(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월07일
(11) 등록번호 10-1071389
(24) 등록일자 2011년09월30일

(51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7020496
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년12월15일
심사청구일자 2009년12월15일
(85) 번역문제출일자 2006년09월29일
(65) 공개번호 10-2007-0008620
(43) 공개일자 2007년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/042209
(87) 국제공개번호 WO 2005/095381
국제공개일자 2005년10월13일
(30) 우선권주장
60/553,571 2004년03월15일 미국(US)
60/629,524 2004년11월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US6174941 B1
US6274654 B1
US5925696 A
US6156830 A
전체 청구항 수 : 총 7 항

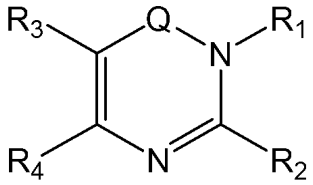
(73) 특허권자
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
펭 준
미국 캘리포니아 92009 칼스배드 코르테 욜란다 3536
괄트니 스티븐 엘.
미국 캘리포니아 92129 샌디에고 도어마우스 로드 12246
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

심사관 : 정현아

(54) 디펩티딜 펩티다제 억제제

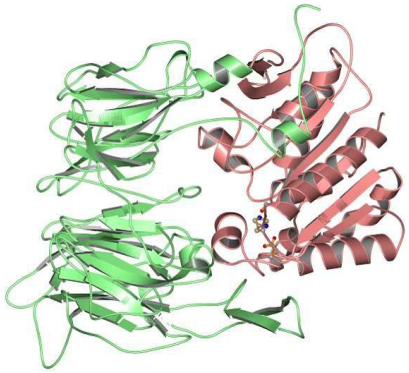
(57) 요 약

다음 화학식을 갖는, DPP-IV 및 기타 S9에 대해 사용가능한 화합물, 약제, 키트 및 방법이 제공된다:



식 중, Q는 CO, CS, SO, SO_2, 또는 $C=NR_9$ 중에서 선택되고; R, R_2, R_3 및 R_4는 명세서에 정의된 바와 같다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

스태포드 제프리 에이.

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 샌디 크레스트 코트 12752

장 지유안

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 #2 카멜 뷰 로드 3775

엘더 브루스

미국 뉴욕 12198 와이넌츠킬 화이트 테일 서클 21

이스베스터 폴

미국 뉴욕 12033 캐슬턴 그린 애비뉴 34

팔머 그랜트

미국 뉴욕 12065 클립튼 파크 폭스우드 드라이브 사우쓰 4704

샐스버리 조나톤

미국 뉴욕 12203 알바니 에이피티. 3 우드레이크 로드 38

율리스 루크너

미국 뉴욕 12203 알바니 하이우드 서클 601

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

2-{6-[아제판-3(±)-일아미노]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(±)-아미노-아제판-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-[6-(2-아미노-에틸아미노)-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴;

3-{4-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르;

3-{4-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산;

6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

6-[3 (R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2,5-*디*-클로로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3 (R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-3,6-*디*-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온; 및

(R)-2-((6-(3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)-4-플루오로벤조니트릴.

청구항 30

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

6-[3 (R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴;

3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르;

3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산; 및

6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴인 화합물.

청구항 35

2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴의 벤조산염인 화합물.

청구항 36

삭제

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

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

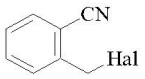
삭제

청구항 62

삭제

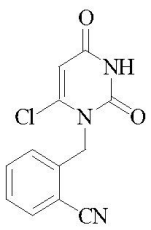
청구항 63

(i) 6-클로로-1H-피리미딘-2,4-디온을 다음 화학식의 아릴 할라이드



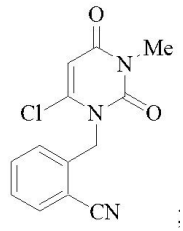
상기 식 중, Hal은 Br, Cl 또는 I임

와 반응시켜 다음 화학식의 화합물



을 생산하는 단계;

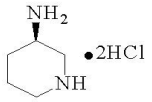
(ii) 상기 생성물을 메틸 할라이드로 알킬화시켜 다음 화학식의 화합물



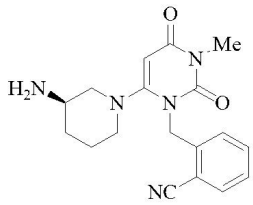
;

을 생산하는 단계; 및

(iii) 상기 생성물을 다음 화학식의 화합물



과 축합시키는 단계를 포함하여 이루어지는, 다음 화학식을 갖는 피리미딘-디온의 제조 방법.



