴메틸 리튬, 2,4,6-트라이메틸페닐 리튬 및 트라이에틸실릴메틸 리튬으로 이루어진 군에서 선택되는 알킬 리튬의 존재 하에서, 화학식 (V-K)의 화합물을 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 (VII-K)의 화합물을 생성하는 단계, 여기에서 알킬 리튬은 화학식 (V-K)의 화합물과 화학식 (VI-S)의 화합물의 혼합물에 첨가되고;

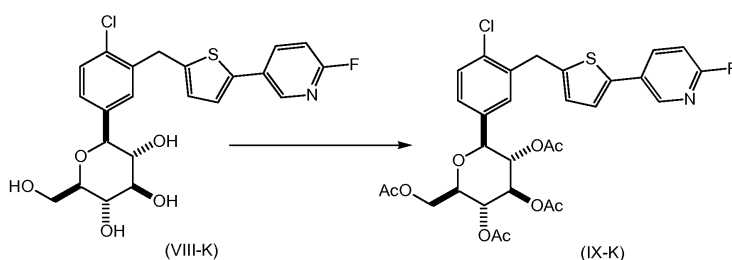




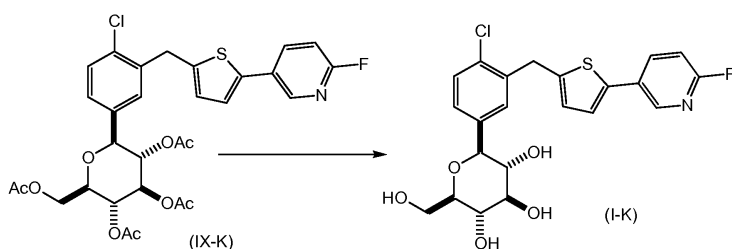
화학식 (VII-K)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (X-K)의 화합물을 생성하는 단계;



유기 용매에서, 트라이알킬실란의 존재 하에서, 화학식 (X-K)의 화합물을  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응시켜 상응하는 화학식 (VIII-K)의 화합물을 생성하는 단계;



순수하게 또는 유기 용매에서, 유기 염기의 존재 하에서, 화학식 (VIII-K)의 화합물을 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드와 반응시켜 상응하는 화학식 (IX-K)의 화합물을 생성하는 단계; 및



화학식 (IX-K)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (I-K)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 화학식 (VI-S)의 화합물이 1.0 내지 1.25 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 29

제27항에 있어서, 알킬리튬은 (트라이메틸실릴)메틸 리튬이며, 알킬 리튬은 2.0 내지 2.5 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

제27항에 있어서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 는 2.0 내지 6.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하며, 트라이알킬실란은  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 이고 2.0 내지 6.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

#### 청구항 32

제31항에 있어서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ :  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 의 몰비는 1:1인 방법.

### 청구항 33

제27항에 있어서, 화학식 (VIII-K)의 화합물을 아세트산 무수물과 반응시키며, 아세트산 무수물은 4.5 내지 5.0 몰 당량 범위의 양으로 존재하는 방법.

### 청구항 34

제27항에 있어서, 유기 염기는 N-메틸모르폴린인 방법.

### 청구항 35

제27항에 있어서, 화학식 (VIII-K)의 화합물을 촉매량의 4-(N,N-다이메틸아미노)피리딘의 존재 하에서 아세트산 무수물과 반응시키는 방법.

### 청구항 36

제27항에 있어서, 화학식 (IX-K)의 화합물을 염기와의 반응에 의해 탈보호시키는 방법.

### 청구항 37

삭제

### 청구항 38

삭제

### 청구항 39

삭제

### 청구항 40

삭제

### 청구항 41

삭제

### 청구항 42

삭제

### 청구항 43

삭제

### 청구항 44

삭제

### 청구항 45

삭제

### 청구항 46

삭제

### 청구항 47

삭제

## 청구항 48

삭제

## 청구항 49

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

관련 출원과의 상호 참조

[0002]

본 출원은 2007년 9월 10일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/971,067호; 및 2008년 1월 3일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/018,822호의 이득을 주장하며, 이들은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0003]

본 발명은 장 또는 신장에 존재하는 나트륨-의존성 글루코스 운반체(SGLT)에 대해 억제 활성을 갖는 화합물의 제조를 위한 신규 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004]

식이 요법 및 운동 요법은 진성 당뇨병의 치료에서 필수적이다. 이들 요법이 환자의 상태를 충분히 조절하지 못할 경우, 인슐린 또는 경구용 항당뇨제가 추가적으로 당뇨병의 치료에 이용된다. 현재, 바이구아나이드 화합물, 설폰닐우레아 화합물, 인슐린 내성 개선제 및  $\alpha$ -글루코시다아제 억제제가 항당뇨제로서 사용되어 왔다. 그러나, 이들 항당뇨제는 다양한 부작용을 갖는다. 예를 들어, 바이구아나이드 화합물은 유산 산증(lactic acidosis)을 야기하며, 설폰닐우레아 화합물은 상당한 저혈당증을 야기하며, 인슐린 내성 개선제는 부종 및 심부전을 야기하며,  $\alpha$ -글루코시다아제 억제제는 복부 팽만 및 설사를 야기한다. 그러한 상황에서, 그러한 부작용이 없는 진성 당뇨병 치료용 신규 약물의 개발이 요구되었다.

[0005]

최근에는, 고혈당증이 진성 당뇨병의 개시 및 진행성 장애(progressive impairment)에 참여하는 것, 즉 글루코스 독성 이론이 보고되었다. 즉, 만성 고혈당증은 인슐린 분비를 감소시키고 추가로 인슐린 민감성을 감소시키며, 그 결과, 혈당 농도는 진성 당뇨병이 자가-악화되도록 증가된다(문헌[Diabetologia, vol. 28, p. 119 (1985)]; 문헌[Diabetes Care, vol. 13, p. 610 (1990), etc.] 참고). 따라서, 고혈당증을 치료함으로써, 전술한 자가-악화 사이클이 중단되어 진성 당뇨병의 예방 또는 치료가 가능해진다.

[0006]

고혈당증을 치료하기 위한 방법 중 한 가지로서, 과량의 글루코스를 소변내로 직접 분비시켜 혈당 농도를 정상화시키는 것이 고려된다. 예를 들어, 신장의 근위곡세관에 존재하는 나트륨-의존성 글루코스 운반체를 억제함으로써, 신장에서의 글루코스의 재흡수를 억제하고, 이에 의해 소변 내로의 글루코스의 분비가 촉진되어 혈당 수준이 감소된다. 사실상, SGLT 억제 활성을 갖는 플로리진을 당뇨병 동물 모델에 연속하여 피하투여함으로써, 고혈당증이 정상화되고 그 혈당 수준이 오랫동안 정상으로 유지되어 인슐린 분비와 인슐린 내성이 개선됨이 확인되었다(문헌[Journal of Clinical Investigation, vol. 79, p. 1510 (1987)]; 문헌[상동, vol. 80, p. 1037 (1987)]; 문헌[상동, vol. 87, p. 561 (1991)] 등 참고).

[0007]

또한, 당뇨병 동물 모델을 SGLT 억제제로 오랫동안 치료함으로써, 동물의 인슐린 분비 응답 및 인슐린 민감성이 신장에 대한 임의의 부작용 또는 혈중 전해질 수준의 불균형을 초래하지 않고서 개선되며, 그 결과, 당뇨병성 신장병증 및 당뇨병성 신경병증의 개시 및 진행이 방지된다(문헌[Journal of Medicinal Chemistry, vol. 42, p. 5311 (1999)]; 문헌[British Journal of Pharmacology, vol. 132, p. 578 (2001), Ueta, Ishihara, Matsumoto, Oku, Nawano, Fujita, Saito, Arakawa, Life Sci., in press (2005)] 등 참고).

[0008]

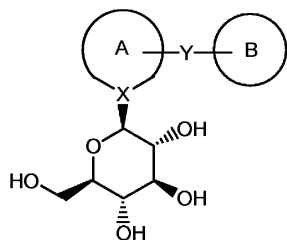
상기로부터, SGLT 억제제는 당뇨병 환자에서 혈당 수준을 감소킴으로써 인슐린 분비 및 인슐린 내성을 개선하며 또한 진성 당뇨병 및 당뇨병 합병증의 개시 및 진행을 방지할 것으로 예상될 수 있다.

### 발명의 내용

[0009]

본 발명은 하기 화학식 (I):

[0010] [화학식 I]



[0011]

[0012] [여기서 고리 A 및 고리 B는 하기:]

[0013] (1) 고리 A가 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리이며, 고리 B가 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리, 또는 선택적으로 치환된 벤젠 고리이거나; 또는

[0014] (2) 고리 A가 선택적으로 치환된 벤젠 고리이며, 고리 B가 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 또는 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며, 여기서 Y는 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 복소환식 고리에 연결되거나; 또는

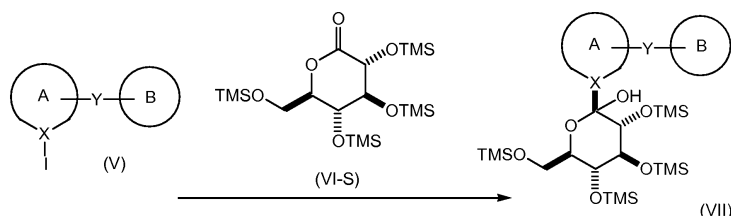
[0015] (3) 고리 A가 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며, 여기서 당 부분 X-(당) 및 부분 -Y-(고리 B)는 둘 모두 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 동일한 복소환식 고리상에 있으며, 고리B는 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리, 또는 선택적으로 치환된 벤젠 고리인 것 중 하나이며;

[0016] X는 탄소 원자이며;

[0017] Y는  $-(CH_2)_n-$  (여기서 n은 1 또는 2임)이며;

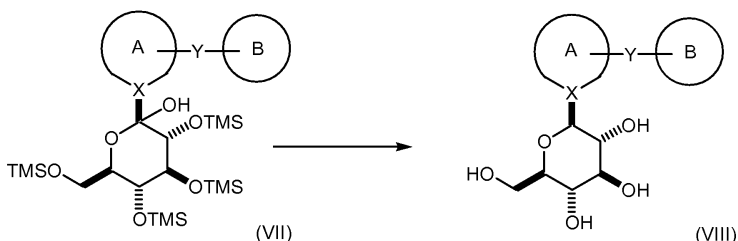
[0018] 단, 고리 A에서, X는 불포화 결합의 일부임];

[0019] 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물의 제조 방법에 관한 것이며,



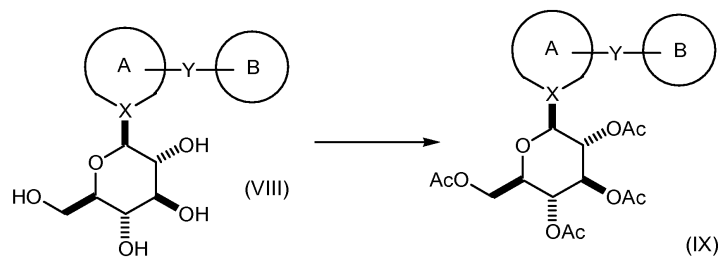
[0020]

[0021] 이 방법은 약 0°C 내지 약 -78°C 범위의 온도에서, 유기 용매에서, 알킬 리튬의 존재 하에서, 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 (VII)의 화합물을 생성하는 단계;

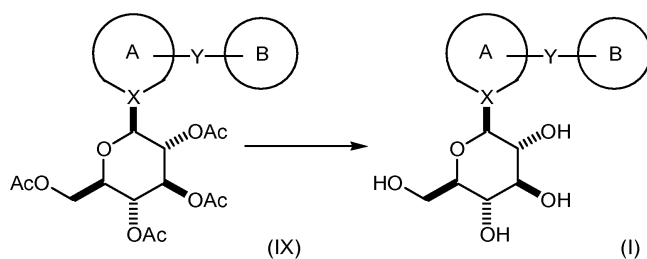


[0022]

[0023] 유기 용매에서, 트라이알킬실란의 존재 하에서, 화학식 (VII)의 화합물을  $BF_3OEt_2$ 와 반응시켜 상응하는 화학식 (VIII)의 화합물을 생성하는 단계;



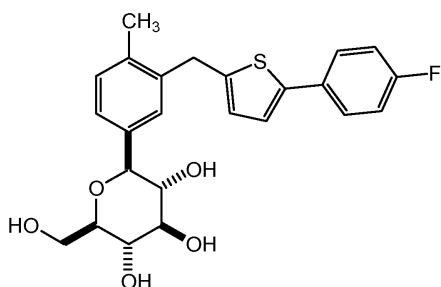
순수하게 또는 유기 용매에서, 유기 염기의 존재 하에서, 화학식 (VIII)의 화합물과 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드를 반응시켜 상응하는 화학식 (IX)의 화합물을 생성하는 단계; 및



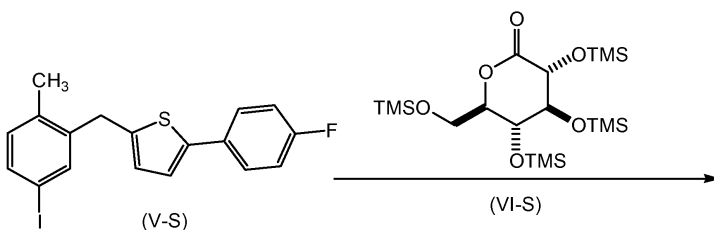
화학식 (IX)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다.

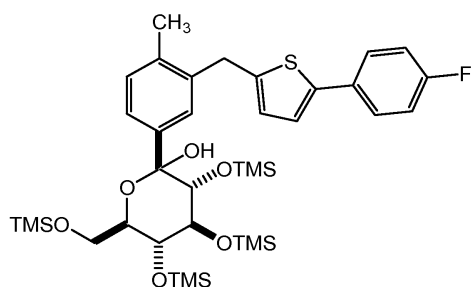
일 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I-S):

[화학식 I-S]



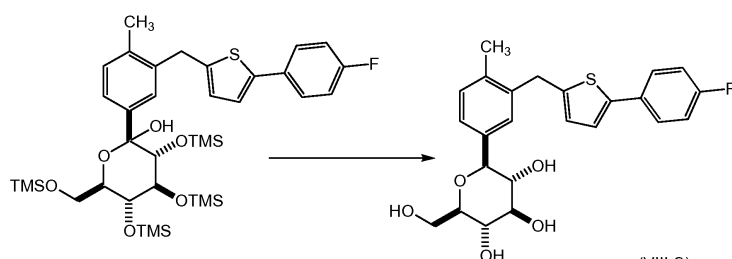
의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 (1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸]벤젠으로도 알려짐)의 제조 방법에 관한 것이며,





(VII-S)

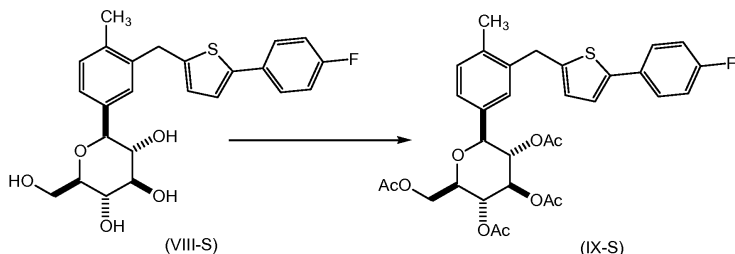
이 방법은 약 0℃ 내지 약 -78℃ 범위의 온도에서, 유기 용매에서, 알킬 리튬의 존재 하에서, 화학식 (V-S)의 화합물을 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 (VII-S)의 화합물을 생성하는 단계;



(VII-S)

(VIII-S)

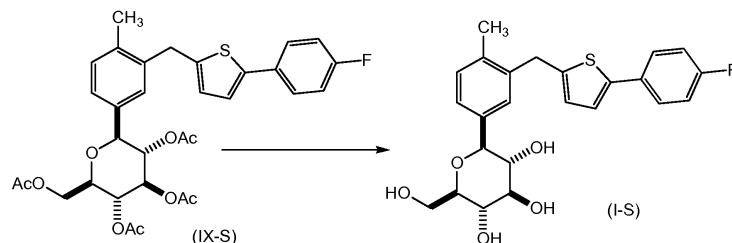
유기 용매에서, 트라이알킬실란의 존재 하에서, 화학식 (VII-S)의 화합물을  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응시켜 상응하는 화학식 (VIII-S)의 화합물을 생성하는 단계;



(VIII-S)

(IX-S)

순수하게 또는 유기 용매에서, 유기 염기의 존재 하에서, 화학식 (VIII-S)의 화합물과 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드를 반응시켜 상응하는 화학식 (IX-S)의 화합물을 생성하는 단계; 및



(IX-S)

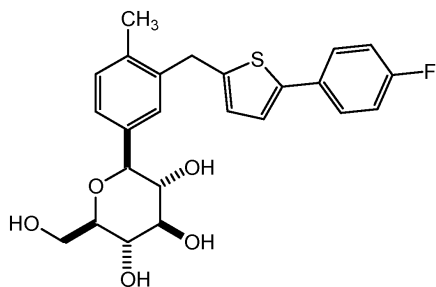
(I-S)

화학식 (IX-S)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (I-S)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다.

본 발명은 추가로 화학식 (I-S)의 화합물의 재결정화 방법에 관한 것이다. 본 발명의 실시 형태에서, 화학식 (I-S)의 화합물은 반응매(anti-solvent)로서 헵탄을 이용하여, 에틸 아세테이트와 물의 혼합물로부터 재결정화된다.

본 발명은 추가로 본 명세서에서 개시된 분말 X-선 회절 패턴 피크를 특징으로 하는 하기 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형에 관한 것이다:

[0043] [화학식 I-S]

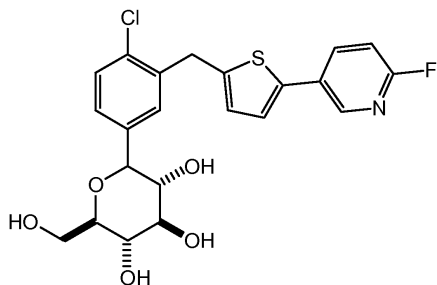


[0044]

[0045] 일 실시 형태에서, 본 발명은 반응매로서 헵탄을 이용하여, 에틸 아세테이트와 물의 혼합물로부터 화학식 (I-S)의 화합물을 재결정화시켜 제조된 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형에 관한 것이다.