청구항 64

제63항에 있어서, 산부가염을 형성하는 것을 추가로 포함하는 피리미딘-디온의 제조 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 산부가염은 벤조산염인 것인 방법.

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 디펩티딜 펩티다제를 억제하는데 사용될 수 있는 화합물 및 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 키트에 관한 것이다. 본 발명은 또한 디펩티딜 펩티다제의 억제 방법 및 본 발명에 따른 화합물을 이용하는 치료 방법에 관한 것이기도 하다.

배 경 기 술

[0002] 디펩티딜 펩티다제 IV (IUBMB Enzyme Nomenclature EC.3.4.14.5)는 문헌 상 DPP4, DP4, DAP-IV, FAPβ 아데노신 데아미나제 복합 단백질 2, 아데노신 데아미나제 결합 단백질 (ADAbp), 디펩티딜 아미노펩티다제 IV; Xaa-Pro-디펩티딜-아미노펩티다제; Gly-Pro 나프틸아미다제; 포스트프롤린 디펩티딜 아미노펩티다제 IV; 임파구 항원 CD26; 당단백질 GP110; 디펩티딜 펩티다제 IV; 글리실프롤린 아미노펩티다제; 글리실프롤린 아미노펩티다제; X-프롤릴 디펩티딜 아미노펩티다제; pep X; 적혈구 항원 CD26; 글리실프롤릴 디펩티딜아미노펩티다제; 디펩티딜-펩타이드 하이드롤라제; 글리실프롤릴 아미노펩티다제; 디펩티딜-아미노펩티다제 IV; DPP IV/CD26; 아미노 아실-프롤릴 디펩티딜 아미노펩티다제; T 세포 격발 분자 Tp103; X-PDAP를 비롯한 여러가지 명칭으로 칭해져 온 II형 막 단백질이다. 디펩티딜 펩티다제 IV는 본 명세서에서 "DPP-IV"라 칭하기로 한다.

[0003] DPP-IV는 폴리펩타이드와 단백질의 아미노 말단 (N-말단)으로부터 Xaa-Pro 디펩타이드를 제거하는 비클래식 세린 아미노펩티다제이다. X-Gly형 또는 X-Ser형 디펩타이드의 DPP-IV 의존적인 느린 방출 역시 자연발생적인 몇 가지 단백질에서 보고된 바 있다.

[0004] DPP-IV는 다양한 여러가지 조직 (내장, 간, 폐, 신장 및 태반)의 상피 및 내피 세포 상에서 구성 발현되며 체액에서도 발견된다. DPP-IV는 또한 순환 T 임파구 상에서도 발현되며 세포 표면 항원 CD-26과 동일한 것으로 나타났다. DPP-IV는 다음에 설명되는 것들을 비롯한 여러가지 질병 상태와 연관이 있다.

[0005] DPP-IV는 생체내의 어떤 내인성 펩타이드 (GLP-1(7-36), 글루카곤)의 대사성 분해에 책임이 있으며 생체외 여러가지 펩타이드 (GHRH, NPY, GLP-2, VIP)에 대해 단백질분해 활성을 갖는 것으로 입증된 바 있다.

[0006] GLP-1 (7-36)은 소장에서의 프로글루카곤의 번역후 프로세싱에 의해 유도되는 29개 아미노산 펩타이드이다. GLP-1 (7-36)은 인슐린 분비 자극, 글루카곤 분비 억제, 포만감 촉진, 및 위배출 지연을 비롯하여 생체내에서 다양한 역할을 한다. 이러한 생리적 프로파일에 기초할 때, GLP-1 (7-36)의 작용은 II형 당뇨병 및 잠재적 비만을 예방 및 치료하는데 유리할 것으로 믿어진다. 예컨대, 당뇨병 환자에게 GLP-1 (7-36)을 외부로부터 투여하자 (연속 주입) 이 환자 집단에서 효과가 있는 것으로 나타났다. 불행히도, GLP-1 (7-36)은 생체내에서 급속히 분해되어 생체내 반감기가 짧은 것으로 나타났다. ($t_{1/2}$=1.5분).