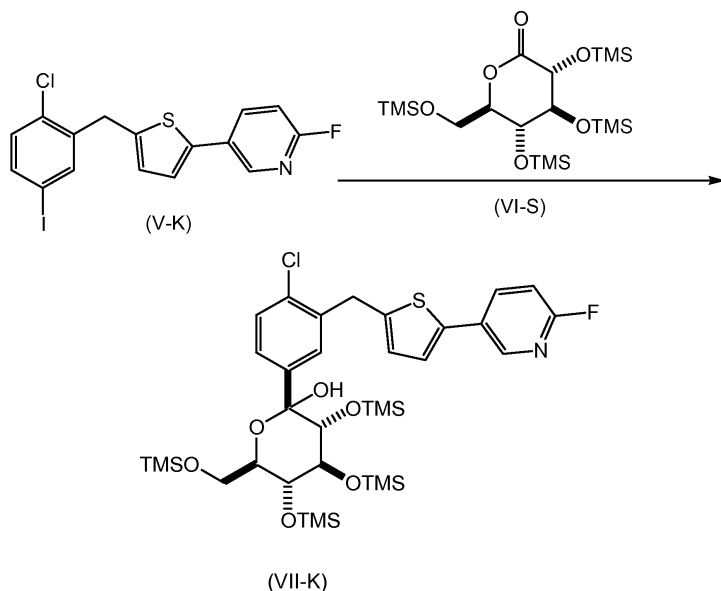
[0046] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I-K):

[0047] [화학식 I-K]



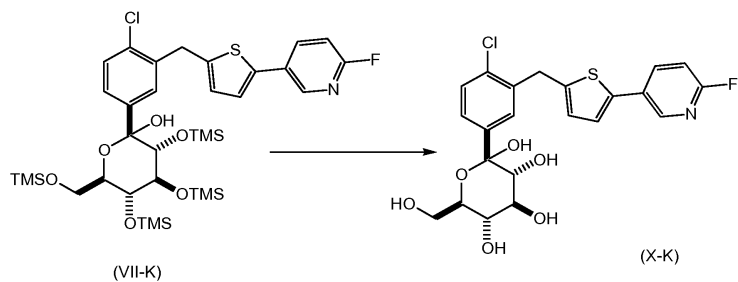
[0048]

[0049] 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 (1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠으로도 알려짐)의 제조 방법에 관한 것이며,

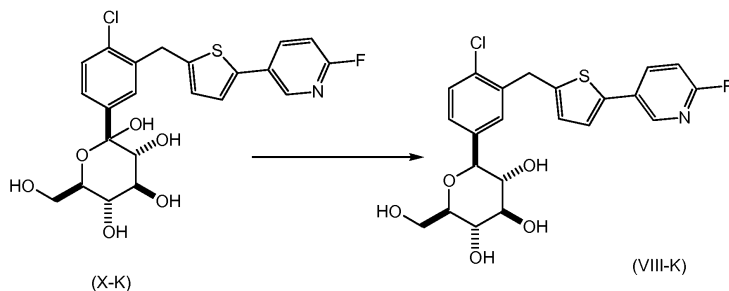


[0050]

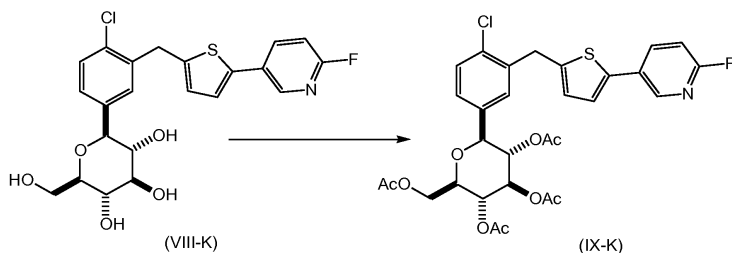
[0051] 이 방법은 약 0℃ 내지 약 -78℃ 범위의 온도에서, 유기 용매에서, 알킬 리튬의 존재 하에서, 화학식 (V-K)의 화합물을 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 (VII-K)의 화합물을 생성하는 단계;



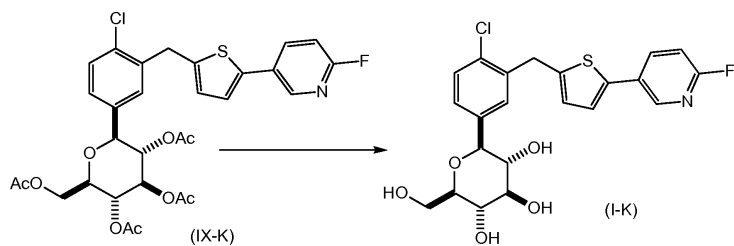
화학식 (VII-K)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (X-K)의 화합물을 생성하는 단계;



유기 용매에서, 트라이알킬실란의 존재 하에서, 화학식 (X-K)의 화합물을  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응시켜 상응하는 화학식 (VIII-K)의 화합물을 생성하는 단계;



순수하게 또는 유기 용매에서, 유기 염기의 존재 하에서, 화학식 (VIII-K)의 화합물과 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드를 반응시켜 상응하는 화학식 (IX-K)의 화합물을 생성하는 단계; 및

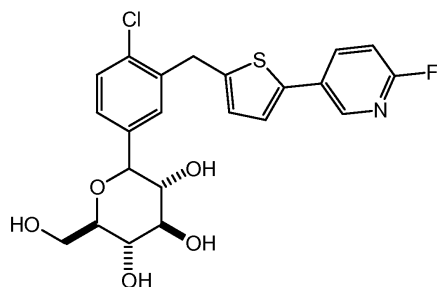


화학식 (IX-K)의 화합물을 탈보호시켜 상응하는 화학식 (I-K)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다.

본 발명은 추가로 본 명세서에서 개시된 분말 X-선 회절 패턴 피크를 특징으로 하는 하기 화학식 (I-K):



[0061] [화학식 I-K]



[0062]

[0063] 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 (1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠으로도 알려짐)의 결정형에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 제조 및/또는 분리 방법에 관한 것이다.

[0064] 본 발명은 추가로 본 명세서에서 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 생성물에 관한 것이다.

[0065] 본 발명을 예시하는 것은 약학적으로 허용가능한 담체 및 본 명세서에서 개시된 어느 한 방법에 따라 제조된 생성물을 포함하는 약학 조성물이다. 본 발명을 예시하는 것은 본 명세서에서 개시된 어느 한 방법에 따라 제조된 생성물과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조된 약학 조성물이다. 본 발명을 예시하는 것은 본 명세서에서 개시된 어느 한 방법에 따라 제조된 생성물과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법이다.

[0066] 본 발명을 예시하는 것은 약학적으로 허용가능한 담체 및, 본 명세서에서 개시된, 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 또는 화학식 (I-K)의 결정형을 포함하는 약학 조성물이다. 본 발명을 예시하는 것은 본 명세서에서 개시된, 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 또는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조된 약학 조성물이다. 본 발명을 예시하는 것은 본 명세서에서 개시된, 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 또는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법이다.

[0067] 본 발명을 예시하는 것은 SGLT에 의해 매개되는 질병 (당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 창상 치유 지연, 인슐린 내성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산의 혈중 수준 상승, 글리세롤의 혈중 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고트라이글리세라이드혈증, X 증후군, 당뇨병 합병증, 아테롬성 동맥 경화증, 또는 고혈압의 진행 또는 개시를 치료하거나 지연시키는 것을 포함)을 치료하는 방법이며, 이 방법은 필요로 하는 대상에게 상기에 개시한 화합물, 결정형 또는 약학 조성물 중 임의의 것의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0068] 본 발명을 추가로 예시하는 것은 제1형 진성 당뇨병 및 제2형 진성 당뇨병을 치료하는 방법이며, 이 방법은 상기에 개시한 화합물, 결정형 또는 약학 조성물 중 임의의 것의 치료적 유효량을 단독으로 또는 적어도 하나의 항당뇨제, 당뇨병 합병증 치료제, 항비만제, 항고혈압제, 항혈소판제, 항-아테롬성 동맥 경화 제제 및/또는 지질 강하제와 조합하여 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0069] <도 1>

도 1은 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형에 있어서의 대표적인 XRD 패턴을 예시한다.

<도 2>

도 2는 일본 도쿄 소재의 리가쿠(Rigaku)의 린트-얼티마3(RINT-ULTIMA3) X-선 회절계에서 측정한, 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 대표적인 X-선 분말 회절 패턴을 예시한다.

<도 3>

도 3은 필립스(Philips) X-선 회절계인 X-선 회절계 엑스'퍼트 프로(X'Pert Pro) MPD에서 측정한, 화학식 (I-

K)의 화합물의 결정형의 대표적인 X-선 분말 회절 패턴을 예시한다.

<도 4>

도 4는 광유 중 화학식 (I-K)의 화합물의 결정의 대표적인 적외선 스펙트럼을 예시한다.

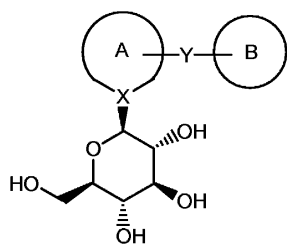
<도 5>

도 5는 KBr 펠렛으로부터의 화학식 (I-K)의 화합물의 결정의 대표적인 적외선 스펙트럼을 예시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0071] [화학식 I]



[0072]

[0073] 여기서 X, Y, 고리 A 및 고리 B는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물은 포유류 중의 장과 신장에 존재하는 나트륨-의존성 글루코스 운반체에 대해 억제 활성을 나타내며, 진성 당뇨병 또는 당뇨병 합병증, 예를 들어, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 비만, 및 창상 치유 지연의 치료에서 유용하다. 당업자는 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 결정형 중 임의의 것이, 필요할 경우, 다른 항당뇨제, 항고혈당제 및/또는 다른 질환의 치료제 중 하나 이상과 조합되어 사용될 수 있으며; 동일 투여 형태로, 또는 별도의 경구 투여 형태로 또는 주사에 의해 투여될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[0074] 국제특허 공개 WO 2005/012326호는 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠으로도 알려진 화학식 (I-K)의 화합물, 및 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸]벤젠으로도 알려진 화학식 (I-S)의 화합물을 비롯한, 나트륨-의존성 글루코스 운반체(SGLT)의 억제제인 화합물 부류를 개시한다. 국제특허 공개 WO 2005/012326호는 당뇨병, 비만, 당뇨병 합병증 등의 치료를 위한, 화학식 (I-K)의 화합물 및 화학식 (I-S)의 화합물을 비롯한 상기 화합물의 용도를 추가로 개시한다.

[0075] 본 발명은 추가로 화학식 (I-S)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화학식 (I-K)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0076] 본 발명은 추가로 본 명세서에서 보다 상세히 개시되는 바와 같이, 화학식 (I-S)의 화합물의 신규 결정형 및 화학식 (I-K)의 화합물의 신규 결정형에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 본 명세서에서 보다 상세히 개시되는 바와 같이 화학식 (I-S)의 화합물 및 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0077] 용어 "할로젠 원자" 또는 "할로"는 염소, 브롬 및 불소를 의미하며, 염소와 불소가 바람직하다.

[0078] 용어 "알킬기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형 포화 1가 탄화수소 사슬을 의미한다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬기가 바람직하며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬기가 더욱 바람직하다. 그 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 아이소프로필기, 부틸기, t-부틸기, 아이소부틸기, 펜틸기, 헥실기, 아이소헥실기, 헵틸기, 4,4-다이메틸펜틸기, 옥틸기, 2,2,4-트라이메틸펜틸기, 노닐기, 데실기, 및 그의 다양한 분지쇄 이성체가 있다. 추가로, 알킬기는 필요할 경우, 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 열거한 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0079] 용어 "알킬렌기" 또는 "알킬렌"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형 2가 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기가 바람직하며, 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌기가 더욱 바람직하다. 그 예로는 메틸렌기, 에틸렌기, 프로필렌기, 트라이메틸렌기 등이 있다. 필요할 경우, 알킬렌기는 상기 언급한 "알킬기"와 동일한 방식으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기에 정의된 알킬렌기가 벤젠 고리의 두 개의 상이한 탄소 원자에 부착될 경우, 그들은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 어닐레이트된(annulated) 5, 6 또는 7-원 탄소환을 형성하며, 하기에 정의된 하나 이상의

치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0080] 용어 "알케닐기"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬을 의미한다. 바람직한 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기이며, 2 내지 4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기가 더욱 바람직하다. 그 예는 비닐기, 2-프로페닐기, 3-부테닐기, 2-부테닐기, 4-펜테닐기, 3-펜테닐기, 2-헥세닐기, 3-헥세닐기, 2-헵테닐기, 3-헵테닐기, 4-헵테닐기, 3-옥테닐기, 3-노네닐기, 4-데세닐기, 3-운데세닐기, 4-도데세닐기, 4,8,12-테트라테카트라이에닐기 등이다. 알케닐기는 필요할 경우, 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0081] 용어 "알케닐렌기"는 2 내지 12개의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬을 의미한다. 2 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌기가 바람직하며, 2 내지 4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌기가 더욱 바람직하다. 그 예로는 비닐렌기, 프로페닐렌기, 부타다이에닐렌기 등이 있다. 필요할 경우, 알킬렌기는 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기로 필요할 경우 선택적으로 치환될 수 있다. 상기에 정의된 알케닐렌기가 벤젠 고리의 두 개의 상이한 탄소 원자에 부착될 경우, 그들은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 어닐레이트드 5, 6 또는 7-원 탄소환(예를 들어, 융합 벤젠 고리)을 형성하며, 하기에 정의된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0082] 용어 "알킬닐기"는 적어도 하나의 삼중 결합을 가진 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 사슬을 의미한다. 바람직한 알킬닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기이며, 2 내지 4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐기가 더욱 바람직하다. 그 예로는 2-프로피닐기, 3-부티닐기, 2-부티닐기, 4-펜티닐기, 3-펜티닐기, 2-헥시닐기, 3-헥시닐기, 2-헵티닐기, 3-헵티닐기, 4-헵티닐기, 3-옥티닐기, 3-노니닐기, 4-데시닐기, 3-운데시닐기, 4-도데시닐기 등이 있다. 알킬닐기는 필요할 경우 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0083] 용어 "사이클로알킬기"는 3 내지 12개의 탄소 원자를 가진 단환식 또는 이환식 1가 포화 탄화수소 고리를 의미하며, 3 내지 7개의 탄소 원자를 가진 단환식 포화 탄화수소기가 더욱 바람직하다. 그 예로는 단환식 알킬기 및 이환식 알킬기, 예를 들어, 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 사이클로옥틸기, 사이클로데실기 등이 있다. 이들 기는 필요할 경우, 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 사이클로알킬기는 선택적으로 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리와 축합될 수 있으며(상기 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 필요할 경우 선택적으로 고리 내에 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, SO 또는 SO<sub>2</sub>를 포함할 수 있음), 축합된 포화 탄화수소 고리 및 축합된 불포화 탄화수소 고리는 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0084] 용어 "사이클로알킬리덴기"는 3 내지 12개의 탄소 원자를 가진 단환식 또는 이환식 2가 포화 탄화수소 고리를 의미하며, 3 내지 6개의 탄소 원자를 가진 단환식 포화 탄화수소기가 바람직하다. 그 예로는 단환식 알킬리덴기 및 이환식 알킬리덴기, 예를 들어, 사이클로프로필리덴기, 사이클로부틸리덴기, 사이클로펜틸리덴기, 사이클로헥실리덴기 등이 있다. 이들 기는 필요할 경우 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 더욱이, 사이클로알킬리덴기는 선택적으로 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리와 축합될 수 있으며(상기 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 필요할 경우 선택적으로 고리 내에 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, SO 또는 SO<sub>2</sub>를 포함할 수 있음), 축합된 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.
- [0085] 용어 "사이클로알케닐기"는 4 내지 12개의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 단환식 또는 이환식 1가 불포화 탄화수소 고리를 의미한다. 바람직한 사이클로알케닐기는 4 내지 7개의 탄소 원자를 가진 단환식 불포화 탄화수소기이다. 그 예로는 단환식 알케닐기, 예를 들어, 사이클로펜테닐기, 사이클로펜타다이에닐기, 사이클로헥세닐기 등이 있다. 이들 기는 필요할 경우 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 더욱이, 사이클로알케닐기는 선택적으로 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리와 축합될 수 있으며(상기 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 필요할 경우 선택적으로 고리 내에 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, SO 또는 SO<sub>2</sub>를 포함할 수 있음), 축합된 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될

수 있다.

[0086] 용어 "사이클로알킬닐기"는 6 내지 12개의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 단환식 또는 이환식 불포화 탄화수소 고리를 의미한다. 바람직한 사이클로알킬닐기는 6 내지 8개의 탄소 원자를 가진 단환식 불포화 탄화수소기이다. 그 예로는 단환식 알킬닐기, 예를 들어, 사이클로옥티닐기, 사이클로데시닐기가 있다. 이들 기는 필요할 경우 선택적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 더욱이, 사이클로알킬닐기는 선택적으로 그리고 독립적으로 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리와 축합될 수 있으며(상기 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 필요할 경우 선택적으로 고리 내에 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, S<sub>0</sub> 또는 S<sub>0</sub><sub>2</sub>를 포함할 수 있음), 축합된 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리는 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0087] 용어 "아릴기"는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가진 단환식 또는 이환식 1가 방향족 탄화수소기를 의미한다. 그 예로는 페닐기, 나프틸기(1-나프틸기 및 2-나프틸기 포함)가 있다. 이들 기는 필요할 경우 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 더욱이, 아릴기는 선택적으로 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리와 축합될 수 있으며(상기 포화 탄화수소 고리 및 불포화 탄화수소 고리는 필요할 경우 선택적으로 고리 내에 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, S<sub>0</sub> 또는 S<sub>0</sub><sub>2</sub>를 포함할 수 있음), 축합된 포화 탄화수소 고리 또는 불포화 탄화수소 고리는 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0088] 용어 "불포화 단환식 복소환식 고리"는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한 불포화 탄화수소 고리를 의미하며, 바람직한 것은 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한 4- 내지 7-원 포화 또는 불포화 탄화수소 고리이다. 그 예로는 피리딘, 피리미딘, 피라진, 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 아이속사졸, 4,5-다이하이드로옥사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 티아다리아졸, 트리아아졸, 테트라졸 등이 있다. 그 중에서, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 및 티아졸이 바람직하게 사용될 수 있다. "불포화 단환식 복소환식 고리"는 필요할 경우, 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0089] 용어 "불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리"는 상기 언급된 불포화 단환식 복소환식 고리와 축합된 포화 또는 불포화 탄화수소 고리로 이루어진 탄화수소 고리를 의미하며, 여기서 상기 포화 탄화수소 고리 및 상기 불포화 탄화수소 고리는 필요할 경우, 선택적으로 산소 원자, 질소 원자, 황 원자, S<sub>0</sub>, 또는 S<sub>0</sub><sub>2</sub>를 고리 내에 함유할 수 있다. "불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리"는 예를 들어, 벤조티오펜, 인돌, 테트라하이드로벤조티오펜, 벤조푸란, 아이소퀴놀린, 티에노티오펜, 티에노피리딘, 퀴놀린, 인돌린, 아이소인돌린, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 인다졸, 다이하이드로아이소퀴놀린 등을 포함한다. 추가로, "복소환식 고리"는 또한 가능한 그의 N- 또는 S-산화물을 포함한다.

[0090] 용어 "헤테로사이클릴"은 상기 언급한 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 1가 기 및 상기 언급한 불포화 단환식 복소환식 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 포화 버전의 1가 기를 의미한다. 필요할 경우, 헤테로사이클릴은 선택적으로 그리고 독립적으로 하기에 언급된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0091] 용어 "알카노일기"는 포르밀기 및 "알킬기"를 카르보닐기에 결합시켜 형성된 것을 의미한다.

[0092] 용어 "알콕시기"는 산소 원자에 "알킬기"를 결합시켜 형성된 것을 의미한다.

[0093] 상기 각 기를 위한 치환기는 예를 들어, 할로젠 원자(불소, 염소, 브롬), 니트로기, 시아노기, 옥소기, 하이드록시기, 메르캅토기, 카르복실기, 설펜기, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리텐메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬닐기, 아릴기, 헤테로사이클릴기, 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬닐옥시기, 사이클로알킬옥시기, 사이클로알케닐옥시기, 사이클로알킬닐옥시기, 아릴옥시기, 헤테로사이클릴옥시기, 알카노일기, 알케닐카르보닐기, 알킬닐카르보닐기, 사이클로알킬카르보닐기, 사이클로알케닐카르보닐기, 사이클로알킬닐카르보닐기, 아릴카르보닐기, 헤테로-사이클릴카르보닐기, 알콕시-카르보닐기, 알케닐옥시-카르보닐기, 알킬닐옥시-카르보닐기, 사이클로알킬옥시-카르보닐기, 사이클로알케닐-옥시-카르보닐기, 사이클로-알킬닐-옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 헤테로-사이클릴옥시카르보닐기, 알카노일옥시기, 알케닐-카르보닐옥시기, 알킬닐-카르보닐옥시기, 사이클로알킬-카르보닐옥시기, 사이클로알케닐-카르보닐옥시기, 사이클로알킬닐-카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 헤테로-사이클릴카르보닐옥시기, 알킬티오기, 알케닐-티오기, 알킬닐티오기, 사이클로

알킬티오기, 사이클로알케닐-티오기, 사이클로알킬닐티오기, 아릴티오기, 헤테로사이클릴티오기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬-아미노기, 모노- 또는 다이-알카노일아미노기, 모노- 또는 다이-알콕시-카르보닐-아미노기, 모노- 또는 다이-아릴카르보닐-아미노기, 알킬설퍼닐아미노기, 알킬-설퍼닐-아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬-카르바모일기, 모노- 또는 다이-아릴카르바모일기, 알킬설퍼닐기, 알케닐-설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 사이클로알킬-설퍼닐기, 사이클로알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬닐-설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴-설퍼닐기, 알킬-설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로알케닐-설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 아릴-설퍼닐기, 및 헤테로사이클릴설퍼닐기를 포함한다. 상기 언급한 각각의 기는 선택적으로 이들 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0094] 추가로, 할로알킬기, 할로-저급 알킬기, 할로알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 할로페닐기, 또는 할로헤테로사이클릴기와 같은 용어는 각각 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환되는 알킬기, 저급 알킬기, 알콕시기, 저급 알콕시기, 페닐기 또는 헤테로사이클릴기 (이하에서는, 알킬기 등으로 불림)를 의미한다. 바람직한 것은 1 내지 7개 할로겐 원자에 의해 치환되는 알킬기 등이며, 더욱 바람직한 것은 1 내지 5개 할로겐 원자에 의해 치환되는 알킬기 등이다. 이와 유사하게, 하이드록시알킬기, 하이드록시-저급 알킬기, 하이드록시알콕시기, 하이드록시-저급 알콕시기 및 하이드록시페닐기와 같은 용어는 하나 이상의 하이드록시기에 의해 치환되는 알킬기 등을 의미한다. 바람직한 것은 1 내지 4개 하이드록시기에 의해 치환되는 알킬기 등이며, 더욱 바람직한 것은 1 내지 2개 하이드록시기에 의해 치환되는 알킬기 등이다. 추가로, 알콕시알킬기, 저급 알콕시알킬기, 알콕시-저급 알킬기, 저급 알콕시-저급 알킬기, 알콕시알콕시기, 저급 알콕시알콕시기, 알콕시-저급 알콕시기, 저급 알콕시-저급 알콕시기, 알콕시페닐기, 및 저급 알콕시페닐기와 같은 용어는 하나 이상의 알콕시기에 의해 치환되는 알킬기 등을 의미한다. 바람직한 것은 1 내지 4개 알콕시기에 의해 치환되는 알킬기 등이며, 더욱 바람직한 것은 1 내지 2개 알콕시기에 의해 치환되는 알킬기 등이다.

[0095] 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴알킬" 및 "아릴알콕시"는 아릴 치환기를 가진 상기 개시한 알킬 및 알콕시 기를 말한다.

[0096] 본 명세서에서 화학식에 있어서의 정의에서 사용되는 용어 "저급"은 달리 정의되지 않으면, 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형 탄소 사슬을 의미한다. 더욱 바람직하게는, 이것은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지형 탄소 사슬을 의미한다.

[0097] 용어 "전구약물"은 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 하이드록시기를, 아세테이트, 피발레이트, 메틸카르보네이트, 벤조에이트 등을 생성하기 위해 통상적 방법에 의해 알킬, 알콕시 또는 아릴에 의해 치환된 아실화제와 반응시켜 형성되는 에스테르 또는 카르보네이트를 의미한다. 추가로, 전구약물은 또한 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 하이드록시기를 통상적 방법에 의해 축합제를 이용하여  $\alpha$ -아미노산 또는  $\beta$ -아미노산 등과 반응시켜 유사하게 형성되는 에스테르 또는 아마이드를 포함한다.

[0098] 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨 등과 같은 알칼리 금속과의 염; 칼슘, 마그네슘 등과 같은 알칼리 토금속과의 염; 아연 또는 알루미늄과의 염; 암모늄, 콜린, 다이에탄올아민, 라이신, 에틸렌다이아민, t-부틸 아민, t-옥틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, N-메틸글루코사민, 트라이에탄올아민 및 데하이드로아비에틸아민과 같은 유기 염기와의 염; 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산과의 염; 또는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 등과 같은 유기산과의 염; 또는 아스파르트산, 글루탐산 등과 같은 산성 아미노산과의 염을 포함한다.

[0099] 본 발명의 화합물은 또한 입체이성체의 혼합물, 또는 각각의 순수하거나 실질적으로 순수한 이성체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 치환기 중 어느 하나를 함유한 탄소 원자에서 하나 이상의 비대칭 중심을 선택적으로 가질 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 거울상 이성체 또는 부분입체 이성체, 또는 그 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 (I)이 이중 결합을 함유하는 경우, 본 발명의 화합물은 기하 이성체 (시스-화합물, 트랜스-화합물) 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명의 화합물 (I)이 카르보닐과 같은 불포화 결합을 함유한다면, 본 발명의 화합물은 상호변이성체 형태로 존재할 수 있으며 본 발명의 화합물은 또한 이들 이성체 또는 그 혼합물을 포함한다. 라세미 혼합물, 거울상 이성체 또는 부분입체 이성체 형태의 출발 화합물이 본 발명의 화합물의 제조 방법에 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물이 부분입체 이성체 또는 거울상 이성체 형태로 얻어질 경우, 그들은 크로마토그래피 또는 분별 결정화화 같은 통상적 방법에 의해 분리될 수 있다.

[0100] 또한, 본 발명의 화합물 (I)은 그의 분자내 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함한다.



[0101]

본 발명의 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리의 예는 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 옥소기, 하이드록실기, 메르캅토기, 카르복실기, 설포기, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬닐기, 아릴기, 헤테로사이클릴기, 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬닐옥시기, 사이클로알킬옥시기, 사이클로알케닐옥시기, 사이클로알킬닐옥시기, 아릴옥시기, 헤테로사이클릴옥시기, 알카노일기, 알케닐카르보닐기, 알킬닐카르보닐기, 사이클로알킬카르보닐기, 사이클로알케닐카르보닐기, 사이클로알킬닐카르보닐기, 아릴카르보닐기, 헤테로사이클릴카르보닐기, 알콕시카르보닐기, 알케닐옥시카르보닐기, 알킬닐옥시카르보닐기, 사이클로알킬옥시카르보닐기, 사이클로알케닐옥시카르보닐기, 사이클로알킬닐옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 헤테로사이클릴옥시카르보닐기, 알카노일옥시기, 알케닐카르보닐옥시기, 알킬닐카르보닐옥시기, 사이클로알킬카르보닐옥시기, 사이클로알케닐카르보닐옥시기, 사이클로알킬닐카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 헤테로사이클릴카르보닐옥시기, 알킬티오기, 알케닐티오기, 알킬닐티오기, 사이클로알킬티오기, 사이클로알케닐티오기, 사이클로알킬닐티오기, 아릴티오기, 헤테로사이클릴티오기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 모노- 또는 다이-알카노일아미노기, 모노- 또는 다이-알콕시카르보닐아미노기, 모노- 또는 다이-아릴카르보닐아미노기, 알킬설퍼닐아미노기, 알킬설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 모노- 또는 다이-아릴카르바모일기, 알킬설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬닐설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬닐설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬닐설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬닐설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 및 헤테로사이클릴설퍼닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리를 포함한다.

[0102]

본 발명의 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 예는 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 옥소기, 하이드록시기, 메르캅토기, 카르복실기, 설포기, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴- 메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬닐기, 아릴기, 헤테로사이클릴기, 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬닐옥시기, 사이클로알킬옥시기, 사이클로알케닐옥시기, 사이클로알킬닐옥시기, 아릴옥시기, 헤테로사이클릴옥시기, 알카노일기, 알케닐카르보닐기, 알킬닐카르보닐기, 사이클로알킬카르보닐기, 사이클로알케닐-카르보닐기, 사이클로알킬닐- 카르보닐기, 아릴카르보닐기, 헤테로사이클릴카르보닐기, 알콕시카르보닐기, 알케닐옥시카르보닐기, 알킬닐옥시- 카르보닐기, 사이클로알킬옥시카르보닐기, 사이클로알케닐옥시-카르보닐기, 사이클로알킬닐옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 헤테로사이클릴옥시카르보닐기, 알카노일옥시기, 알케닐카르보닐옥시기, 알킬닐카르보닐옥시기, 사이클로- 알킬카르보닐옥시기, 사이클로알케닐카르보닐옥시기, 사이클로- 알킬닐카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 헤테로사이클릴- 카르보닐옥시기, 알킬티오기, 알케닐티오기, 알킬닐티오기, 사이클로알킬티오기, 사이클로알케닐티오기, 사이클로알킬닐티오기, 아릴티오기, 헤테로사이클릴티오기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 모노- 또는 다이-알카노일- 아미노기, 모노- 또는 다이-알콕시카르보닐아미노기, 모노- 또는 다이-아릴카르보닐아미노기, 알킬설퍼닐아미노기, 알킬- 설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 모노- 또는 다이-아릴카르바모일기, 알킬설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬닐설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로-알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬닐설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬닐설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로-알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬닐설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 및 헤테로사이클릴설퍼닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리를 포함하며, 여기서 각 치환기는 이들 치환기에 의해 추가로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0103]

본 발명의 선택적으로 치환된 벤젠 고리의 예는 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 하이드록시기, 메르캅토기, 카르복실기, 설포기, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬닐기, 아릴기, 헤테로사이클릴기, 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬닐옥시기, 사이클로알킬옥시기, 사이클로알케닐옥시기, 사이클로알킬닐옥시기, 아릴옥시기, 헤테로사이클릴옥시기, 알카노일기, 알케닐카르보닐기, 알킬닐카르보닐기, 사이클로알킬카르보닐기, 사이클로알케닐카르보닐기, 사이클로알킬닐카르보닐기, 아릴카르보닐기, 헤테로사이클릴카르보닐기, 알콕시카르보닐기, 알케닐옥시카르보닐기, 알킬닐옥시카르보닐기, 사이클로알킬옥시카르보닐기, 사이클로알케닐옥시카르보닐기, 사이클로알킬닐옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 헤테로사이클릴옥시카르보닐기, 알카노일옥시기, 알케닐카르보닐옥시기, 알킬닐카르보닐옥시기, 사이클로알킬카르보닐옥시기, 사이클로알케닐카르보닐옥시기, 사이클로알킬닐카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 헤테로사이클릴카르보닐옥시기, 알킬티오기, 알케닐티오기, 알킬닐티오기, 사이클로알킬티오기, 사이클로알케닐티오기, 사이클로알킬닐티오기, 아릴티오기, 헤테로사이클릴티오기, 아미노기, 모노- 또는 다이-

알킬아미노기, 모노- 또는 다이-알카노일아미노기, 모노- 또는 다이-알콕시카르보닐아미노기, 모노- 또는 다이-아릴카르보닐아미노기, 알킬설퍼닐아미노기, 알킬설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 모노- 또는 다이-아릴카르바모일기, 알킬설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 알케닐설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 사이클로알케닐설퍼닐기, 사이클로알킬설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴설퍼닐기, 알킬렌기, 알킬렌옥시기, 알킬렌다이옥시기, 및 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리를 포함하며, 여기서 각 치환기는 선택적으로 이들 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0104] 또한, 선택적으로 치환된 벤젠 고리의 예는 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 어닐레이트된 탄소환을 형성하도록 알킬렌기로 치환된 벤젠 고리를 포함하며, 또한 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 융합 벤젠 고리와 같은 어닐레이트된 탄소환을 형성하도록 알케닐렌기로 치환된 벤젠 고리를 포함한다.

[0105] 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리의 바람직한 예는 할로젠 원자, 하이드록시기, 알콕시기, 알킬기, 할로알킬기, 할로알콕시기, 하이드록시알킬기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬옥시기, 아릴기, 아릴옥시기, 아릴알콕시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 알킬설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리를 포함한다.

[0106] 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리의 바람직한 예는 할로젠 원자, 하이드록시기, 알콕시기, 알킬기, 할로알킬기, 할로알콕시기, 하이드록시알킬기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬옥시기, 아릴기, 아릴옥시기, 아릴알콕시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 알킬설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리를 포함한다.

[0107] 선택적으로 치환된 벤젠 고리의 바람직한 예는 할로젠 원자, 하이드록시기, 알콕시기, 알킬기, 할로알킬기, 할로알콕시기, 하이드록시알킬기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬옥시기, 아릴기, 아릴옥시기, 아릴알콕시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설퍼닐아미노기, 아릴설퍼닐아미노기, 알킬설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 아릴설퍼닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 알킬렌옥시기, 알킬렌다이옥시기, 및 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리를 포함한다.

[0108] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태에서, 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리는 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 설퍼모일기, 모노- 또는 다이-알킬설퍼모일기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설퍼닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설퍼닐아미노기, 페닐설퍼닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이며;

[0109] 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리는 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 알콕시기, 알킬티오기, 알킬설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 설퍼모일기, 모노- 또는 다이-알킬- 설퍼모일기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설퍼닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설퍼닐아미노기, 페닐설퍼닐기, 헤테로사

이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며;

[0110] 선택적으로 치환된 벤젠고리는 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설피닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 설펜아미노기, 모노- 또는 다이-알킬설펜아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설폰닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 및 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이며;

[0111] 여기서 불포화 단환식 복소환식 고리, 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리 및 벤젠 고리 상의 상기 언급한 치환기들 각각은 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 페닐기, 알킬렌옥시기, 알킬렌다이옥시기, 옥소기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0112] 바람직한 실시 형태에서, 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리는 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시기, 알카노일기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 페닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이며;

[0113] 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리는 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시기, 알카노일기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 페닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며;

[0114] 선택적으로 치환된 벤젠 고리는 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시기, 알카노일기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 알콕시카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 페닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 및 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이며;

[0115] 여기서 불포화 단환식 복소환식 고리, 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리 및 벤젠 고리 상의 상기-언급한 치환기들 각각은 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 카르복실기, 하이드록시기, 페닐기, 알킬렌다이옥시기, 알킬렌옥시기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0116] 다른 바람직한 실시 형태에서,

[0117] (1) 고리 A는 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설피닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 설펜아미노기, 모노- 또는 다이-알킬설펜아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설폰닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이고,

[0118] 고리 B는 각각이 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설피닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 설펜아미노기, 모노- 또는 다이-알킬설펜아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설폰닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 및 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리, 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리, 또는 벤젠 고리이거나;



- [0119] (2) 고리 A는 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리텐메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설파닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 설파모일기, 모노- 또는 다이-알킬설파모일기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설파닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 및 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이고,
- [0120] 고리 B는 각각이 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리텐메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설파닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 설파모일기, 모노- 또는 다이-알킬설파모일기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설파닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리, 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이거나; 또는
- [0121] (3) 고리 A는 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리텐메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설파닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 설파모일기, 모노- 또는 다이-알킬설파모일기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설파닐기, 헤테로사이클릴기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이고,
- [0122] 고리 B는 각각이 할로젠 원자, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리텐메틸기, 알콕시기, 알카노일기, 알킬티오기, 알킬설폰닐기, 알킬설파닐기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 설파모일기, 모노- 또는 다이-알킬설파모일기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알킬설폰닐아미노기, 페닐기, 페녹시기, 페닐설폰닐아미노기, 페닐설파닐기, 헤테로사이클릴기, 알킬렌기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리, 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리, 또는 벤젠 고리이며;
- [0123] 여기서 고리 A 및 고리 B 상의 상기-언급한 치환기들 각각은 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 카르복실기, 하이드록시기, 페닐기, 알킬렌다이옥시기, 알킬렌옥시기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기 및 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0124] 본 발명의 보다 바람직한 실시 형태에서, 고리 A와 고리 B는
- [0125] (1) 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 옥소기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이고, 고리 B는 (a) 할로젠 원자; 시아노기; 저급 알킬기; 할로-저급 알킬기; 저급 알콕시기; 할로-저급 알콕시기; 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리; (b) 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 페닐기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로 치환될 수 있음 - ; 및 헤테로사이클릴기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로부터 선택된 기로 선택적으로 치환될 수 있음 - 로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리; 또는 (c) 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 페닐기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로 치환될 수 있음 - ; 및 헤테로사이클릴기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로부터 선택된 기로 선택적으로 치환될 수 있음 - 로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이거나;

[0126]

(2) 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 페닐기, 또는 저급 알케닐렌기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이고, 고리 B는 (a) 할로젠 원자; 시아노기; 저급 알킬기; 할로-저급 알킬기; 페닐-저급 알킬기; 저급 알콕시기; 할로-저급 알콕시기; 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 또는 카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기 또는 카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리; (b) 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 페닐-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 페닐기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로 치환될 수 있음 - ; 및 헤테로사이클릴기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로부터 선택된 기로 선택적으로 치환될 수 있음 - 로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이거나; 또는

[0127]

(3) 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 옥소기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이고, 고리 B는 (a) 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 페닐기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로 치환될 수 있음 - ; 및 헤테로사이클릴기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있음 - 로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리; (b) 할로젠 원자; 시아노기; 저급 알킬기; 할로-저급 알킬기; 저급 알콕시기; 할로-저급 알콕시기; 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리; 또는 (c) 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 페닐기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로 치환될 수 있음 - ; 및 헤테로사이클릴기 - 이는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로부터 선택된 기로 선택적으로 치환될 수 있음 - 로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이다.

[0128]

다른 더욱 바람직한 실시 형태에서, Y는  $-CH_2-$ 이며 고리 A의 3-위치에서, X에 대하여는 1-위치에서 결합되며, 고리 A는 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 페닐기, 및 저급 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되는 벤젠 고리이며, 고리 B는 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 페닐-저급 알킬기, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 페닐기, 할로페닐기, 시아노페닐기, 저급 알킬페닐기, 할로-저급 알킬페닐기, 저급 알콕시페닐기, 할로-저급 알콕시 페닐기, 저급 알킬렌다이옥시페닐기, 저급 알킬렌옥시 페닐기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노페닐기, 카르바모일 페닐기, 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일페닐기, 헤테로사이클릴기, 할로헤테로사이클릴기, 시아노헤테로사이클릴기, 저급 알킬헤테로사이클릴기, 저급 알콕시헤테로사이클릴기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노헤테로사이사이클릴기, 카르바모일헤테로사이클릴기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 각각 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이다.

[0129]

다른 더욱 바람직한 실시 형태에서, Y는  $-CH_2-$ 이며 고리 A의 3-위치에서 X에 대하여는 1-위치에서 결합되며, 고리 A는 저급 알킬기, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이며, 고리 B는 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 페닐기, 할로페닐기, 시아노페닐기, 저급 알킬페닐기, 할로-저급 알킬페닐기, 저급 알콕시페닐기, 헤테로사이클릴기, 할로헤테로사이클릴기, 시아노헤테로사이클릴기, 저급 알킬헤테로사이클릴기, 및 저급 알콕시헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 벤젠 고리이다.

- [0130] 추가로, 다른 바람직한 실시 형태에서, Y는  $-CH_2-$ 이며 고리 A의 3-위치에서 X에 대하여는 1-위치에서 결합되며, 고리 A는 저급 알킬기, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이며, 고리 B는 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 페닐기, 할로페닐기, 시아노페닐기, 저급 알킬페닐기, 할로-저급 알킬페닐기, 저급 알콕시페닐기, 할로-저급 알콕시페닐기, 헤테로사이클릴기, 할로헤테로사이클릴기, 시아노헤테로사이클릴기, 저급 알킬헤테로사이클릴기, 및 저급 알콕시헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 각각 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이다.
- [0131] 본 발명의 더욱 바람직한 실시 형태에서, X는 탄소 원자이며 Y는  $-CH_2-$ 이다.
- [0132] 추가로, 다른 바람직한 실시 형태에서, 고리 A와 고리 B는
- [0133] (1) 고리 A는 할로젠 원자, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 사이클로알킬기, 사이클로알콕시기, 페닐기, 및 저급 알케닐렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이고,
- [0134] 고리 B는 각각이 할로젠 원자; 할로젠 원자, 저급 알콕시기 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 저급 알콕시기; 사이클로알킬기; 사이클로알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 또는 카르바모일기에 의해 선택적으로 치환되는 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기 또는 카르바모일기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴기; 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이거나,
- [0135] (2) 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 사이클로알킬기, 사이클로알콕시기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이고,
- [0136] 고리 B는 할로젠 원자; 할로젠 원자, 저급 알콕시기 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 저급 알콕시기; 사이클로알킬기; 사이클로알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴기; 저급 알킬렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이거나,
- [0137] (3) 고리 A는 할로젠 원자, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 사이클로알킬기, 사이클로알콕시기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이고,
- [0138] 고리 B는 각각이 할로젠 원자; 할로젠 원자, 저급 알콕시기 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환되는 저급 알킬기; 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 저급 알콕시기; 사이클로알킬기; 사이클로알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴기; 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이거나;
- [0139] (4) 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 사이클로알킬기, 사이클로알콕시기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이고,

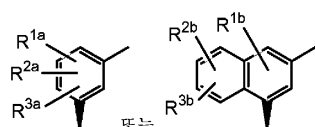
- [0140] 고리 B는 할로젠 원자; 할로젠 원자, 저급 알콕시기 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 저급 알콕시기; 사이클로알킬기; 사이클로알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴기; 및 저급 알킬렌기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이거나, 또는
- [0141] (5) 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 사이클로알킬기, 사이클로알콕시기, 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이고,
- [0142] 고리 B는 각각이 할로젠 원자; 할로젠 원자, 저급 알콕시기 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 할로젠 원자 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 저급 알콕시기; 사이클로알킬기; 사이클로알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되는 헤테로사이클릴기; 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이다.
- [0143] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태에서, Y는 고리 A의 3-위치에서, X에 대하여 1-위치에서 연결되며, 고리 A는 할로젠 원자, 할로젠 원자, 저급 알콕시기, 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이며, 고리 B는 할로젠 원자; 할로젠 원자 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 저급 알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기; 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이다.
- [0144] 본 발명의 다른 더욱 바람직한 실시 형태에서, Y는 고리 A의 3-위치에서, X에 대하여 1-위치에서 연결되며, 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 및 옥소기로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 불포화 단환식 복소환식 고리이며, 그리고 고리 B는 할로젠 원자; 할로젠 원자 또는 페닐기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 저급 알킬기; 저급 알콕시기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기; 및 저급 알킬렌기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠고리이다.
- [0145] 불포화 단환식 복소환식 고리의 바람직한 예는 질소 원자, 산소 원자, 및 황 원자로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 불포화 복소환식 고리를 포함한다. 보다 구체적으로, 바람직한 것은 푸란, 티오펜, 옥사졸, 아이숙사졸, 트라이아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 다이하이드로아이숙사졸, 다이하이드로피리딘, 및 티아졸이다. 바람직한 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리는 질소 원자, 산소 원자, 및 황 원자로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한 9- 또는 10-원 불포화 융합 복소환식 고리를 포함한다. 보다 구체적으로, 바람직한 것은 인돌린, 아이소인돌린, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 인돌, 인다졸, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 벤조티오펜, 벤조푸란, 티에노티오펜, 및 다이하이드로아이소퀴놀린이다.
- [0146] 본 발명의 더욱 바람직한 실시 형태에서, 고리 A는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 및 페닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이며, 그리고 고리 B는 티오펜, 푸란, 벤조푸란, 벤조티오펜, 및 벤조티아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 복소환식 고리이며, 여기서 복소환식 고리는 하기의 군으로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다: 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 페닐-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 페닐기, 할로페닐기, 저급 알킬페닐기, 저급 알콕시페닐기, 티에닐기, 할로티에닐기, 피리딜기, 할로피리딜기, 및 티아졸릴기.