[0007] 유전적으로 교배된 DPP-IV 녹 아웃 마우스에 대한 연구 및 선택적인 DPP-IV 억제제에 대한 생체내/생체외 연구에 기초할 때, DPP-IV는 생체내에서 GLP-1 (7-36)의 일차적인 분해 효소인 것으로 나타났다. GLP-1 (7-36)은 DPP-IV에 의해 효과적으로 GLP-1 (9-36)으로 분해되는데, 이것은 GLP-1 (7-36)에 대한 생리적 길항제로서 작용하는 것으로 추측되어 왔다. 따라서 생체내에서 DPP-IV를 억제하는 것은 GLP-1 (7-36)의 내인성 레벨을 강화시키는데 유용하고 그의 길항제인 GLP-1 (9-36)의 형성을 약화시키는데 유용한 것으로 믿어지고 있다. 그러므로, DPP-IV 억제제는 DPP-IV에 의해 매개되는 질병, 특히 당뇨병, 더욱 구체적으로는 2형 당뇨병, 당뇨성 디스리피데미아, 글루코스 내성 손상 (IGT: impaired glucose tolerance) 증상, 공복시 혈장 글루코스 손상 (IFG: impaired fasting plasma glucose) 증상, 대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만의 예방, 진전의 지연, 및/또는 치료에 유용한 약제가 될 것으로 믿어진다.

[0008] DPP-IV 발현은 유사분열 또는 항원 자극에 의해 T 세포 중에서 증가된다 (Mattem, T., 외, Scand. *J. Immunol.*, 1991, 33, 737). DPP-IV 억제제 및 DPP-IV에 대한 항체는 투여량 의존적인 방식으로, 유사분열 자극된 T 세포와 항원 자극된 T 세포의 증식을 억압하는 것으로 보고된 바 있다 (Schon, E., 외, Biol. Chem., 1991, 372, 305). IL-2 매개성 세포 증식, B 세포 헬퍼 활성, 및 시토카인 생산과 같은 T 임파구의 여러가지 다른 기능은 DPP-IV 활성에 의존적인 것으로 관찰된 바 있다 (Schon, E., 외, Scand. *J. Immunol.*, 1989, 29, 127). 보로프롤린에 기초한 DPP-IV 억제제 (Flentke, G. R., 외, *Proc. Nat. Acad. Sci.* USA, 1991, 88, 1556)는 비록 불안정하기는 하지만, 쥐의 CD4+ T 헬퍼 세포에 있어서 IL-2 생산과 항원 유발된 임파구 증식을 억제하는데 효과적이었다. 이러한 보론산 억제제는 마우스 생체내에서 면역 챌린지에 의해 유발되는 항원 생산의 억제를 일으키는데 효과적인 것으로 나타났다. (Kubota, T. 외, *Clin. Exp. Immun.*, 1992, 89, 192). T 임파구 활성화를 조절하는데 있어서 DPP-IV의 역할은 또한 부분적으로는 트랜스막 포스파타제, CD45와의 세포 표면 연관성에 기인하는 것일 수 있다. CD45는 T 세포 신호 기구의 불가결한 요소인 것으로 알려져 있다. DPP-IV는 CD4+ T 세포에 있어서 HIV-1 및 HIV-2 바이러스의 침투 및 감염에 필수적인 것으로 보고된 바 있다 (Wakselman, M., Nguyen, C., Mazaleyrat, J.-P., Callebaut, C., Krust, B., Hovanessian, A. G., Inhibition of HIV-1 infection of CD 26+ but not CD 26-cells by a potent cyclopeptidic inhibitor of the DPP-IV activity of CD 26. Abstract P.44 of the 24.sup.th European Peptide Symposium 1996). 또한, DPP-IV는 T 세포의 표면 상에서 아데노신 데아미나제 (ADA) 효소와 관련이 있는 것으로 나타났다 (Kameoka, J., 외, *Science*, 193, 26 466). 사람에 있어서 ADA가 결핍되면 중증 복합 면역결핍증 (SCID)이 생긴다. 이 ADA-CD26 상호작용은 SCID의 병생리학을 밝히는 단서가 될 수 있다. DPP-IV의 억제제는 특히 장기 이식 거부; 염증성 장 질환, 다발성 골수염 및 류마치스성 관절임과 같은 자가면역성 질환의 치료 및 AIDS의 치료시 유용한 면역억제제 (또는 시토카인 방출 억제제 약물)가 될 수 있다.