[0147] 또 다른 바람직한 실시 형태에서, Y는  $-CH_2-$ 이며, 고리 A는 티오펜, 다이하이드로아이소퀴놀린, 다이하이드로아이속사졸, 트리아아졸, 피라졸, 다이하이드로피리딘, 다이하이드로인돌, 인돌, 인다졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 퀴놀린, 및 아이소인돌린으로 이루어진 군으로부터 선택된 불포화 단환식 복소환식 고리 또는 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이며, 여기서 복소환식 고리는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 및 옥소기로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있으며, 고리 B는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 및 할로-저급 알콕시기로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 벤젠 고리이다.

[0148] 본 발명의 추가의 바람직한 실시 형태에서, 고리 A는 할로젠 원자 또는 저급 알킬기에 의해 치환되는 벤젠 고리이며, 고리 B는 페닐기 또는 헤테로사이클릴기에 의해 치환되는 티에닐기이며 여기서 상기 페닐기 및 헤테로사이클릴기는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 및 할로-저급 알콕시기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

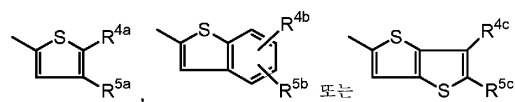
[0149] 추가로, 본 발명의 다른 태양에서, 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 예는 고리 A가



[0150]

[0151] (여기서  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , 및  $R^{3b}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 하이드록시기, 알콕시기, 알킬기, 할로알킬기, 할로알콕시기, 하이드록시알킬기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬옥시기, 페닐기, 페닐알콕시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알카노일아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설포닐아미노기, 페닐설포닐아미노기, 알킬설포닐기, 또는 페닐설포닐기임)이고,

[0152] 고리 B는



[0153]

[0154] (여기서  $R^{4a}$  및  $R^{5a}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자; 할로젠 원자; 하이드록시기; 알콕시기; 알킬기; 할로알킬기; 할로알콕시기; 하이드록시알킬기; 알콕시알킬기; 페닐알킬기; 알콕시알콕시기; 하이드록시알콕시기; 알케닐기; 알키닐기; 사이클로알킬기; 사이클로알킬리덴메틸기; 사이클로알케닐기; 사이클로알킬옥시기; 페닐옥시기; 페닐알콕시기; 시아노기; 니트로기; 아미노기; 모노- 또는 다이-알킬아미노기; 알카노일아미노기; 카르복실기; 알콕시카르보닐기; 카르바모일기; 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기; 알카노일기; 알킬설포닐아미노기; 페닐설포닐아미노기; 알킬설포닐기; 알킬설포닐기; 페닐설포닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알킬렌다이옥시기, 알킬렌옥시기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기이거나, 또는  $R^{4a}$  및  $R^{5a}$ 는 그 말단에서 서로 결합되어 알킬렌기를 형성하며;

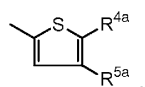
[0155]  $R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{5c}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자; 할로젠 원자; 하이드록시기; 알콕시기; 알킬기; 할로알킬기; 할로알콕시기; 하이드록시알킬기; 알콕시알킬기; 페닐알킬기; 알콕시알콕시기; 하이드록시알콕시기; 알케닐기; 알키닐기; 사이클로알킬기; 사이클로알킬리덴메틸기; 사이클로알케닐기; 사이클로알킬옥시기; 페닐옥시기; 페닐알콕시기; 시아노기; 니트로기; 아미노기; 모노- 또는 다이-알킬아미노기; 알카노일아미노기; 카르복실기; 알콕시카르보닐기; 카르바모일기; 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기; 알카노일기; 알킬설포닐아미노기; 페닐설포닐아미노기; 알킬설포닐기; 알킬설포닐기; 페닐설포닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 메틸렌다이옥시기, 에틸렌옥시기, 또는 모노- 또는 다이-알킬아미노기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 또는 할로알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기임)인 화합물을 포함한다.

[0156] 더욱 바람직한 것은  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , 및  $R^{3b}$ 가 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 페닐기이며;

[0157]  $R^{4a}$  및  $R^{5a}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자; 할로젠 원자; 저급 알킬기; 할로-저급 알킬기; 페닐-저급 알킬기; 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 메틸렌다이옥시기, 에틸렌옥시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기이거나, 또는  $R^{4a}$  및  $R^{5a}$ 는 그 말단에서 서로 결합하여 저급 알킬렌기를 형성하며;

[0158]  $R^{4b}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{4c}$  및  $R^{5c}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기인 화합물이다.

[0159] 추가로 바람직한 것은 고리 B가



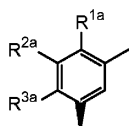
[0160]

[0161] 이며, 여기서  $R^{4a}$ 는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 메틸렌다이옥시기, 에틸렌옥시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기이며,

[0162]  $R^{5a}$ 는 수소 원자이거나, 또는

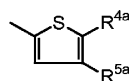
[0163]  $R^{4a}$  및  $R^{5a}$ 는 그 말단에서 서로 결합하여 저급 알킬렌기를 형성하는 화합물이다.

[0164] 추가로 더욱 바람직한 것은 고리 A가



[0165]

[0166] (여기서  $R^{1a}$ 는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기이며,  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 수소 원자임)이고; 고리 B는



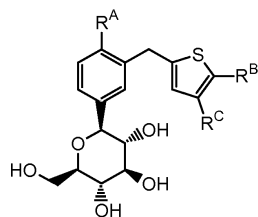
[0167]

[0168] (여기서,  $R^{4a}$ 는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 저급 알콕시기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기이며,  $R^{5a}$ 는 수소 원자임)이며, Y는  $-CH_2-$ 인 화합물이다.

[0169] 더욱 바람직한 실시 형태에서,  $R^{4a}$ 는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기이다.

[0170] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태에서, 바람직한 화합물은 하기 화학식 (IA)에 의해 나타내어질 수 있다:

[0171] [화학식 IA]

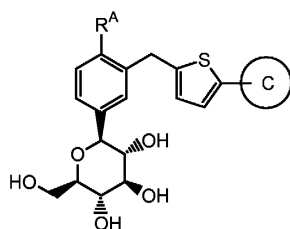


[0172]

[0173] 여기서,  $R^A$ 는 할로젠 원자, 저급 알킬기 또는 저급 알콕시기이며;  $R^B$ 는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 메틸렌다이옥시기, 에틸렌옥시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기이며;  $R^C$ 는 수소 원자이거나; 또는  $R^B$  및  $R^C$ 는 함께 취해져서 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 치환될 수 있는 융합 벤젠 고리로 된다.

[0174] 바람직한 실시 형태에서,  $R^A$ 는 할로젠 원자 또는 저급 알킬기이며,  $R^C$ 는 수소 원자이며,  $R^B$ 는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 메틸렌다이옥시기, 에틸렌옥시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 헤테로사이클릴기이다. 그러한 화합물의 화학 구조는 하기 화학식 (IA)'에 의해 나타내어진다:

[0175] [화학식 IA']



[0176]

[0177] 여기서,  $R^A$ 는 할로젠 원자 또는 저급 알킬기이며, 고리 C는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 메틸렌다이옥시기, 에틸렌옥시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 카르바모일기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 헤테로사이클릴기이다.

[0178] 더욱 바람직한 실시 형태에서, 고리 C는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 및 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 및 할로-저급 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 헤테로사이클릴기이다.

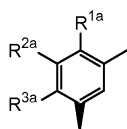
[0179] 그 중에서, 고리 C가 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로-저급 알콕시기에 의해 치환된 페닐기; 또는 할로젠 원자, 시아노기, 저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기에 의해 치환된 헤테로사이클릴기인 화합물이 바람직하다.

[0180] 바람직한 헤테로사이클릴기는 질소 원자, 산소 원자, 및 황 원자로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1

또는 2개의 헤테로원자를 함유한 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴기, 또는 질소 원자, 산소 원자, 및 황 원자로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한 9- 또는 10-원 헤테로사이클릴기를 포함한다. 구체적으로, 티에닐기, 피리딜기, 피리미딜기, 피라지닐기, 피라졸릴기, 티아졸릴기, 퀴놀릴기, 테트라졸릴기 및 옥사졸릴기가 바람직하다.

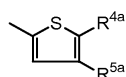
[0181] 추가의 바람직한 실시 형태에서, 고리 C는 할로젠 원자 또는 시아노기에 의해 치환된 페닐기, 또는 할로젠 원자에 의해 치환된 피리딜기이다.

[0182] 본 발명의 다른 바람직한 실시 형태에서, 바람직한 것은 고리 A가



[0183]

[0184] (여기서, R<sup>1a</sup>는 할로젠 원자, 저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기이며, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 수소 원자임)이고; 고리 B는

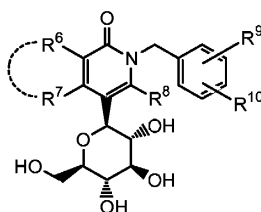


[0185]

[0186] (여기서, R<sup>4b</sup> 및 R<sup>5b</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 또는 할로-저급 알콕시기임)인 화합물이다.

[0187] 본 발명의 다른 태양에서, 화합물 I의 바람직한 예는 하기 화학식 (IB)에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다:

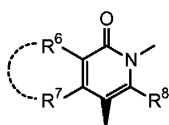
[0188] [화학식 IB]



[0189]

[0190] 여기서, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 하이드록시기, 알콕시기, 알킬기, 할로알킬기, 할로알콕시기, 하이드록시알킬기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리덴메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬옥시기, 아릴옥시기, 아릴알콕시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알킬카르보닐아미노기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설폰닐아미노기, 아릴설폰닐아미노기, 알킬설폰닐기, 또는 아릴설폰닐기이며,

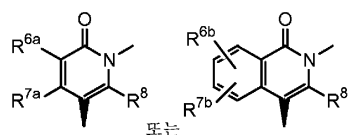
[0191] 하기:



[0192]

[0193] 에 의해 나타내어지는 기는



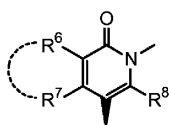


[0194] 이며,

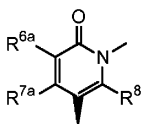
[0195] 여기서,  $R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 하이드록시기, 알콕시기, 알킬기, 할로알킬기, 할로알콕시기, 하이드록시알킬기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬리텐메틸기, 사이클로알케닐기, 사이클로알킬옥시기, 아릴옥시기, 아릴알콕시기, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 모노- 또는 다이-알킬아미노기, 알킬카르보닐아미노기, 카복실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노- 또는 다이-알킬카르바모일기, 알카노일기, 알킬설폰닐아미노기, 아릴설폰닐아미노기, 알킬설폰닐기, 또는 아릴설폰닐기이며,  $R^{6b}$  및  $R^{7b}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 할로알킬기, 또는 알콕시기이다.

[0196] 화학식 (IB)에 의해 나타내어지는 화합물 중에서, 더욱 바람직한 것은  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 이 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 사이클로알킬기, 하이드록시-저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 사이클로알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 또는 저급 알콕시-저급 알콕시기인 화합물이며,

[0197] 하기:

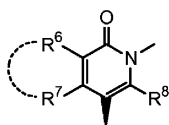


[0198] 에 의해 나타내어지는 기는

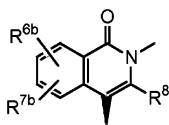


[0200]

[0201] (여기서,  $R^{6a}$ ,  $R^{7a}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 사이클로알킬기, 하이드록시-저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 저급 알콕시-저급 알킬기, 저급 알콕시기, 사이클로알콕시기, 할로-저급 알콕시기, 또는 저급 알콕시-저급 알콕시기임)이거나, 또는 하기:



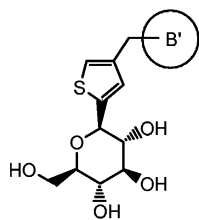
[0202] 에 의해 나타내어지는 기는



[0204] (여기서,  $R^{6b}$  및  $R^{7b}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 할로-저급 알킬기, 또는 저급 알콕시기임)이다.

[0206] 본 발명의 다른 태양에서, 화합물 I의 바람직한 예는 하기 화학식 (IC)에 의해 나타내어지는 화합물을 포함한다:

[0207] [화합식 IC]



[0208]

[0209] 여기서, 고리 B'는 선택적으로 치환된 벤젠 고리, 선택적으로 치환된 불포화 단환식 복소환식 고리, 또는 선택적으로 치환된 불포화 융합 헤테로바이사이클릭 고리이다.

[0210]

고리 B'의 바람직한 예는 벤젠 고리와 복소환식 고리를 포함하며, 이들 둘 모두는 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기; 저급 알카노일기; 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기; 저급 알콕시카르보닐기; 카르바모일기; 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기; 할로젠 원자, 시아노기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 저급 알카노일기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 저급 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로부터 선택된 치환기(들)에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기, 저급 알카노일기, 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기, 저급 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 또는 모노- 또는 다이-저급 알킬카르바모일기로부터 선택된 치환기(들)에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기; 알킬렌기; 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기(들)를 가질 수 있다.

[0211]

고리 B'의 보다 바람직한 예는 할로젠 원자; 시아노기; 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기; 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기; 모노- 또는 다이-저급 알킬아미노기; 할로젠 원자, 시아노기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 페닐기; 할로젠 원자, 시아노기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알킬기, 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 저급 알콕시기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 치환될 수 있는 벤젠 고리를 포함한다.

[0212]

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 군, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 그의 전구약물로부터 선택될 수 있다:

[0213]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-(6-에틸벤조[b]티오펜-2-일메틸)벤젠;

[0214]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(5-티아졸릴)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0215]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-(5-페닐-2-티에닐- 메틸)벤젠;

[0216]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0217]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(2-피리미디닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0218]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(2-피리미디닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0219]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(3-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0220]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(4-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0221]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(6-플루오로-2-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0222]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-2-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0223]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(3-다이플루오로메틸-페닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0224]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(3-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

[0225]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(4-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠;

- [0226] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠;
- [0227] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-플루오로-3-(5-(3-시아노페닐)-2-티에닐메틸)벤젠.
- [0228] 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 하기를 포함한다:
- [0229] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(3-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물;
- [0230] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(4-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물;
- [0231] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물;
- [0232] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(3-시아노페닐)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물;
- [0233] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-[5-(6-플루오로-2-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물;
- [0234] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-2-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물;
- [0235] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물; 및
- [0236] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-플루오로-3-(5-(3-시아노페닐)-2-티에닐메틸)벤젠, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 전구약물.
- [0237] 본 명세서, 특히 도식 및 실시예에서 사용되는 약어는 하기와 같다:

BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	=	붕소 트라이플루오라이드 다이에틸 에테레이트
DCE	=	다이클로로에탄
DCM	=	다이클로로메탄
DMAP	=	4-(N,N-다이메틸아미노)피리딘
DMF	=	N,N-다이메틸포름아미드
Et <sub>3</sub> SiH	=	트라이에틸 실란
IPA	=	아이소프로필 알코올
MeOH	=	메탄올
MTBE	=	메틸- <i>t</i> -부틸 에테르
NMM	=	N-메틸-모르폴린
TEA	=	트라이에틸아민
THF	=	테트라하이드로퓨란

- [0238]
- [0239] 일반적으로, 상업적 용도를 위하여 생성물은 우수한 취급 품질을 나타내는 것이 바람직하다. 부가적으로, 상업적 용도를 위하여, 생성물은 제형이 정확한 약학적 요건과 규정을 충족하는 것을 가능하게 하도록, 실질적으로 순수한 그리고 결정성인 형태로 생성되는 것이 바람직하다. 추가로, 상업적 규모 제조를 위하여, 생성물은 쉽게 여과가능하고 쉽게 건조되는 형태인 것이 바람직하다. 마지막으로, 생성물은 특수 보관 조건을 필요로 하지 않고서 장기간 동안 안정한 것이 바람직하다.
- [0240] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않으면, 용어 "단리된 형태"는 화합물이 다른 화합물(들), 용매 시스템 또는 생물학적 환경과의 임의의 완전한 혼합물(solid mixture)로부터 분리된 형태로 존재함을 의미한다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I-S)의 화합물, 화학식 (I-K)의 화합물, 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 및/또는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형이 단리된 형태로 존재하고/하거나 제조된다.
- [0241] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않으면, 용어 "실질적으로 순수한"은 단리된 화합물에서 불순물의 몰 퍼센트가 약 5 몰 퍼센트 미만, 바람직하게는 약 2 몰 퍼센트 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.5 몰 퍼센트 미만, 가장 바람직하게는 약 0.1 몰 퍼센트 미만임을 의미한다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물,

화학식 (I-S)의 화합물, 화학식 (I-K)의 화합물, 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 및/또는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형이 실질적으로 순수한 형태로 존재하고/하거나 제조된다.

[0242] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않으면, 화학식 (I)의 화합물을 설명하기 위해 사용될 때 용어 "상응하는 염 형태(들)"가 실질적으로 없는 "은 화학식 (I)의 단리된 염기에서 상응하는 염 형태(들)의 몰 퍼센트가 약 5 몰 퍼센트 미만, 바람직하게는 약 2 몰 퍼센트 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.5 몰 퍼센트 미만, 가장 바람직하게는 약 0.1 몰 퍼센트 미만임을 의미한다. 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (I-S)의 화합물, 화학식 (I-K)의 화합물, 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 및/또는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형이 실질적으로 상응하는 염 형태가 없는 형태로 존재하고/하거나 제조된다.

[0243] 일 실시 형태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화학식 (I-S)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화학식 (I-K)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0244] 일 실시 형태에서, 본 발명은 상응하는 염 형태가 실질적으로 없는 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 상응하는 염 형태가 실질적으로 없는 화학식 (I-S)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 상응하는 염 형태가 실질적으로 없는 화학식 (I-K)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0245] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상(subject)"은 치료, 관찰, 또는 실험의 대상이었던, 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 사람을 말한다. 바람직하게는, 대상은 치료되고/되거나 예방되어야 할 질환 또는 질병의 적어도 하나의 증상을 경험했고/했거나 나타났다.

[0246] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 질병의 증상의 완화를 포함하는, 연구자, 의사, 의학 박사 또는 기타 임상 의에 의해 추구되는 조직 시스템, 동물 또는 사람에서의 생물학적 또는 의학적 응답을 야기하는 활성 화합물 또는 약학적 약제의 양을 의미한다.

[0247] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물, 및 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0248] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 나트륨-의존성 글루코스 운반체에 대한 우수한 억제 활성, 및 우수한 혈당 강하 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신장병증, 창상 치유 지연, 인슐린 내성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산의 혈중 수준 상승, 글리세롤의 혈중 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고트라이글리세라이드혈증, X 증후군, 당뇨병 합병증, 아테롬성 동맥 경화증, 또는 고혈압의 진행 또는 개시를 치료하거나 지연시키는 데 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 진성 당뇨병(제1형 및 제2형 진성 당뇨병 등), 당뇨병 합병증(예를 들어, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신장병증) 또는 비만의 치료 또는 예방에서 유용하거나, 또는 식후 고혈당의 치료에서 유용하다.

[0249] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 적합한 약학 제제 형태로 사용될 수 있다. 경구 투여에 적합한 약학 제제는 예를 들어, 정제, 과립, 캡슐, 분말 등과 같은 고체 제제, 또는 용액 제제, 현탁 제제, 또는 에멀전 제제 등을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 약학 제제는 예를 들어, 좌약; 주사를 위해 증류수를 이용하는 주사 제제 및 정맥내 점적 제제, 생리 식염수 용액 또는 수성 글루코스 용액; 또는 흡입 제제를 포함한다.

[0250] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 체중, 상태, 또는 치료될 질환의 종류 및 중증도에 따라 변할 수 있으며, 이는 보통 약 0.01 내지 300 mg/kg/일 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 바람직하게는 약 0.1 내지 50 mg/kg/일의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 바람직하게는 약 0.1 내지 30 mg/kg/일 범위, 또는 그 안의 임의의 범위이다.

[0251] 필요할 경우, 화학식 (I)의 화합물은 다른 항당뇨제 중 하나 이상, 당뇨병 합병증 치료를 위한 하나 이상의 약제, 및/또는 다른 질환의 치료를 위한 하나 이상의 약제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 이들 기타 약제는 동일한 투여 형태로, 또는 별도의 경구 투여 형태로 또는 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0252] 다른 항당뇨제는 예를 들어, 인슐린, 인슐린 분비 촉진제, 또는 인슐린 감작제를 비롯한 항당뇨제 또는 항고혈당제, 또는 SGLT 억제제와 상이한 작용 기작을 가진 다른 항당뇨제를 포함하며, 바람직하게는 이들 다른 항당뇨제 중 1가지, 2가지, 3가지 또는 4가지가 사용될 수 있다. 그 구체적인 예로는 바이구아나이드 화합물, 설폰닐우레아 화합물,  $\alpha$ -글루코시다아제 억제제, PPAR  $\gamma$  작용제(예를 들어, 티아졸리딘다이온 화합물), PPAR  $\alpha/\gamma$  이중

작용제, 다이펩티딜 펩티다아제 IV (DPP4) 억제제, 미티글리니드 화합물, 및/또는 나테글리니드 화합물, 및 인슐린, 글루카곤-유사 펩티드(glucagon-like peptide)-1(GLP-1), PTP1B 억제제, 글리코겐 포스포릴라아제 억제제, RXR 조절제, 및/또는 글루코스 6-포스파타아제 억제제가 있다.