[0009] 폐의 상피 세포 DPP-IV는 폐전이성 래트 유방암종 및 전립선암종의 부착 분자인 것으로 나타났다 (Johnson, R. C., 외, *J. Cell. Biol.*, 1993, 121, 1423). DPP-IV는 피브로넥틴에 결합하는 것으로 알려져 있고 몇가지 전이성 종양 세포들은 그의 표면 상에 대량의 피브로넥틴을 담지한다는 것이 알려져 있다. 강력한 DPP-IV 억제제는 예컨대 유방 및 전립선 종양의 폐에 이르는 전이를 방지하는 약물로서 유용할 것이다.

[0010] 건선, 류마치스양 관절염 (RA) 및 편평태선이 있는 환자들로부터 얻은 사람 피부의 섬유아세포에서는 DPP-IV가 매우 높은 수준으로 발현된다는 것도 밝혀졌다(Raynaud, F., 외, *J. Cell. Physiol.*, 1992, 151, 378). 따라서 DPP-IV 억제제는 건선 및 편평태선과 같은 피부질환을 치료하기 위한 제제로서 유용할 수 있다.

[0011] 양성 전립선 비대증 및 프로스테이토좀을 앓는 환자들로부터 얻은 조직 균질물에서도 높은 DPP-IV 활성이 발견되었다. 이것은 정자의 전진 운동성을 증진시키는데 중요한 전립선 유래 소기관이다 (Vanhoof, G., 외, *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992, 30, 333). DPP-IV 억제제는 또한 정자의 운동성을 억제하는 역할도 할 수 있기 때문에, 남성용 피임제로 작용할 수도 있다. 반대로, DPP-IV 억제제는 난포낭을 복수개 형성 및 난소 캡슐이 두꺼워진다는 특징을 갖는 다낭난소 증후군 (PCOS, 슈타인-레벤탈 증후군)으로 인한 불임, 특히 인간 여성의 불임에 대한 신규한 치료제로서 암시되어 왔다. 이것은 불임과 무월경을 일으킨다.

[0012] DPP-IV는 성장 인자, 뉴로 펩타이드 및 여러가지 시토카인의 절단 (조혈 세포를 자극)에 있어서 어떤 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다.

[0013] 자극된 조혈 세포는 생체내에서 조혈 세포 또는 이들의 전구체의 수가 감소된다는 특징을 갖는 질병을 치료하는데 유용하다. 이러한 증상은 면역억압된 환자, 예컨대, 암 치료를 위한 화학요법 및/또는 방사능 요법의 결과, 면역억압된 환자들에 있어서 빈번히 발생한다. 외부로부터 부가된 시토카인이나 다른 성장 인자 또는 간질 세포가 없을 경우, IV형 디펩티딜 펩티다제는 조혈 세포의 성장 및 분화를 촉진하는데 유용한 것으로 발견되었다. 이러한 발견은 시토카인 또는 시토카인을 생산하는 세포 (간질 세포)를 부가하는 것이 배양 중의 조혈 세포의 성장과 분화를 유지 및 촉진하는데 필수적인 요소라는 조혈 세포 자극 분야의 도그마와 모순되는 것이다 (예컨대, PCT 국제출원 No. PCT /US93/017173 참조. WO 94/03055호로 공개됨).

[0014] 사람 혈장의 DPP-IV는 성장 호르몬 방출 인자로부터 N-말단 Tyr-Ala를 절단하여 이 호르몬을 불활성화시키는 것으로 관찰되었다. 따라서, DPP-IV의 억제제는 성장 호르몬 결핍으로 인한 단신증 (왜소증)을 치료하고 GH-의존성 조직 성장 또는 재성장을 촉진하는데 효과적일 수 있다.