[0253] 기타 질환의 치료제는 예를 들어, 항비만제, 항고혈압제, 항혈소판제, 항-아테롬성 동맥 경화증 제제 및/또는 지질 강하제를 포함한다.

[0254] 화학식 (I)의 SGLT 억제제는 필요할 경우 당뇨병 합병증의 치료를 위한 약제와 조합되어 사용될 수 있다. 이들 약제는 예를 들어, PKC 억제제 및/또는 ACE 억제제를 포함한다.

[0255] 이들 약제의 투여량은 환자의 연령, 체중, 및 상태, 및 투여 경로, 투여 형태 등에 따라 변할 수 있다.

[0256] 이들 약학 조성물은 사람, 원숭이, 개 등을 비롯한 포유류 종에게, 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립 또는 분말 투여 형태로 경구 투여되거나, 또는 주사 제제 형태로, 또는 비강 내로, 또는 경피 패치 형태로 비경구 투여될 수 있다.

[0257] 당업자는 달리 특정되지 않을 경우, 반응 단계(들)가 원하는 생성물을 제공하기 위하여 공지 방법에 따라 적합한 조건 하에서 실시됨을 인식할 것이다.

[0258] 적합한 용매, 염기, 반응 온도, 및 다른 반응 파라미터 및 성분의 예는 본 명세서에서 하기의 상세한 설명에서 제공된다. 당업자는 상기 예의 목록이 이후에 나올 특허청구범위에 개시된 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 상기와 같이 제한하는 것으로 해석되어서는 안됨을 인식할 것이다.

[0259] 당업자는 추가로, 시약 또는 시약 부류/유형 (예를 들어, 염기, 용매 등)이 공정의 하나 초과 단계에서 언급되는 본 발명에서 제시된 명세서와 특허청구범위에서, 개별 시약이 각 반응 단계를 위하여 독립적으로 선택되며 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 공정의 두 단계가 시약으로서 유기 또는 무기 염기를 언급할 경우, 첫 번째 단계를 위하여 선택된 유기 또는 무기 염기는 두 번째 단계의 유기 또는 무기 염기와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0260] 보다 간결한 설명을 제공하기 위하여, 본 명세서에서 주어진 정량적 표현 중 일부는 용어 "약"으로 수식되지 않는다. 용어 "약" 이 명시적으로 사용되든 사용되지 않든, 본 명세서에서 주어진 모든 양은 실제 주어진 값을 지칭하고자 하며, 또한 이것은 그러한 주어진 값에 있어서 실험 및/또는 측정 조건으로 인한 근사치를 비롯하여 당업계의 통상적인 기술에 기초하여 합리적으로 추론될 그러한 주어진 값의 근사치를 지칭하고자 하는 것임이 이해된다.

[0261] 보다 간결한 설명을 제공하기 위하여, 본 명세서에서 정량적 표현의 일부는 대략적인 양 X 내지 대략적인 양 Y의 범위로서 언급된다. 범위가 언급되는 경우, 범위는 언급된 상한 및 하한에 제한되지 않으며, 오히려 대략적인 양 X로부터 대략적인 양 Y까지의 전 범위, 또는 그 안의 임의의 범위를 포함함이 이해된다.

[0262] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않으면, 용어 "질소 보호기"는 질소 원자가 반응에 참여하는 것으로부터 상기 질소 원자를 보호하기 위하여 질소 원자에 부착될 수 있으며 반응 후 쉽게 제거될 수 있는 기를 의미한다. 적합한 질소 보호기는 카르바메이트 - 화학식 -C(O)O-R'의 기(여기서 R'은 예를 들어, 메틸, 에틸, t-부틸, 벤질, 페닐에틸, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- 등임); 아마이드 -화학식 -C(O)-R'의 기(여기서 R'은 예를 들어, 메틸, 페닐, 트라이플루오로메틸 등임); N-설포닐 유도체 -화학식 -SO<sub>2</sub>-R"의 기(여기서 R"은 예를 들어, 톨릴, 페닐, 트라이플루오로메틸, 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-일-, 2,3,6-트라이메틸-4-메톡시벤젠 등임)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 적합한 질소 보호기는 문헌[T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]과 같은 교과서에서 찾을 수 있다.

[0263] 당업자는 본 발명의 반응 단계가 다양한 용매 또는 용매 시스템에서 실시될 수 있으며, 상기 반응 단계는 또한 적합한 용매들 또는 용매 시스템들의 혼합물에서 실시될 수 있음을 인식할 것이다.

[0264] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체 이성체의 혼합물을 야기하는 경우, 이들 이성체는 예비 크로마토그래피와 같은 종래 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 또는 개별 거울상 이성체는 거울상 이성체 특이적 합성에 의해 또는 분해에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, 표준 기술, 예를 들어, (-)-다이-p-톨루오일-d-타르타르산 및/또는 (+)-다이-p-톨루오일-l-타르타르산과 같은 광학 활성 산을 이용한 염 형성 및 이어서 분획 결정화 및 유리 염기의 재생에 의한 부분입체 이성체 쌍의 형성에 의해 그들의 구성성분 거울상 이성체로 분해될 수 있다. 화합물은 또한 부분입체 이성체 에스테르 또는 아마이드의 형

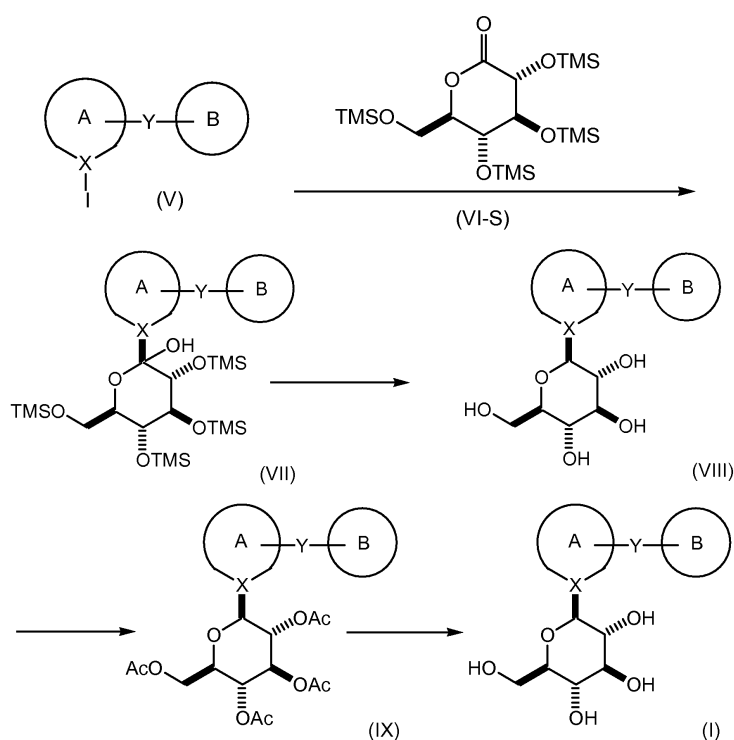
성 및 이어서 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조물의 제거에 의해 분해될 수 있다. 대안적으로, 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분해될 수 있다.

[0265] 본 발명의 화합물의 제조 방법 중 임의의 방법 동안, 관심 분자 중 임의의 것상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이것은 문헌[Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973]; 및 [T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 개시된 것들과 같은 종래의 보호기에 의해 이루어질 수 있다. 보호기는 당업계에서 알려진 방법을 이용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[0266] 당업자는 본 명세서에서 개시된 방법 중 임의의 것에서, 화학식 (I)의 화합물 상의 반응성 치환기, 예를 들어, 하이드록시기, 옥소기, 카르복시기 등이 바람직하게는 합성 경로를 따라 적합한 시점에서 공지 방법에 따라 보호되고 후속적으로 탈보호됨을 인식할 것이다.

[0267] 본 발명은 하기의 도식 1에 약술된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0268] 도식 1



[0269] 따라서, 공지 화합물 또는 공지 방법에 의해 제조되는 화합물인 적절히 치환된 화학식 (V)의 화합물은 알킬 리튬, 예를 들어, 트라이메틸실릴리튬 리튬, 메틸 리튬 (즉, 2,4,6-트라이메틸페닐 리튬), 트라이에틸실릴리튬 리튬, 바람직하게는 트라이메틸실릴리튬 리튬 등의 존재 하에서 - 여기서, 알킬 리튬은 바람직하게는 약 2.0 내지 약 3.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 2.0 내지 약 2.5 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 2.0 몰 당량으로 존재함 - ;

[0271] 유기 용매, 예를 들어, THF, 헥산, 펜탄, MTBE, 다이옥산 등에서, 바람직하게는 THF에서; 약 0℃ 내지 약 -78℃의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 바람직하게는 약 -40℃의 온도에서 공지 화합물 또는 공지 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (VI-S)의 화합물 - 여기서, 화학식 (VI-S)의 화합물은 바람직하게는 약 1.0 내지 약 2.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 1.0 내지 약 1.25 몰 당량 범위의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 1.2 몰 당량으로 존재함 - 과 반응하여 화학식 (VII)의 상응하는 화합물을 생성한다.

[0272] 바람직하게는, 알킬 리튬은 화학식 (V)의 화합물과 화학식 (VI-S)의 화합물의 혼합물에 첨가된다.

[0273] 당업자는 화학식 V의 화합물이 (상기한 바와 같이) 대안적으로 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응할 수 있음을 인식할 것이며, 여기서 트라이메틸실릴(TMS) 치환기는 하나 이상의 적절히 선택된 다른 실릴기, 예를 들어, 트라

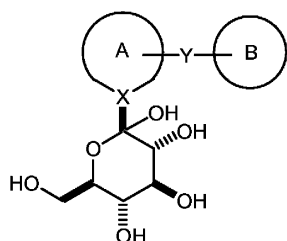


이에틸실릴, 페닐다이메틸실릴 등으로 치환된다.

[0274] 화학식 (VII)의 화합물은 적절히 선택된 트라이알킬실란, 예를 들어,  $\text{Et}_3\text{SiH}$  등의 존재 하에서 유기 용매, 예를 들어, DCM, DCE, 아세토니트릴, 톨루엔 등에서, 또는 상기 유기 용매의 혼합물에서, 바람직하게는 DCM에서; 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약  $-40^\circ\text{C}$ 의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 더욱 바람직하게는 약  $-30^\circ\text{C}$ 의 온도에서  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응하여 화학식 (VIII)의 상응하는 화합물을 생성하며, 여기서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 는 바람직하게는 약 2.0 내지 약 10.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는, 약 2.0 내지 약 6.0 몰 당량, 가장 바람직하게는 약 3.0 몰 당량의 양으로 존재하며; 트라이알킬실란은 바람직하게는 약 2.0 내지 약 10.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는, 약 2.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 3.0 몰 당량으로 존재하며; 바람직하게는,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  대 트라이알킬실란의 비는 약 1:1이다.

[0275] 당업자는 화학식 (VII)의 화합물이 대안적으로 공지 방법에 따라(예를 들어, 적절히 선택된 산, 예를 들어,  $\text{HCl}$  등과의 반응에 의해) 탈보호되어 상응하는 하기 화학식 (X):

[0276] [화학식 X]



[0277] 의 화합물을 생성할 수 있으며, 이는 그 후 적절히 선택된 트라이알킬실란, 예를 들어,  $\text{Et}_3\text{SiH}$  등의 존재 하에서 유기 용매, 예를 들어, DCM, DCE, 아세토니트릴, 톨루엔, 등에서, 또는 상기 유기 용매의 혼합물에서, 바람직하게는 DCM에서; 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약  $-40^\circ\text{C}$ 의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 더욱 바람직하게는 약  $-30^\circ\text{C}$ 의 온도에서  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응하여 화학식 (VIII)의 상응하는 화합물을 생성하며, 여기서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 는 바람직하게는 약 2.0 내지 약 10.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는, 약 2.0 내지 약 6.0 몰 당량, 가장 바람직하게는 약 3.0 몰 당량의 양으로 존재하며; 트라이알킬실란은 바람직하게는 약 2.0 내지 약 10.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는, 약 2.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 3.0 몰 당량으로 존재하며; 바람직하게는,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  대 트라이알킬실란의 비는 약 1:1이다.

[0279] 화학식 (VIII)의 화합물은 유기 염기, 예를 들어, N-메틸모르폴린 (NMM), TEA, 피리딘 등, 바람직하게는 NMM의 존재 하에서 (여기서, 유기 염기는 바람직하게는 약 3.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 5.0 몰 당량으로 존재함); 선택적으로 촉매, 예를 들어, DMAP 등의 존재 하에서; 바람직하게는 촉매량의 DMAP의 존재 하에서; 순수하게 또는 유기 용매, 예를 들어, THF, 아세토니트릴 등, 바람직하게는, THF에서; 바람직하게는, 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약 실온의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 온도에서, 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약 실온 범위의 온도에서 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드, 바람직하게는 공지 화합물인 아세트산 무수물과 반응하여 상응하는 화학식 (IX)의 화합물을 생성하며, 여기서 아세트산 무수물은 바람직하게는 약 4.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 4.5 내지 약 5.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 5.0 몰 당량으로 존재한다.

[0280] 화학식 (IX)의 화합물은 바람직하게는 용매에서 슬러리화되거나 용해되며, 더욱 바람직하게는 슬러리화되며; 이어서 여과되며, 바람직하게는 승온에서 여과되어, 불순물 및/또는 부산물이 제거된다.

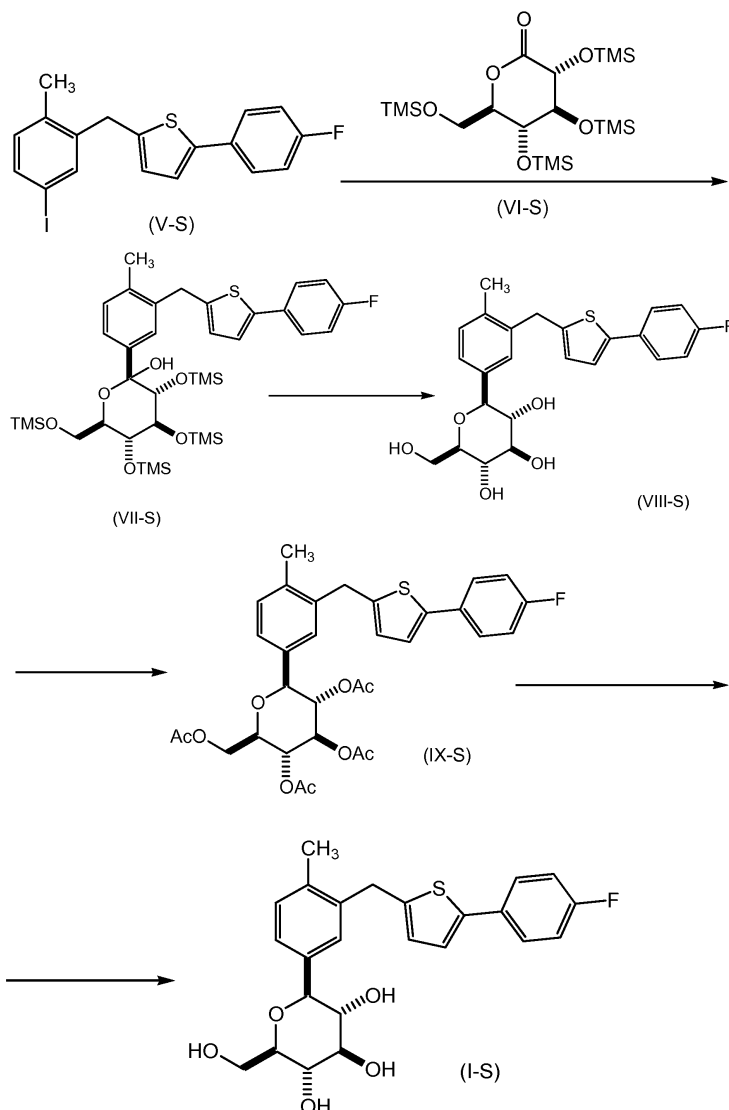
[0281] 화학식 (IX)의 화합물은 공지 방법에 따라 탈보호된다. 예를 들어, 화학식 (IX)의 화합물은 바람직하게는 약 실온에서 물, THF 및 메탄올의 혼합물에서 적절히 선택된 염기, 예를 들어,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$  등, 바람직하게는  $\text{LiOH}$ 와 반응하여 상응하는 화학식 (I)의 화합물을 생성하며, 여기서, 염기는 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 더욱 바람직하게는 약 0.25 내지 약 0.5 몰 당량의 범위, 또는 그 안

의 임의의 범위, 가장 바람직하게는 약 0.5 몰 당량의 양 (예를 들어, 촉매량)으로 존재하며, 물: THF : 메탄올의 비는 바람직하게는 약 1:2:3이다.

화학식 (I)의 화합물은 바람직하게는 공지 방법에 따라 단리되고/되거나 재결정화된다.

일 실시 형태에서, 본 발명은 하기 도식 2에 요약된 바와 같이, 화학식 (I-S)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

도식 2



따라서, 공지 화합물 또는 공지 방법에 의해 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (V-S)의 화합물은 알킬 리튬, 예를 들어, 트라이메틸실릴메틸 리튬, 메시틸 리튬 (즉, 2,4,6-트라이메틸페닐 리튬), 트라이에틸실릴메틸 리튬, 바람직하게는 트라이메틸실릴메틸 리튬 등의 존재 하에서 - 여기서, 알킬 리튬은 바람직하게는 약 2.0 내지 약 3.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 2.0 내지 약 2.5 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 2.0 몰 당량으로 존재함 - ; 유기 용매, 예를 들어, THF, 헥산, 펜탄, MTBE, 다이옥산 등에서, 바람직하게는 THF에서; 약 0℃ 내지 약 -78℃의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 바람직하게는 약 -40℃의 온도에서 공지 화합물 또는 공지 방법에 의해 제조된 화합물인 화학식 (VI-S)의 화합물 - 여기서, 화학식 (VI-S)의 화합물은 바람직하게는 약 1.0 내지 약 2.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 1.0 내지 약 1.25 몰 당량 범위의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 1.2 몰 당량으로 존재함 - 과 반응하여 화학식 (VII-S)의 상응하는 화합물을 생성한다.