[0015] DPP-IV는 또한 뉴로펩타이드를 절단할 수 있고 신경활성적인 펩타이드 물질 P, 뉴로펩타이드 Y 및 CLIP의 활성을 조절하는 것으로 나타났다 (Mentlein, R., Dahms, P., Grandt, D., Kruger, R., Proteolytic processing of neuropeptide Y and 펩타이드 YY by dipeptidyl peptidase IV, Regul. Pept., 49, 133, 1993; Wetzel, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H.-U., Balschun, D., Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep ep이소des, Neuropeptide, 31, 41, 1997 참조). 따라서, DPP-IV 억제제는 신경성 질환의 조절 또는 정상화에도 유용한 약제가 될 수 있다.

[0016] 몇몇 화합물들이 DPP-IV를 억제하는 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, 강도, 안정성, 선택성, 독성 및/또는 약력학적 특성 측면이 유리한 새로운 부류의 DPP-IV 억제제가 여전히 요청되고 있다. 본 발명은 이와 관련해서 새로운 부류의 DPP-IV 억제제를 제공한다.

[0017] **발명의 요약**

[0018] 본 발명은 DPP-IV의 억제 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 이 화합물들은 다른 S9 프로테아제에 대한 억제 활성도 가질 수 있기 때문에, DPP-IV 뿐만 아니라 다른 S9 프로테아제에 대해서도 사용할 수 있다. 본 발명은 또한 이 화합물들을 함유하는 조성물, 제조 물품 및 키트도 제공한다.

[0019] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제를 활성 성분으로서 함유하는 약학적 조성물이 제공된다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 DPP-IV 억제제 1종 이상을 필요에 따라 0.001% 내지 100%의 양으로 함유할 수 있다. 이 약학적 조성물은 광범한 경로, 예컨대, 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장내, 볼내, 항문내, 리포좀내, 흡입, 질, 눈을 통해, 국소 전달을 통해 (예컨대 카테테르 또는 스텐트에 의해), 피하, 지방내, 관절내, 또는 경막내를 비롯한 다양한 경로로 투여 또는 공동투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 서방형 제형으로 투여 또는 공동투여될 수 있다.

[0020] 본 발명은 또한 DPP-IV와 연관된 질병 상태의 치료를 위한 키트 및 기타 제조 물품에 관한 것이기도 하다.

[0021] 일례로, 본 발명의 DPP-IV 억제제 1종 이상을 함유하는 조성물이 사용안내서와 함께 제공되는 키트를 들 수 있다. 이러한 사용안내서는 조성물을 투여하여 치료하고자 하는 질병의 상태, 보관 정보, 투여량 정보 및/또는 조성물의 투여 경로를 설명할 수 있다. 이러한 키트는 또한 포장재도 포함할 수 있다. 포장재는 조성물을 수납하기 위한 용기를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 또한 필요에 따라 부가 요소, 예컨대 조성물의 투여를 위한 시린지도 포함할 수 있다. 키트는 조성물을 1회 또는 복수 투여 제형으로 포함할 수 있다.

[0022] 또 다른 예에서, 포장재와 조합하여 본 발명의 DPP-IV 억제제를 적어도 1종 함유하는 조성물로 된 제조 물품이 제공된다. 이러한 포장재는 조성물을 수납하기 위한 용기를 포함할 수 있다. 이러한 용기는 조성물을 투여하여 치료하고자 하는 질병 상태, 보관 정보, 투여량 정보 및/또는 조성물의 투여와 관련한 지침을 가리키는 라벨을

포함할 수 있다. 키트는 필요에 따라 조성물의 투여를 위한 시린지와 같은 부가적인 요소를 함유할 수 있다. 키트는 조성물을 1회 또는 복수 투여 제형으로서 포함할 수 있다.

[0023] 또한 본 발명에 따른 화합물, 조성물 및 키트의 제조 방법도 제공된다. 예컨대, 본 발명에 따른 화합물 합성을 위한 몇가지 합성도가 제공된다.

[0024] 또한 본 발명에 따른 화합물, 조성물, 키트 및 제조 물품의 사용 방법이 제공된다.

[0025] 일례로, 본 발명의 화합물, 조성물, 키트 및 제조 물품은 DPP-IV를 억제하는데 이용된다.

[0026] 또 다른 일례에서, 본 발명의 화합물, 조성물, 키트 및 제조 물품은 질병 상태의 병리학 및/또는 증상에 관계된 활성을 DPP-IV가 갖는 질병 상태를 치료하는데 이용된다.

[0027] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하여 대상자의 DPP-IV 활성을 변경, 바람직하게는 저하시킨다.

[0028] 또 다른 구체예에서, 생체내에서 DPP-IV를 억제하는 화합물로 변환되는 전구약물을 대상자에게 투여한다.

[0029] 또 다른 구체예에서는 DPP-IV를 본 발명에 따른 화합물과 접촉시킴을 특징으로 하는 DPP-IV의 억제 방법이 제공된다.

[0030] 또 다른 구체예에서는, 생체내에서 DPP-IV를 억제하기 위해, 본 발명에 따른 화합물을 대상자 체내에 존재시킴을 특징으로 하는, DPP-IV의 억제 방법이 제공된다.

[0031] 또 다른 구체예에서는, 생체내에서 두번째 화합물로 전환되는 첫번째 화합물을 대상자에게 투여함을 특징으로 하는 DPP-IV의 억제 방법이 제공되며, 여기서 전술한 두번째 화합물은 생체내에서 DPP-IV를 억제하는 것이다.

[0032] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물을 투여함을 특징으로 하는 치료 방법이 제공된다.

[0033] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 세포와 접촉시킴을 특징으로 하는, 세포 증식의 억제 방법이 제공된다.

[0034] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 환자에 있어서 세포 증식을 억제하는 방법이 제공된다.

[0035] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 전술한 환자에 있어서, DPP-IV에 의해 매개되는 것으로 알려지거나 또는 DPP-IV 억제제에 의해 치료되는 것으로 알려진 증상의 치료 방법이 제공된다.

[0036] 또 다른 구체예에서, DPP-IV에 의해 매개되는 것으로 알려지거나, 또는 DPP-IV 억제제에 의해 치료되는 것으로 알려진 질병 상태의 치료에 사용되는 약품을 제조하기 위해, 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 방법이 제공된다.

[0037] 또 다른 구체예에서는, DPP-IV가 문제의 질병 상태의 병리학 및/또는 증상에 책임이 있는 질병 상태의 치료 방법이 제공되는데, 이 방법은 본 발명에 따른 화합물을, 그 질병 상태를 치료하는데 효과적인 양으로 대상자의 체내에 존재시킴을 특징으로 하는 것이다.

[0038] 또 다른 구체예에서는 DPP-IV가 문제의 질병 상태의 병리학 및/또는 증상에 책임이 있는 질병 상태의 치료 방법이 제공되는데, 이 방법은 첫번째 화합물을 대상자에게 투여함을 특징으로 하는 것으로서 이 첫번째 화합물은 생체내에서 두번째 화합물로 전환되고 이 두번째 화합물이, 전술한 질병 상태에 대한 치료적 유효량으로 대상자 체내에 존재하게 됨을 특징으로 하는 것이다. 본 발명의 화합물은 첫번째 또는 두번째 화합물일 수 있다.

[0039] 또 다른 구체예에서는 DPP-IV가 문제의 질병 상태의 병리학 및/또는 증상에 책임이 있는 질병 상태의 치료 방법이 제공되는데, 이 방법은 본 발명에 따른 화합물을 대상자에게 투여하여, 이 화합물이 전술한 질병 상태의 치료적 유효량으로서 대상자 체내에 존재하게 됨을 특징으로 하는 것이다.

[0040] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물을 항증식성 제제와 병용하여 세포를 처리함으로써 세포 증식성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법에서는 세포를 항증식성 제제로 치료하기 전, 치료와 동시 및/또는 치료 후에 본 발명에 따른 화합물로 세포를 치료하는 것으로, 이하에서는 이 방법을 복합 요법 (combination therapy)이라 칭한다. 이 때, 제제들을 동시에 투여하기도 한다고 하여도, 한 제제를 다른 제제 사용 전에 사용할 경우에는, 본 명세서에서는 이를 순차 요법 (sequential therapy) 라고 칭함을 주의해야 한다. 복합 요법은

제제들을 동시 투여하는 것은 물론 제제들을 서로의 사용 전후에 투여하는 경우 (순차 요법)도 아우르는 것이다.