- [0288] 바람직하게는, 알킬 리튬은 화학식 (V-S)의 화합물과 화학식 (VI-S)의 화합물의 혼합물에 첨가된다.
- [0289] 당업자는 화학식 (V-S)의 화합물이 (상기한 바와 같이) 대안적으로 화학식 (VI-S)의 화합물과 반응할 수 있음을 인식할 것이며, 여기서 트라이메틸실릴(TMS) 치환기는 하나 이상의 적절히 선택된 다른 실릴기, 예를 들어, 트라이에틸실릴, 페닐다이메틸실릴 등으로 치환된다.
- [0290] 화학식 (VII-S)의 화합물은 적절히 선택된 트라이알킬실란, 예를 들어,  $\text{Et}_3\text{SiH}$  등의 존재 하에서 유기 용매, 예를 들어, DCM, DCE, 아세토니트릴, 톨루엔, 등에서, 또는 상기 유기 용매의 혼합물에서, 바람직하게는 DCM에서; 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약  $-40^\circ\text{C}$ 의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 더욱 바람직하게는 약  $-30^\circ\text{C}$ 의 온도에서  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 와 반응하여 화학식 (VIII-S)의 상응하는 화합물을 생성하며, 여기서,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ 는 바람직하게는 약 2.0 내지 약 10.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는, 약 2.0 내지 약 6.0 몰 당량, 가장 바람직하게는 약 3.0 몰 당량의 양으로 존재하며; 트라이알킬실란은 바람직하게는 약 2.0 내지 약 10.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는, 약 2.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 3.0 몰 당량으로 존재하며; 바람직하게는,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  대 트라이알킬실란의 비는 약 1:1이다.
- [0291] 화학식 (VIII-S)의 화합물은 유기 염기, 예를 들어, N-메틸모르폴린 (NMM), TEA, 피리딘 등, 바람직하게는 NMM의 존재 하에서 (여기서, 유기 염기는 바람직하게는 약 3.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 5.0 몰 당량으로 존재함); 선택적으로 촉매, 예를 들어, DMAP 등의 존재 하에서; 바람직하게는 촉매량의 DMAP의 존재 하에서; 순수하게 또는 유기 용매, 예를 들어, THF, 아세토니트릴 등, 바람직하게는, THF에서; 바람직하게는, 약  $-10^\circ\text{C}$  내지 약 실온의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 온도에서, 바람직하게는 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약 실온 범위의 온도에서 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드, 바람직하게는 공지 화합물인 아세트산 무수물과 반응하여 상응하는 화학식 (IX-S)의 화합물을 생성하며, 여기서 아세트산 무수물은 바람직하게는 약 4.0 내지 약 6.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 더욱 바람직하게는 약 4.5 내지 약 5.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 양, 가장 바람직하게는 약 5.0 몰 당량으로 존재한다.
- [0292] 화학식 (IX-S)의 화합물은 바람직하게는 용매 중에 슬러리화되거나 용해되며, 더욱 바람직하게는 슬러리화되며; 이어서 여과되며, 바람직하게는 승온에서 여과되어, 불순물 및/또는 부산물이 제거된다. 바람직하게는, 메탄올, 에탄올 등, 바람직하게는 메탄올과 같은 유기 용매에서 화학식 (IX-S)의 화합물의 혼합물이 슬러리화되거나 용해되며, 바람직하게는 슬러리화되며, 이어서 여과되며, 바람직하게는 승온에서 여과되어, 불순물 및/또는 부산물이 제거된다.
- [0293] 화학식 (IX-S)의 화합물은 공지 방법에 따라 탈보호된다. 예를 들어, 화학식 (IX-S)의 화합물은 바람직하게는 약 실온에서 물, THF 및 메탄올의 혼합물에서 적절히 선택된 염기, 예를 들어,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$  등, 바람직하게는  $\text{LiOH}$ 와 반응하여 상응하는 화학식 (I-S)의 화합물을 생성하며, 여기서, 염기는 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1.0 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 더욱 바람직하게는 약 0.25 내지 약 0.5 몰 당량의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 가장 바람직하게는 약 0.5 몰 당량의 양 (예를 들어, 촉매량)으로 존재하며, 물: THF : 메탄올의 비는 바람직하게는 약 1:2:3이다.
- [0294] 화학식 (I-S)의 화합물은 바람직하게는 재결정화된다. 일 실시 형태에서, 화학식 (I-S)의 화합물은 하기 공정에 따라 재결정화된다:
- [0295] 단계 A: 화학식 (I-S)의 화합물을 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올 등, 바람직하게는 에틸 아세테이트에 용해시키며; 이어서 선택적으로 여과하며;
- [0296] 단계 B: 단계 A의 혼합물을 약  $25^\circ\text{C}$  내지 약  $45^\circ\text{C}$  범위의 온도로, 바람직하게는 약  $30^\circ\text{C}$  내지 약  $35^\circ\text{C}$  범위의 온도로 가열하며; 이어서 선택적으로 여과하며;
- [0297] 단계 C: 단계 B에서 제조된 혼합물에 바람직하게는 약 1.0 내지 약 2.0 몰 당량, 더욱 바람직하게는 약 1.5 몰 당량의 물을 첨가하며;
- [0298] 단계 D: 단계 C에서 제조된 혼합물에, 바람직하게는 에틸 아세테이트 : 헵탄의 부피: 부피 최종 비가 약 1:1 내지 약 1.5:1, 더욱 바람직하게는 약 1.2:1의 범위이도록 하는 양으로 헵탄을 천천히 첨가하여(침전을 시작하기 위하여 - 즉, 헵탄은 반응매로 작용함);

[0299] 화학식 (I-S)의 화합물의 침전물을 생성하며; 이 침전물은 바람직하게는 여과에 의해 단리한 후 공지 방법에 따라 건조시킨다.

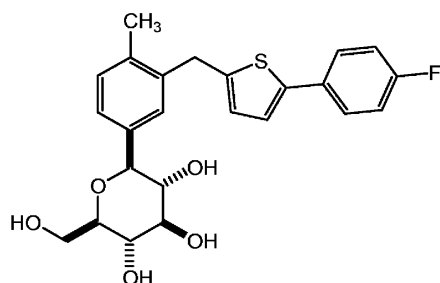
[0300] 바람직하게는, 화학식 (I-S)의 화합물의 재결정화에서, 헵탄의 첨가 후, 생성된 혼합물에 화학식 (I-S)의 화합물의 원하는 다형체를 접종한다.

[0301] 본 발명은 추가로 화학식 (I-S)의 화합물의 신규한 결정형에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 화학식 (I-K)의 화합물의 신규한 결정형에 관한 것이다.

[0302] 당업자는 결정형을 특성화하는 몇몇 방법이 존재하며, 본 발명은 본 발명의 화합물을 특성화하는 데 사용되는 선택된 방법 또는 기계류에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않음을 인식할 것이다. 예를 들어, 분말 X-선 회절 패턴과 관련하여, 실험 패턴에서 회절 피크 강도는 당업계에 알려진 바와 같이, 주로 준비된 샘플에서 바람직한 배향(결정의 비-랜덤 배향)으로 인하여 변할 수 있다. 따라서, 본 발명의 범주는 당업자가 이해하는 특성화의 가변성의 관점에서 고려되어야 한다.

[0303] 본 발명은 추가로 본 명세서에서 개시된 분말 X-선 회절 패턴 피크를 특징으로 하는 하기 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형에 관한 것이다:

[0304] [화학식 I-S]



[0305]

[0306] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 명세서에서 개시된 재결정화 방법에 따라 제조된 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형에 관한 것이다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 하기의 재결정화 방법에 따라 제조된 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형에 관한 것이다:

[0307] 단계 A: 화학식 (I-S)의 화합물을 에틸 아세테이트에 용해시켜 혼합물 A를 생성하고; 이어서 선택적으로 혼합물 A를 여과하며;

[0308] 단계 B: 혼합물 A를 약 30℃ 내지 약 35℃ 범위의 온도로 가열하여 혼합물 B를 생성한 후; 선택적으로 혼합물 B를 여과하며;

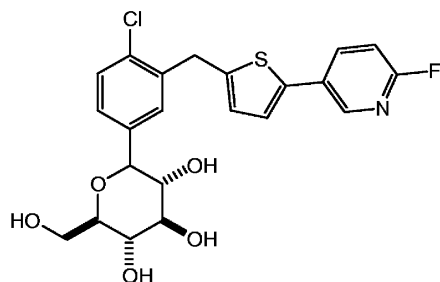
[0309] 단계 C: 약 1.5 몰 당량의 물을 혼합물 B에 첨가하여 혼합물 C를 생성하며;

[0310] 단계 D: 혼합물 C에 헵탄을 천천히 첨가하여 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형을 생성하며;

[0311] 단계 E: 여과 및 건조에 의해 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형을 단리한다.

[0312] 본 발명은 추가로 하기 화학식 (I-K)의 화합물의 신규한 결정형에 관한 것이다:

[0313] [화학식 I-K]



[0314]

- [0315] X-선 분말 회절 스펙트럼을, 도 2에 나타난 바와 같이, 일본 도쿄 소재의 리가쿠의 린트-얼티마3, 분말 X-선 회절계를 이용하여,  $\text{CuK}_\alpha$  방사선과 하기 설정치를 이용하여, 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 대표적 샘플에 대해 측정하였다: (a) 스캐닝 속도: 1.00 도/분; (b) 표적:  $\text{CuK}_\alpha$ ; (c) 전압: 40 kV; (d) 전류: 40 mA; (e) 스캔 범위: 3 내지 40.0 도; 및 (f) 샘플링 폭: 0.0200 도.
- [0316] X-선 분말 회절 패턴을, 도 3에 나타난 바와 같이, 필립스 엑스퍼트 프로 MPD 분말 X-선 회절계를 이용하여,  $\text{CuK}_\alpha$  방사선과 하기 설정치를 이용하여, 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 대표적 샘플에 대해 추가로 측정하였다: (a) 스캐닝 속도: 0.207 도/분; (b) 표적:  $\text{CuK}_\alpha$ ; (c) 전압: 45 kV; (d) 전류: 40 mA; (e) 검출기: 엑스'셀러레이터; (f) 스캔 범위: 3 내지 35 도; 및 (g) 단계 크기: 0.0165 도; 및 (h) 단계 당 시간: 10.16 sec.
- [0317] 적외선 스펙트럼을, 도 4에 나타난 바와 같이 광유 중의, 그리고 또한 도 5에 나타난 바와 같이 K-Br 펠렛 중의, 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 대표적인 샘플에 대해 측정하였다. 하기의 도 4 및 도 5에 나타난 바와 같이 화합물 (I-K)의 결정형의 적외선 스펙트럼에서, 세로 좌표는 % 단위의 투과율이며 가로 좌표는  $\text{cm}^{-1}$  단위의 파장수이다.
- [0318] 광유 중의 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 푸리에 변환 적외선 (Fourier Transform Infra-red, FT-IR) 스펙트럼이  $4\text{cm}^{-1}$ 의 해상도로 기록되었다. 도 4에 나타난 IR 스펙트럼은 4번 스캔의 합을 나타낸다. IR 스펙트럼은 화합물 (I-K)에 존재하는 작용기와 일치되게, 1492, 1463, 1377, 1268, 1065 및  $1023\text{ cm}^{-1}$ 에서 주된 특징적인 흡수 밴드를 보여준다.
- [0319] KBr 펠렛 중의 화합물 (I-K)의 결정형의 푸리에 변환 IR 스펙트럼은  $4\text{cm}^{-1}$ 의 해상도로 기록되었다. 도 5에 나타난 IR 스펙트럼은 64번 스캔의 합을 나타낸다. IR 스펙트럼은 3431, 3321, 1493, 1269, 1065 및  $1024\text{ cm}^{-1}$ 에서 주된 특징적인 흡수 밴드를 보여준다.
- [0320] 열중량 분석을 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 대표적 샘플에서 완료하였다. 실시된 열중량 분석의 방법은 하기와 같았다: 7.35 mg의 화합물 (I-K)의 결정형을 칭량하여 TG-8120(일본 리가쿠)을 위한 알루미늄 셀 홀더로 옮겼다. 이어서 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 열중량 (TG) 열 곡선을  $5^\circ\text{C}$  /분의 열 속도로 결정하였으며, 이때 전형적인 측정 범위는 주위 온도 내지  $200^\circ\text{C}$ 였다. 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형은 열중량 분석에서 수화물 또는 용매화물 형태로 존재하는 것으로 관찰되지 않았다.
- [0321] 본 발명은 추가로 화합물 (I-K)의 결정형의 제조 방법에 관한 것이며 이 방법은 화학식 (I-K)의 화합물의 용액을 형성하는 단계 및 이 용액으로부터 결정형을 침전시키는 단계를 포함한다. 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형은 적절한 용매 중의 화학식 (I-K)의 화합물의 용액으로부터 얻을 수 있다. 때때로 일부 불순물은 결정화 억제제로 작용할 수 있으며, 그러한 불순물은 당업자가 쉽게 인식하는 바와 같이, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피와 같은 종래 방식을 이용하여 제거할 필요가 있다. 그러나, 화학식 (I-K)의 화합물의 결정은 일부 불순물을 함유한 화학식 (I-K)의 화합물로부터 얻을 수 있다.
- [0322] 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형은 적절히 선택된 용매 중의 화학식 (I-K)의 화합물의 용액으로부터 제조될 수 있다. 적합한 용매의 예는 케톤(예를 들어, 아세톤, 2-부타논), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, i-프로판올), 및 이들 용매의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 용매는 에스테르, 예를 들어, 에틸 아세테이트를 포함한다. 일부 경우에, 반응매가 화학식 (I-K)의 화합물의 용액에 첨가될 수 있다. 반응매의 예는 알칸(예를 들어, 헥산, 헵탄), 방향족 탄화수소(예를 들어, 벤젠, 톨루엔), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 다이메틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르) 및 이들 용매의 혼합물을 포함한다.
- [0323] 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형의 제조에 바람직한 방법은 가온된 적절한 용매(예를 들어, 에스테르)에 화학식 (I-K)의 조 화합물 또는 무정형 화합물(예를 들어, 국제특허 공개 W02005/012326호에 개시된 절차에 따라 제조됨)을 용해시키고, 이어서 필요할 경우 반응매를 생성된 용액에 첨가한 후 생성된 용액을 냉각하고 여과하는 것을 포함한다. 화합물 (I-K)의 결정이 형성되는 정확한 조건은 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0324] 당업자는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형이 결정형이 I-K의 화합물의 상응하는 무정형 형태보다 단리하기 쉬우며 추가로 냉각 후 결정화 매질로부터 여과되고 세척되고 건조될 수 있음을 인식할 것이다.

- [0325] 본 발명은 추가로 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 또는 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0326] 본 발명의 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형과 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형은 추가로 나트륨-의존성 글루코스 운반체 (SGLT<sub>2</sub>)의 억제제로서 유용하며, 우수한 혈당 강하 효과를 나타낸다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형 및 화학식 (I-K)의 화합물의 결정형은 진성 당뇨병(제1형 및 제2형 진성 당뇨병 등), 당뇨병 합병증(예를 들어, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신경장애, 당뇨병성 신장병증), 식후 고혈당증, 창상 치유 지연, 인슐린 내성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산의 혈중 수준 상승, 글리세롤의 혈중 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고트라이글리세라이드혈증, X 증후군, 아테롬성 동맥 경화증, 또는 고혈압의 진행 또는 개시를 치료, 방지 또는 지연하는 데 있어서 유용하다.
- [0327] 본 발명은 추가로 본 명세서에서 개시된 어느 한 방법에 따라 제조된 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한 약학 조성물을 포함한다. 활성 성분으로서 본 명세서에 개시된 본 발명의 화합물 하나 이상을 함유한 약학 조성물은 화합물 또는 화합물들을 종래의 약학적 배합 기술에 따라 약학적 담체와 친밀하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 담체는 원하는 투여 경로(예를 들어, 경구, 비경구)에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체와 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 방부제, 안정화제, 착색제 등을 포함하며; 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 고체 경구 제제는 또한 당과 같은 물질로 코팅되거나 장용 코팅되어 주요 흡수 부위를 조절할 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 보통 살균수로 이루어질 것이며 다른 성분이 첨가되어 용해도 또는 보존성을 증가시킬 수 있다. 주사가능한 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조할 수 있다.
- [0328] 본 발명의 약학 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서의 하나 이상의 본 발명의 화합물은 통상적인 약학적 배합 기술에 따라 약학적 담체와 친밀하게 혼합되며, 여기서 담체는 예를 들어, 경구 또는 비경구 투여, 예를 들어, 근육내 투여를 위해 요구되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태의 조성물의 제조에서, 임의의 일반적인 약학적 매질을 이용할 수 있다. 따라서, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체와 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 방부제, 착색제 등을 포함하며; 분말, 캡슐, 캡슐릿(caplet), 펠렛 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 정제 및 캡슐은 그들의 투여 용이성 때문에 가장 유익한 경구 투여 단위 형태를 나타내며, 이 경우에 약학적 고체 담체가 명백히 이용된다. 원할 경우, 정제는 표준 기술에 의해 당 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 비경구의 경우, 담체는 보통 다른 성분들을 통해, 예를 들어, 용해도를 돕는 것과 같은 목적으로 또는 보존을 위하여 살균수를 포함할 것이다. 주사가능한 현탁액 또한 제조될 수 있으며, 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 본 명세서에서 약학 조성물은 투여 단위, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사, 티스푼양 등 마다, 상기에 개시한 효과적인 용량을 전달하는 데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다. 본 명세서에서 약학 조성물은 단위 투여량 단위, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 주사, 좌약, 티스푼양 등 마다, 약 0.01-1000 mg 또는 그 안의 임의의 범위를 함유할 수 있으며, 약 0.01-300 mg/kg/일, 또는 그 안의 임의의 범위, 바람직하게는 약 0.1-50 mg/kg/일, 또는 그 안의 임의의 범위의 투여량으로 주어질 수 있다. 그러나, 투여량은 환자가 필요로 하는 것, 치료될 질병의 중증도, 및 이용되는 화합물에 따라 변할 수 있다. 매일 투여 또는 사후의 정기적 투약(post-periodic dosing) 중 어느 하나의 사용이 이용될 수 있다.
- [0329] 바람직하게는 이들 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여를 위하여, 또는 흡입 또는 흡입법에 의한 투여를 위해, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 과립, 살균 비경구용 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 드롭, 앰플, 자동주사 장치 또는 좌약과 같은 단위 투여 형태로 존재한다. 대안적으로, 조성물은 일주일에 한 번 또는 한 달에 한번 투여에 적합한 형태로 제시될 수 있으며; 예를 들어, 테카노이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사를 위한 데포 제제(depot preparation)를 제공하도록 수정될 수 있다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해서는, 주요 활성 성분은 약학적 담체, 예를 들어, 통상적인 타정 성분, 예를 들어, 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 이인산칼슘 또는 겐, 및 다른 약학적 희석제, 예를 들어, 물과 혼합되어, 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 균질한 혼합물을 함유한 고체 예비제형 조성물을 형성한다. 이들 예비제형 조성물을 균질하고 할 경우, 그것은 활성 성분이 균일하게 조성물 전체에 걸쳐 분산되어 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 투여 형태로 쉽게 세분될 수 있게 됨을 의미한다. 이어서 이러한 고체 예비제형 조성물은 본 발명의 활성 성분 0.01 내지 약 1000 mg을 함유한 상기한 유형의 단위 투여 형태로 세분된다. 신규 조성물



의 정제 또는 알약은 코팅되거나 다르게는 배합되어 연장된 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위의 엔벨로프(envelope) 형태이다. 두 성분은 위에서의 봉해를 견디는 역할을 하여 내부 성분이 온전하게 십이지장 내로 통과하거나 또는 방출이 지연되는 것을 가능케 하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 그러한 장용 층 또는 코팅을 위해 사용될 수 있으며, 그러한 물질은 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 그러한 물질을 가진 많은 중합체성 산을 포함한다.

[0330] 본 발명의 신규 조성물을 경구로 또는 주사에 의해 투여하기 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 땅콩유와 같은 식용유 및 엘릭시르 및 유사한 약학적 비히클을 가진 착향된 에멀전을 포함한다. 수성 현탁액에 적합한 분산제 또는 현탁제는 합성 및 천연 검, 예를 들어, 트래거캔스, 아카시아, 알지네이트, 텍스트란, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0331] 본 발명에서 개시된 치료 방법은 또한 본 명세서에서 정의된 화합물 중 임의의 것과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 이용하여 실시할 수 있다. 약학 조성물은 약 0.01 mg 내지 1000 mg, 또는 그 안의 임의의 범위의 화합물; 바람직하게는 약 10 내지 500 mg의 화합물을 함유할 수 있으며, 선택된 투여 방식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 담체는 필요한 불활성 약학적 부형제를 포함하며, 이는 결합제, 현탁제, 윤활제, 착향제, 감미제, 방부제, 염료 및 코팅을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 경구 투여에 적합한 조성물은 알약, 정제, 캡슐, 캡슐(각각이 즉시 방출형, 정시 방출형 및 서방형 제형을 포함함), 과립, 및 분말과 같은 고체 형태, 및 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 살균 용액, 에멀전 및 현탁액을 포함한다.

[0332] 유리하게는, 본 발명의 화합물은 단일한 일일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 일일 투여량은 하루에 2회, 3회 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소적 사용을 통해, 또는 당업자에게 잘 알려진 경피 피부 패치를 통해 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위하여, 투여량 투여는 물론 투여량 요법 전체에 걸쳐 간헐적이기 보다는 연속적일 것이다.

[0333] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분은 경구용의 비독성의 약학적으로 허용가능한 불활성 담체, 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요할 경우, 적합한 결합제; 윤활제, 봉해제 및 착색제 또한 혼합물 내에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트래거캔스 또는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 제한 없이 포함한다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 제한 없이 포함한다.

[0334] 액체 형태는 적절하게 착향된 현탁제 또는 분산제, 예를 들어, 합성 및 천연 검, 예를 들어, 트래거캔스, 아카시아, 메틸-셀룰로오스 등에 있다. 비경구 투여의 경우, 살균 현탁액 및 용액이 요구된다. 일반적으로 적합한 방부제를 함유한 등장성 제제는 정맥내 투여가 필요할 때 이용된다.

[0335] 본 발명의 약학 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서의 본 명세서에서 개시된 임의의 방법에 따라 제조된 화합물은 통상적인 약학적 배합 기술에 따라 약학적 담체와 친밀하게 혼합되며, 여기서 담체는 (예를 들어, 경구 또는 비경구) 투여를 위해 요구되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약학적으로 허용가능한 담체 중 일부에 대한 설명은 미국 약학회(the American Pharmaceutical Association) 및 영국 약학회(the Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 발간된 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients]에서 찾을 수 있다.

[0336] 약학 조성물을 제형화하는 방법은 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al]; 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.]과 같은 많은 간행물에서 설명되었다.

[0337] 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 개시된 질병의 치료가 필요할 때마다 임의의 전술한 조성물로 그리고 당업계에 확립된 투여 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0338] 일일 투여량은 하루 당 성인 당 0.01 내지 1,000 mg의 넓은 범위 또는 그 안의 임의의 범위에 걸쳐 변할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료될 환자에게의 투여량의 증상에 따른 조절을 위하여 바람직하게는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 30.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유한 정제 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 보통 일일 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 체중의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 투여 수준으로, 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위의 투여 수준으로 공급된다. 더욱 바람직하게는, 상기 범위는 일일 당 약 0.01 내지 약 50.0 mg/kg 체중의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 더욱 바람직하게는 일일 당 약 0.01 내지 약 30.0 mg/kg 체중 또는 그 안의 임의의 범위이다. 화합물은 일일 당 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0339] 투여될 최적 투여량은 당업자가 쉽게 결정할 수 있으며, 사용되는 구체적인 화합물, 투여 양식, 제제의 강도, 투여 양식, 및 질환 상태의 진행에 따라 변할 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한 치료될 특정 환자 및 관련된 인자들은 투여량의 조정이 필요해지게 할 것이다.

[0340] 당업자는 적합한 공지의 그리고 일반적으로 용인되는 세포 및/또는 동물 모델을 이용한 생체내 및 시험관내 시험 둘 모두에 의해 주어진 질병을 치료하거나 예방하는 시험 화합물 능력이 예측됨을 인식할 것이다.

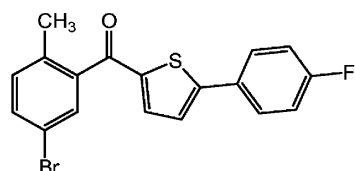
[0341] 당업자는 추가로 건강한 환자 및/또는 주어진 질병을 앓고 있는 환자에서, 첫 임상 적용(first-in-human), 용량 범위 및 효능 시험을 비롯한 사람 임상 시험이 임상 및 의학 분야에서 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 인식할 것이다.

[0342] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 개시되며, 이하에 나오는 특허청구범위에 개시된 발명을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 상기와 같이 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0343] 하기의 실시예에서, 일부 합성 생성물은 잔류물로서 단리된 것으로 열거된다. 당업자는 용어 "잔류물"이 생성물이 단리되는 물리적 상태를 제한하지 않으며 예를 들어, 고체, 오일, 폼, 검, 시럽 등을 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0344] 실시예 1

[0345] (5-브로모-2-메틸-페닐)-[5-(4-플루오로-페닐)-티오펜-2-일]-메탄올



[0346]

[0347] 단계 A:

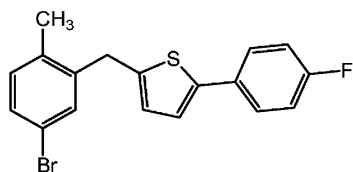
[0348] 250 mL 3-목 둥근 바닥 플라스크를 주위 온도 (20°C)에서 5-브로모-2-메틸벤조산 (22.5 g, 0.10 mol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 및 DMF (0.25 mL)로 충전시켰다. 내부 온도가 25°C 미만으로 유지되도록 옥살릴 클로라이드 (12 mL, 0.13 mol)를 첨가하였다. 격렬한 기체 발생이 관찰되었다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 아르곤 하에서 교반한 후, 감압 하에서 휘발물을 제거하였다. 생성된 잔류물(산 염화물 화합물)을 DCM (50 mL)에 용해시키고 질소 분위기 하에 따로 두었다.

[0349] 단계 B:

[0350] 별도의 500 mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에 AlCl<sub>3</sub> (15.0 g, 0.11 mol) 및 100 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가하였다. 현탁액을 빙조에서 -10°C로 냉각시킨 후 2-(4-플루오로페닐)티오펜 (18.2 g, 0.10 mol)을 첨가하고, 이어서 상기 단계 A에서 제조된 혼합물을 첨가하였다. 30분 후 빙조를 제거하고 생성된 혼합물을 2 내지 3시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 -12°C로 냉각하고 물 (20 mL), 이어서 2N HCl (20 mL) 및 헵탄 (100 mL)을 천천히 첨가하여 급냉시켰다. 침전물이 형성되었다. 생성된 혼합물을 1 내지 2시간 동안 교반한 후 여과하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0351] 실시예 2

[0352] 2-(5-브로모-2-메틸-벤질)-5-(4-플루오로-페닐)-티오펜

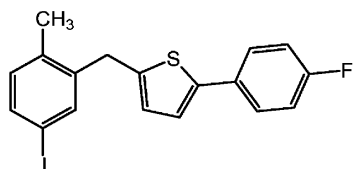


[0353]

[0354] 3.0 L 4-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 1에서와 같이 제조된 화합물(119 g, 0.317 mol), 트라이에틸실란 (148 ml, 0.926 mol), 다이클로로메탄 (700 ml) 및 아세트니트릴 (700 ml)을 충전시켰다. 생성된 혼합물을 교반 하면서 빙조에서 -8℃로 냉각하고, 이어서 붕소 트라이플루오라이드 다이에틸 에테레이트(115 ml, 0.915 mol)를 적가하여 온도가 0℃를 초과하지 않도록 하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 하룻밤 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하고, IPA (1.0 L)로 희석하고, 여과하고 물로 세척하여 고체를 얻었다. IPA로부터 상기 고체의 재결정화에 의해 황색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0355] 실시예 3

[0356] 2-(4-플루오로-페닐)-5-(5-요오도-2-메틸-벤질)-티오펜



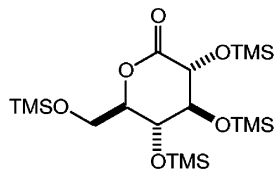
[0357]

[0358] 1.0 L 4-목 반응 플라스크에 상기 실시예 2에서와 같이 제조된 화합물 (100 g, 276.80 mmole), 요오드화나트륨 (82 g, 553.59 mmole) 및 요오드화구리(I) (2.6 g, 13.84 mmole)를 충전시켰다. 생성된 혼합물을 배기시키고 아르곤으로 퍼징한 후, 톨루엔 (261 ml), 다이글라임 (56 ml) 및 N,N'-다이메틸-에탄-1,2-다이아민 (2.7 ml, 27.68 mmole)으로 처리하고 생성된 혼합물을 하룻밤 110℃로 가온하였다. 출발 물질이 소비되었을 때에, 생성된 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 셀라이트(Celite)®를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, NH<sub>4</sub>OH로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 고체를 생성하였다. 상기 고체를 여과하고 헵탄으로부터 재결정화하여 회백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (융점: 107℃).

[0359] (또한 문헌[Klaper, A., Buchwald, S. L., "Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 14844-14814] 참고)

[0360] 실시예 4

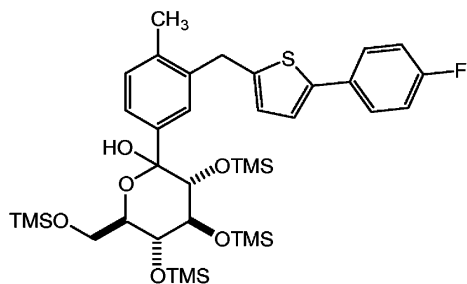
[0361] 2,3,4,6-테트라-O-트라이메틸실릴-β-D-글루코락톤



[0362]

[0363] 5.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 THF (1.55 L) 중 4-메틸모르폴린 (766 ml, 6.96 mol) 및 글루코노락톤 (155.2 g, 0.871 mol) 을 충전시켰다. 냉각된(-10℃) 혼합물에, 온도가 5℃를 초과하지 않도록 하는 속도로 클로로트라이메틸실란 (660 ml, 5.21 mol) 을 첨가하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 5시간 동안 약 35-40℃로 가열한 후, 주위 온도에서 하룻밤 아르곤 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 -10℃로 냉각하고 물 (500-600 ml)을 심한 발열이 관찰되지 않을 때까지 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4.0 L의 물과 2.5 L의 헵탄으로 희석하였다. 층들을 분리시키고 유기상을 수성 제1인산나트륨 (1.5 L), 물 (1.0 L) 및 염수 (1.0 L)로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘에서 건조시킨 후 진공 하에서 농축시켜 연황색 액체로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0364] 실시예 5

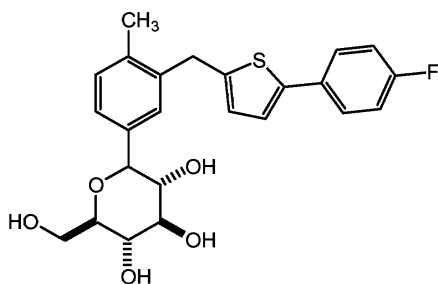


[0365]

[0366] 2.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 3에서와 같이 제조된 화합물 (100 g, 232.68 mmole), 상기 실시예 4에서와 같이 제조된 화합물 (141g, 302.49 mmole) 및 테트라하이드로푸란 (750 ml)을 충전시켰다. 생성된 혼합물의 약 -40℃로의 냉각시에, 헥산 (489 ml, 489 mmole) 중의 1.0 M (트라이메틸실릴)메틸리튬을 첨가 갈때기를 이용하여 상기 혼합물에 충전시키며, 이때 내부 온도를 약 -40℃ 이하로 유지하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 표준 NaHCO<sub>3</sub> (200ml)로 급냉시키고 실온으로 가온시켰다. 상들을 분리시키고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 진한 오일로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0367] 실시예 6

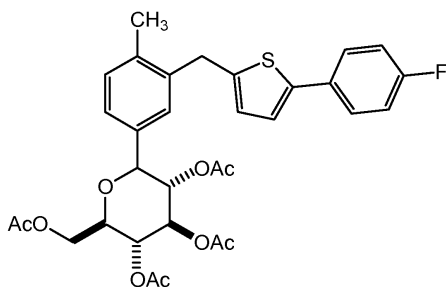
[0368] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-(5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸)벤젠



[0369]

[0370] 2.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 5에서 제조한 화합물 (232 g, 310 mmol) 및 다이클로로에탄 (700 ml)을 충전시켰다. 생성된 황색 용액을 빙조에서 교반하면서 -30℃로 냉각시켰다. 트라이에틸실란 (132 ml, 826 mmol)을 첨가한 후 붓소 트라이플루오라이드 다이에틸 에테레이트 (95.0 ml, 756 mmol)를 천천히 첨가 (1.75시간)하여 온도가 -20℃를 초과하지 않도록 하였다. 첨가를 완료한지 약 30분 후에 빙조를 제거하고 생성된 황색 혼합물을 아르곤 하에서 주위 온도에서 1.0 내지 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 완결시에 생성된 혼합물을 냉수 (800 ml)에 부었다. 에틸 아세테이트 (300 ml)를 첨가하고 층들을 분리시켰다. 유기층을 포화 중탄산염 용액으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고 농축하여 녹색 폼으로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0371] 실시예 7



[0372]

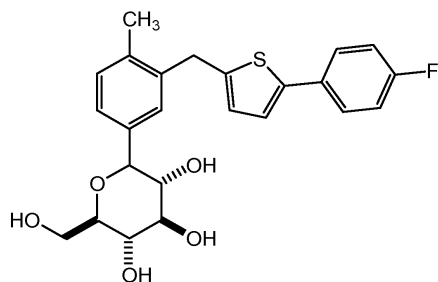
[0373] 2.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 6에서와 같이 제조된 화합물(119 g, 0.25 mol), 4-메틸모르폴린 (145 ml, 1.30 mol), DMAP (3.25 g, 0.026 mol) 및 1.0 L의 THF를 충전시켰다. 생성된 연녹색 혼합물을 교반하면서 빙조에서 -10℃로 냉각하고, 이어서 아세트산 무수물(125 ml, 1.30 mol)을 적가하여 온도가 0℃를 초과하지



않도록 하였다. 첨가를 완료한지 15분 후 빙조를 제거하였다. 생성된 혼합물을 1.0시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 감압 하에서 30-35℃에서 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 생성된 혼합물을 10% 인산 (약 300 ml)으로 희석한 결과, 크림색 침전물이 형성되었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (600-800 ml), THF (200-300 ml) 및 톨루엔 (200-300 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 완전한 용액이 얻어지면, 층들을 분리시키고 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액과 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고 농축하여 진한 잔류물을 생성하였다. 메탄올을 잔류물에 첨가하여 희백색 고체가 용액으로부터 침전되도록 하였다. 슬러리를 30분 동안 교반한 후, 여과하여 희백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다.

#### [0374] 실시예 8

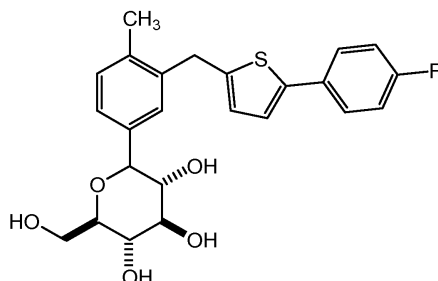
#### [0375] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-(5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸)벤젠



플라스크를 THF (820 ml)와 MeOH (1.23 L) 중의 상기 실시예 7에서와 같이 제조된 화합물(185 g, 302 mmol)로 충전시켰다. 교반된 현탁액에 물(410 ml) 중 수산화리튬 일수화물 (6.33 g, 147 mmol)의 용액을 첨가하였다. 주위 온도에서 하룻밤 교반 후, 휘발물을 제거하고 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (500-600 ml)로 희석하였다. 층들을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (250 ml)로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 취성 폼으로서 표제 화합물을 생성하였다.

#### [0378] 실시예 9

#### [0379] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-(5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸)벤젠의 결정화



1.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 8에서와 같이 제조한 화합물 (96.9 g, 217 mmol), 물 (6.0 ml, 333 mmol) 및 에틸 아세테이트 (275 ml)를 충전시켰다. 생성된 용액을 교반하면서 아르곤 하에서 35℃로 가열하였다. 용액이 탁해질 때까지 헵탄을 적가하고(155 ml 헵탄), 이어서 종자 결정 14.2 g을 첨가하였다. 35℃에서 1.5 내지 2.0시간 동안 교반한 후, 추가의 헵탄 (30 ml, 총 185 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 이상 동안 교반 후 여과하였다. 필터 케이크를 약 56% 에틸 아세테이트/헵탄 (50 ml)으로 세척하고 건조하여 솜털같은(fluffy) 희백색 결정 고체로서 표제 화합물을 생성하였다.

상기 실시예 1 내지 실시예 9에 개시된 절차를 다회 실행하여 다수의 배치의 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-(5-(4-플루오로페닐)-2-티에닐메틸)벤젠, 화학식 (I-S)의 화합물을 생성하였다. (실시예 1 내지 실시예 9의 절차에 따라 제조된) 화학식 (I-S)의 화합물의 대표적 샘플에 대해 측정된 용점, 질량 스펙트럼 및 <sup>1</sup>HNMR 스펙트럼은 하기와 같다:

[0383] 용점: 106-107℃;

[0384] 질량 스펙트럼: m/z (LCMS API-ES) 467 (M<sup>+</sup>Na);

[0385]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.71 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz), 3.90 (d, 1H,  $J$  = 11.9 Hz), 4.13 (d, 1H,  $J$  = 9.3 Hz), 4.17 (s, 2H), 4.9 (s, 4H), 6.70 (d, 1H,  $J$  = 3.7 Hz), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.18 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.26 (d, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H).

[0386] 상기 실시예 9에 개시된 바와 같이 단리한 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형의 대표적 샘플을,  $\text{CuK}\alpha$  방사선 30 mA, 40kV;  $1/12^\circ$  발산 슬릿, 0.2 수광 슬릿;  $0.016^\circ$   $2\theta$ /초의 스캔 속도에서 4 내지  $35^\circ$ 의  $2\theta$ 의 스캐닝을 이용하여 회절계를 사용하여; 그리고 알루미늄 샘플 홀더를 이용하여 그것의 X-선 분말 회절에 관하여(그 대표적 인 예가 도 1에 나타남) 특성화하였다.

[0387] 화학식 (I-S)의 화합물의 결정형은 하기 표 1에 열거된 바와 같이, 그의 분말 XRD 피크에 의해 (바람직하게는, 약 10% 보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해, 더욱 바람직하게는, 약 25%보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해, 더욱 바람직하게는 약 35%보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해, 더욱 바람직하게는 약 50%보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해) 특성화될 수 있다.

표 1

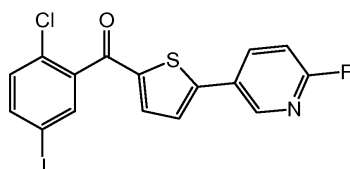
화학식 I-S의 화합물의 결정 형태의 분말 XRD 피크

위치 ( $2^\circ$ 세타)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.9	22.8	86.7
8.0	11.1	22.1
9.7	9.2	10.5
10.9	8.1	33.3
13.0	6.8	16.2
13.9	6.4	18.4
15.5	5.7	100
15.6	5.7	64.5
15.9	5.6	16.8
16.2	5.5	14.2
17.3	5.1	44.0
18.3	4.9	18.6
18.7	4.7	38.5
18.8	4.7	56.6
19.1	4.6	21.1
19.4	4.6	21.3
20.3	4.4	44.2
20.9	4.3	19.4
21.1	4.2	12.3
21.8	4.1	10.2
22.5	3.9	13.4
22.7	3.9	32.3
23.2	3.8	11.4
23.4	3.8	27.0
25.1	3.6	19.8
25.7	3.5	12.2
26.3	3.4	11.3
26.8	3.3	25.6
27.3	3.3	13.6

[0388]

[0389] 실시예 10

[0390] (2-클로로-5-요오도-페닐)-[5-(6-플루오로-피리딘-3-일)-티오펜-2-일]-메탄올



[0391]

[0392] 단계 A:

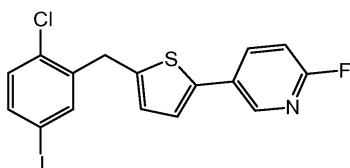
[0393] 5.0 L 4-목 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로-5-요오도벤조산 (470.8 g, 1.66 mol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 L) 및 DMF (5.0 mL, 0.03 mol)를 주위 온도 ( $20^\circ\text{C}$ )에서 충전하였다. 내부 온도가  $25^\circ\text{C}$  미만으로 유지되도록 옥살릴 클로라이드 (170 mL, 1.94 mol)를 첨가하였다. 상기 첨가는 약간 발열성이었으며; 격렬한 기체 발생이 일어났다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 아르곤 하에서 교반한 후, 감압 하에서 휘발물을 제거하였다. 생성된 잔류물 (산 염화물 화합물)을 다이클로로메탄 (500 mL)으로 희석시키고 질소 분위기 하에 따로 두었다.

[0394] 단계 B:

[0395] 별도의 5.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에  $\text{AlCl}_3$  (487.0 g, 3.65 mol) 및 1.5 L의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 첨가하였다. 냉각된 ( $-12^\circ\text{C}$ ) 혼합물에 2-플루오로-5-(2-티에닐)피리딘 (299.0 g, 1.66 mol)을 첨가한 후 상기 단계 A에서와 같이 제조한 혼합물을 첨가하였다. 20분 후 빙조를 제거하고 반응 혼합물을 2 내지 3시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응의 완결시에 생성된 혼합물을  $-12^\circ\text{C}$ 로 냉각하고 물 (400-500 ml), 이어서 2N HCl (100 ml) 과 헵탄 (100 ml)을 천천히 첨가하여 급냉시켰다. 반응물 온도는 물 급냉 동안  $32^\circ\text{C}$ 를 초과하지 않도록 하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하여, 침전물을 형성시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 고체를 생성하였다. 상기 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 금색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0396] 실시예 11

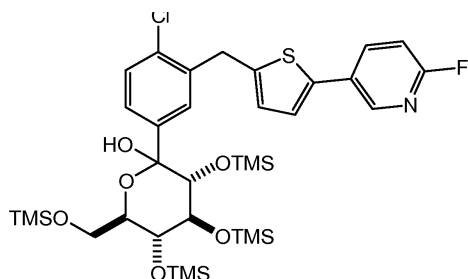
[0397] 5-[5-(2-클로로-5-요오도-벤질)-티오펜-2-일]-2-플루오로-피리딘



[0398]

[0399] 5.0L 4-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 10에서와 같이 제조된 화합물(350 g, 0.787 mol), 트라이에틸실란 (650 ml, 4.07 mol) 및 아세토니트릴 (1.75 L)을 충전시켰다. 생성된 혼합물을  $30^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 이어서 붕소 트라이플루오라이드 다이에틸 에테레이트(500 ml, 3.98 mol)를 적가하여 온도가  $58^\circ\text{C}$ 를 초과하지 않도록 하였다. 교반을 주위 온도에서 계속하였다. 완료시에, 생성된 혼합물을 냉각된 ( $5^\circ\text{C}$ ) 중탄산나트륨 수용액 (2.0 L 물 중 400 g)에 첨가하였다. 상기 수성 혼합물을 한 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후 에틸 아세테이트 (500 ml)로 희석하였다. 층들을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 400 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축하여 연갈색 고체를 생성하였다. 고체를 고온 톨루엔 (약 1.5-1.75 L)에 용해시키고, 실리카겔 (250 g)로 처리하고, 헵탄 (1.0 L)으로 희석하고, 30 내지 40분 동안 교반한 후 고온 여과하였다. 부피를 감소시키고 추가의 헵탄을 첨가하였다. 실온으로 냉각시에 용액으로부터 고체가 침전되었다. 생성된 혼합물을 여과하여 황색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0400] 실시예 12

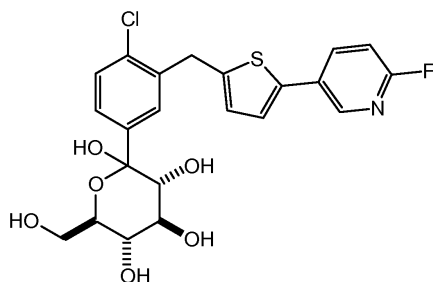


[0401]

[0402] 1L 삼각 플라스크(Erlenmeyer flask)에 상기 실시예 11에서와 같이 제조된 화합물 (94.4 g, 219.70mmole), 상기 실시예 4에서와 같이 제조된 화합물(102 g, 219.70 mmole) 및 테트라하이드로푸란 (585 ml)을 충전시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트® 및 분자체, 4AE (10 g)로 패키징된 소결된 유리 깔때기를 통해, 오버헤드 교반기, 질소 유출구, 열전쌍 및 진공 어댑터를 갖춘 첨가 깔때기를 구비한 2.0 L 3-목 둥근 바닥 플라스크 내로 여과시켰다. 이어서 생성된 혼합물을 드라이아이스/아세톤 조를 통해  $-70^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 첨가 깔때기를 헥산 (450ml; 450 mmole) 중의 1.0 M (트라이메틸실릴)메틸리튬으로 충전하였으며, 이때 내부 온도를 약  $-60^\circ\text{C}$  미만에서 유지하였다. 첨가 완료 후, 생성된 혼합물을  $-30^\circ\text{C}$ 로 가온한 후, 2 L 분별 깔때기 내의  $\text{NaHCO}_3$  (400ml, 50% 포화)의 교반 혼합물 내로 급냉시키고, 헵탄 (200ml)으로 희석하고 상 분리시켰다. 유기상을 물 (20ml), 염수 (50ml)로 세척하고 이어서 상 분리하고 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축하여 진한 오일로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0403]

실시예 13



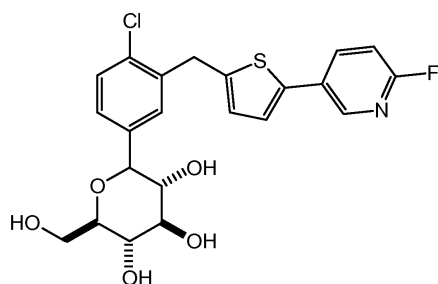
[0404]

[0405]

냉 조, 첨가 깔때기, 온도 센서, 질소 유출구 및 오버헤드 교반기를 구비한 2L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 11에서와 같이 제조된 생성물(100 g, 232.73 mmole) 및 상기 실시예 4에서와 같이 제조된 화합물 (130.4 g, 325.8 mmole)을 충전시키고, 이어서 THF (660 ml)를 첨가하였다. 이어서 생성된 혼합물을 아세톤 중의 드라이아이스 조를 통해  $-70^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 첨가 깔때기에 트라이메틸실릴메틸 리튬 (210 ml; 413.70 mmole)을 충전시켰으며, 이것은 내부 온도를 약  $-70^{\circ}\text{C}$  미만으로 유지하기 위하여 천천히 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 추가로 20분 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 첨가 깔때기를 통해 2M HCl (250 ml; 500.00 mmole)을 첨가함으로써 섞었다. 이어서 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 후, 분별 깔때기로 옮기고 에틸 아세테이트 (2 x 200ml)로 추출하였다. 유기상을 분리하고 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 생성된 혼합물을 여과하고 농축하여 진한 오일로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0406]

실시예 14



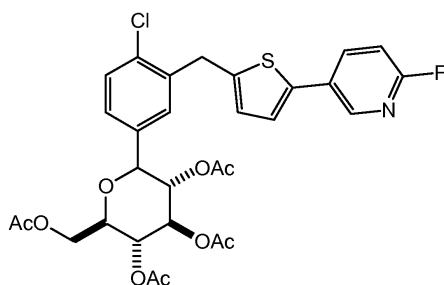
[0407]

[0408]

3.0L 4-목 둥근 바닥 플라스크에 상기 실시예 13에서와 같이 제조된 화합물(112 g, 0.23 mol) 및 아세트니트릴 (1.0 L)을 충전시켰다. 생성된 혼합물을 빙조에서 교반하면서  $-20^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 트라이에틸실란 (185 ml, 1.16 mol)을 첨가한 후, 붕소 트라이플루오라이드 다이에틸 에테레이트 (150 ml, 1.20 mol)를 천천히 첨가하여 온도를  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 유지하였다. 첨가 완료 후, 생성된 진한 오렌지색 혼합물을 천천히  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온하였다. 완료시에 중탄산나트륨 수용액(500 ml 증류수 중 200 g)을 생성된 혼합물에 첨가하고 층들을 분리하였다. 유기층을 농축하여 대부분의 아세트니트릴을 제거한 후 에틸 아세테이트 (350 ml)로 희석하였다. 수성층을 염화나트륨으로 포화시킨 후 에틸 아세테이트 (350 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 용액(100 ml)으로 세척하고, 황산나트륨 (135 g)에서 건조시키고 농축하여 황색 폼으로서 표제 화합물을 생성하였다.

[0409]

실시예 15



[0410]

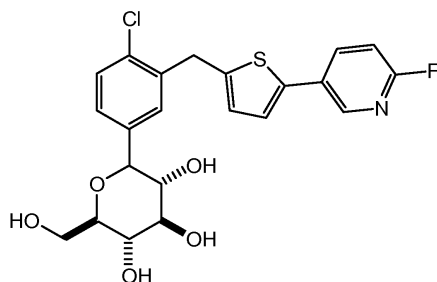
[0411]

500 ml 3-목 둥근 바닥 플라스크에 THF (160 ml) 중의 DMAP (0.60 g, 4.86 mmol), 4-메틸모르폴린 (27.5 ml, 250 mmol) 및 상기 실시예 14에서와 같이 제조된 화합물 (23.56 g, 50.0 mmol)을 충전시켰다. 생성된 황색 혼

합물을 교반하면서 빙조에서 -10℃로 냉각하고, 아세트산 무수물(23.6 ml, 250 mmol)을 적가하여 온도가 0℃를 초과하지 않도록 하였다. 첨가를 완료한지 15분 후 빙조를 제거하였다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 감압 하에서 약 30-35℃에서 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100-150 ml)에 용해시키고 1N HCl (100-150 ml)로 희석하였다. 층들을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 각각 100 ml의 물, 포화 중탄산염 용액 및 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고 농축하여 축축한 고체를 생성하였다. 고온 메탄올 (300-425 ml)로부터 고체를 재결정화하여 연황색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다.

#### [0412] 실시예 16

#### [0413] 1-(β-D-글루코피라노실)-4-메틸-3-(5-(6-플루오로-피리드-3-일)-2-티에닐메틸)벤젠



250 ml 1-목 둥근 바닥 플라스크에 메탄올 (50 ml) 및 THF (50 ml) 중의 상기 실시예 15에서와 같이 제조된 화합물(8.52 g, 13.4 mmol)을 충전시켰다. 교반된 현탁액에 3N 수산화나트륨(1.2 ml, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하였다. 층들을 분리시키고 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고 부피가 절반이 되도록 농축하여 고체 침전물을 생성하였다. 표제 화합물을 크림색 고체로서 여과에 의해 분리하였다.

[0416] (상기 실시예에 설명된 절차에 따라 제조된) 화학식 (I-K)의 화합물의 대표적 샘플에 대해 측정된, 용점, 질량 스펙트럼 및 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 하기와 같다:

[0417] 용점: 130-132℃;

[0418] 질량 스펙트럼: *m/z* (LCMS API-ES) 466 (*M*<sup>+</sup>*H*);

[0419] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.05-3.31 (m, 4H), 3.45 (dt, 1H, *J* = 5.3 Hz, *J* = 12.2 Hz), 3.70 (dd, 1H, *J* = 5.3 Hz, *J* = 11.4 Hz), 4.02 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz), 4.28 (d, 2H, *J* = 3.5 Hz), 4.46 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz), 4.89 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 4.99 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.21 (dd, 1H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 8.3 Hz), 7.28 (dd, 1H, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.3 Hz), 7.39-7.48 (m, 3H), 8.17 (ddd, 1H, *J* = 16.2 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.6 Hz), 8.46 (s, 1H)

[0420] 예를 들어, 상기 실시예 16에 개시된 바와 같이 제조된 화학식 (I-K)의 화합물은 하기 표 2에 열거된 바와 같이, 그의 분말 XRD 피크에 의해 (바람직하게는, 약 10% 보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해, 더욱 바람직하게는, 약 25%보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해, 더욱 바람직하게는 약 35%보다 큰 상대 강도를 가진 그의 분말 XRD 피크에 의해, 더욱 바람직하게는 약 50%보다 큰 상대 강도를 가진 그 분말 XRD 피크에 의해) 특성화될 수 있다.

표 2

화합식 I-K의 화합물의 결정 형태의 분말 XRD 피크

위치 (2° 세타)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
10.22	8.65	19
12.88	6.87	18
14.58	6.07	35
16.36	5.41	41
18.36	4.83	43
18.62	4.76	85
18.76	4.73	64
19.20	4.62	88
19.84	4.47	100
20.58	4.31	61
20.76	4.28	92
21.20	4.19	45
21.88	4.06	46
22.74	3.91	31
22.96	3.87	55
23.14	3.84	31
24.44	3.64	56
24.68	3.60	45
25.06	3.55	44
25.58	3.48	23
26.24	3.39	28
27.20	3.28	53
27.66	3.22	19
28.04	3.18	23
28.24	3.16	23
29.48	3.03	40
30.78	2.90	56
31.08	2.88	20
32.22	2.78	34
33.40	2.68	19
33.76	2.65	29
35.36	2.54	25
37.82	2.38	29

[0421]

[0422]

실시예 17

[0423]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠의 결정화

[0424]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠 (폼, 23.1 g; 국제특허 공개 WO 2005/012326호에 개시된 바와 같이 제조됨)을 에틸 아세테이트 (345 ml)에 용해시키고, 거기에 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠의 결정형의 종자를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 환류시킨 후 14시간 동안 50℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 (100 ml)로 세척하고 건조시켜 결정질 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠 (20.34 g)을 무색 결정으로 생성하였다.

[0425]

mp 131-134℃

[0426]

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClFNO<sub>5</sub>S에 대해 계산된 원소 분석치: C, 56.71; H, 4.54; N, 3.01; F, 4.08; Cl, 7.61; S, 6.88; 실측치: C, 56.59; H, 4.55; N, 3.01; F, 4.00; Cl, 7.60; S, 6.94.

[0427]

실시예 18

[0428]

1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠

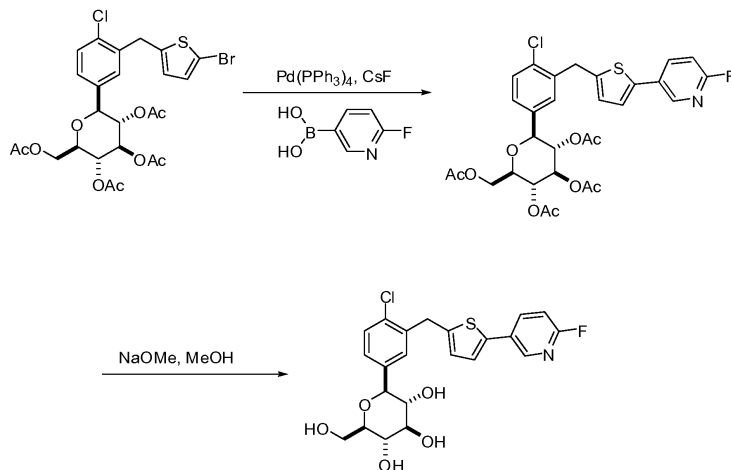
[0429]

메탄올 - 테트라하이드로푸란 (75 ml - 75 ml)의 혼합물 중의 1-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-(5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸)벤젠 (9.64 g; 국제특허 공개 WO 2005/012326호에 개시된 바와 같이 제조됨)의 용액에 메탄올(28%, 0.09 ml) 중의 나트륨 메톡사이드 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 아르곤 분위기 하에서 1.5시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 거기에 염수 (200 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 ml)로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘에서 건조시켰다. 활성탄으로 처리 후, 불용성 물질을 여과 제거하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (60 ml)에 용해시키고, 거기에 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠의 결정 종자를 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 50℃에서 교반하고, 45분 동안 환류시키고, 하룻밤 실온에서 교반하였다. 침전된 결정을 미분화하고, 혼합물을 다시 30분 동안 50℃에서 교반하고, 45분 동안 환류시키고 하룻밤 실온에서 교반시켰다. 침전된 결정을 수집하고, 에틸 아세테이트 (40

ml)로 두 번 세척하고 건조시켜 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠 (5.59 g)의 무색 결정을 생성하였다.

용점: 131-133°C.

실시예 19: 참고예 A



단계 (1): 1-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-(5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸)벤젠의 제조

1,2-다이메톡시에탄 (200 ml) 중의 1-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-(5-브로모-2-티에닐메틸)벤젠 (13.5 g; 국제특허 공개 WO 2005/012326호에 개시된 바와 같이 제조됨), 2-플루오로피리딘-5-보론산 (프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific), 4.63 g), 플루오르화세슘 (19.96 g) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) (2.53 g)의 현탁액을 1.5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 혼합물을 활성탄으로 처리하고 아미노실란-처리된 실리카겔(27 ml) 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 (2 : 1 : 1의 헥산 : 에틸 아세테이트 : 다이클로로메탄)에 의해 정제하고 메탄올로부터 재결정화하여 1-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-(5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸)벤젠 (8.33 g)을 무색 결정으로 생성하였다.

용점: 161-162°C

IR (Nujol) 1736, 1493, 1463, 1379, 1229, 1215  $\text{cm}^{-1}$

APCI-질량 m/Z 634/636 (M+H), 651/653 (M+NH<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.71 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.14-8.18 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H). C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>ClFNO<sub>9</sub>S의 이론치: C, 56.83; H, 4.61; Cl, 5.59; F, 3.0; N, 2.21; S, 5.06. 실측치: C, 56.8; H, 4.47; Cl, 5.6; F, 2.91; N, 2.29; S, 4.93.

단계 (2): 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠의 제조

상기 단계 (1)에서 제조된 화합물 (8.33 g)을 메탄올 (200 ml) - 테트라하이드로퓨란 (100 ml)에 용해시키고, 거기에 나트륨 메톡사이드 (28 % 메탄올 용액, 5방울)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100 : 0 - 88 : 12의 클로로포름 : 메탄올)에 의해 정제하고 아이소프로필 에테르 - 2-프로판올로 미분화하여 1-(β-D-글루코피라노실)-4-클로로-



3-[5-(6-플루오로-3-피리딜)-2-티에닐메틸]벤젠 (4.61 g)을 무색 분말로서 생성하였다.

[0441] APCI-질량 m/Z 466/468 (M+H), 483/485 (M+NH<sub>4</sub>)

[0442] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.07-3.27 (m, 4H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 1H), 4.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.27 (app d, J = 3.1Hz, 2H), 4.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H).

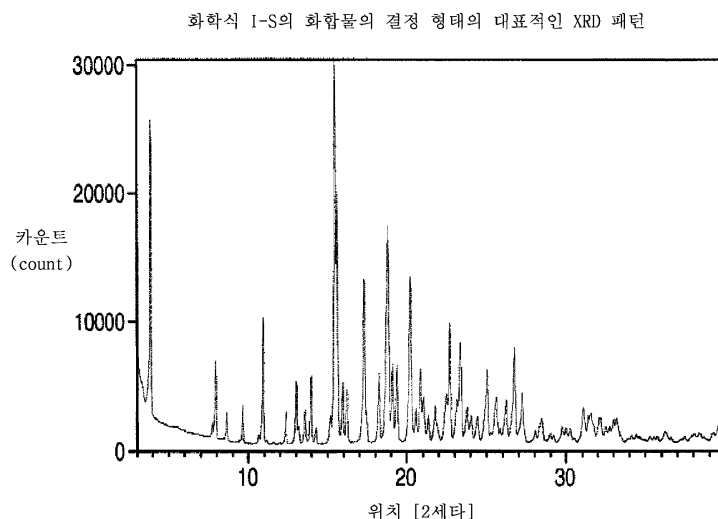
[0443] 실시예 20

[0444] 경구용 조성물의 구체적 실시 형태로서, 실시예 9에서와 같이 제조된 화합물 100 mg을 충분히 미분된 락토스를 이용하여 조제하여 580 내지 590 mg의 총량을 제공하여 크기 0의 경질젤 캡슐을 채웠다.

[0445] 전술한 명세서에서 본 발명의 원리를 교시하며, 이때 실시예는 예시의 목적으로 제공되는 한편, 본 발명의 실시는 하기의 청구의 범위와 그 등가물의 범주 내에 드는 모든 통상의 변형, 수정 및/또는 변경을 포함함이 이해될 것이다.

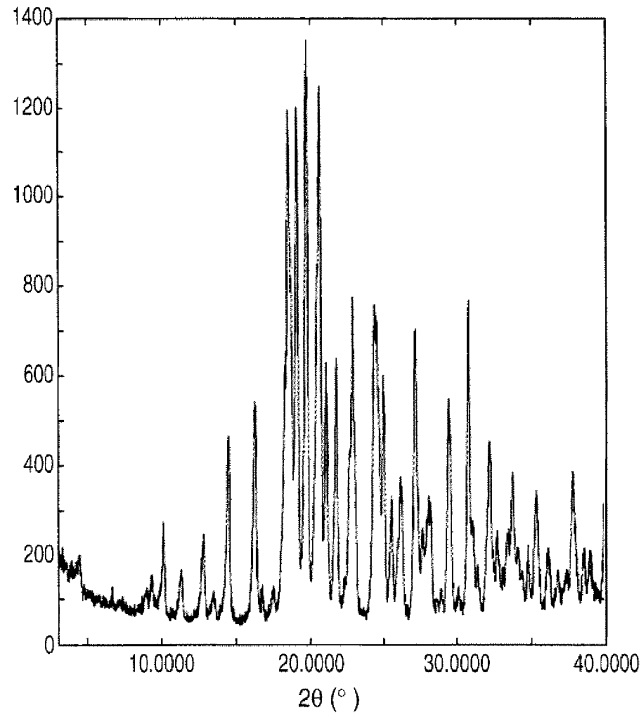
## 도면

### 도면1



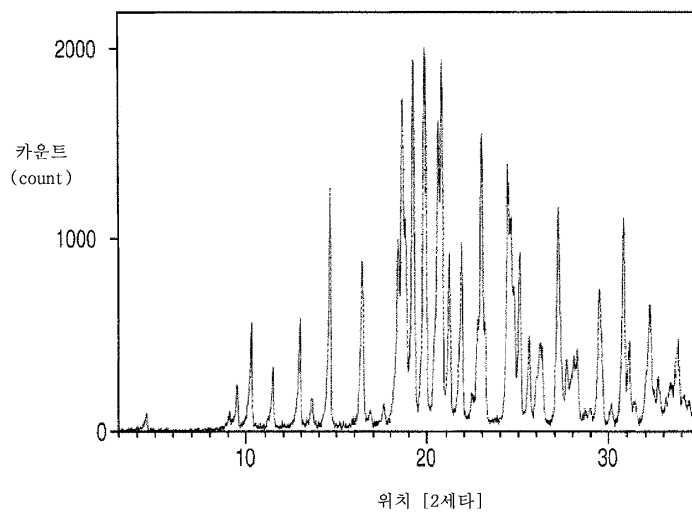
도면2

화학식 I-K의 화합물의 결정 형태의 대표적인 XRD 패턴



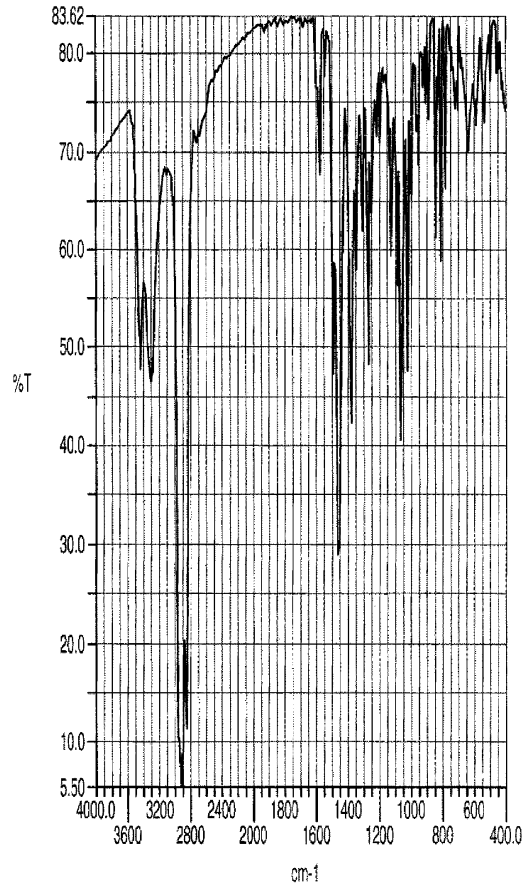
도면3

화학식 I-K의 화합물의 결정 형태의 대표적인 XRD 패턴



도면4

화학식 I-K의 화합물의 결정 형태에 대해 측정된,  
광유에서의 대표적인 적외선 스펙트럼



도면5

화학식 I-K의 화합물의 결정 형태에 대해 측정된,  
광유에서의 대표적인 적외선 스펙트럼