[0041] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있는 질병의 예로는 DPP-IV에 의해 매개되는 증상, 특히, 당뇨병, 더욱 구체적으로는 2형 당뇨병, 당뇨성 디스리피데미아, 글루코스 내성 손상 (IGT: impaired glucose tolerance) 증상, 공복시 혈장 글루코스 손상 (IFG: impaired fasting plasma glucose) 증상, 대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절, 비만, 시토카인 방출 조절의 면역 억압, 염증성 장질환, 다발성 골수염 및 류마치스성 관절염과 같은 자가면역 질환, AIDS, 암 (전이, 예컨대 유방 및 전립선 종양의 폐로의 전이 방지), 건선 및 편평태선과 같은 피부 질환, 여성 불임 칠환, 골다공증, 남성 피임 및 신경계 질환을 들 수 있으며 이에 한정되지 않는다.

[0042] 전술한 모든 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 이온화 형태 (예컨대, 염) 및 용매 화합물 (예컨대 수화물)을, 이들 이온화 형태 및 용매 화합물들의 특정 여부와 관계없이 모두 포함하며 이는, 당업자에게 이온화 또는 용매화 형태로 약품을 투여하는 것은 익히 알려져 있기 때문이다. 또한, 본 발명에서는 입체화학성이 특별히 언급되지 않는 한, 어떤 화합물을 인용함에 있어, 그 화합물이 개별적인 이성질체로 존재하는지 또는 이성질체들의 혼합물로서 존재하는지와 관계없이, 가능한 모든 입체이성질체 (예컨대, 부제 탄소의 수에 따른 에난티오머 또는 부분입체이성질체)가 포괄되는 것으로 이해되어야 한다. 나아가, 달리 언급하지 않는 한, 본 발명에서는 어떤 화합물을 인용함에 있어, 가능한 모든 공명 형태 및 토오토머들도 포괄되는 것이다. 특허청구범위와 관련해서, "식을 갖는 화합물"이라는 표현은 청구범위에서 특별히 달리 언급하지 않는 한, 그 화합물 및 약학적으로 허용가능한 모든 이온화된 형태 및 용매화합물, 가능한 모든 입체이성질체 및 가능한 모든 공명 형태 및 토오토머가 그에 포괄되도록 의도된 것이다.

[0043] 또한, 생체내에서 변형되어 본 발명에 따른 화합물로 되는 전구 약물 역시 투여될 수 있다. 전구 약물 전달의 특정 여부과 관계 없이 본 발명의 화합물을 이용하는 다양한 방법에는 생체내에서 본 발명에 따른 화합물로 전환되는 전구약물의 투여도 본 발명에 포괄된다. 또한, 본 발명의 어떤 화합물들은 DPP-IV를 억제하기 전에 생체내에서 변형되어 그 자신 다른 화합물의 전구 약물이 될 수도 있다. 이러한 다른 화합물의 전구 약물은 그 자신 독립적으로 DPP-IV 억제 활성을 가질 수도 있고, 갖지 않을 수도 있다.

[0044] **정의**

[0045] 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서와 특허청구의 범위에서 사용되는 다음 용어들은 본 출원에 관한 한 다음의 의미를 갖는다.

[0046] "지방족고리식 (alicyclic)"이라 함은 비방향족 고리 구조로 된 모이어티를 의미한다. 지방족고리식 모이어티는 포화되거나 부분적으로 불포화된 1개, 2개 또는 그 이상의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있다. 지방족고리식 모이어티는 또한 질소, 산소 및 황과 같은 헤테로원자를 필요에 따라 포함할 수도 있다. 질소 원자는 임의로 4차화 또는 산소화될 수 있고 황원자는 필요에 따라 산화될 수 있다. 비고리식 모이어티의 예로는 시클로프로필, 시클로헥산, 시클로펜탄, 시클로펜텐, 시클로펜타디엔, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헥사디엔, 시클로헵탄, 시클로헵텐, 시클로헵타디엔, 시클로옥탄, 시클로옥텐 및 시클로옥타디엔과 같은 C_3-C_8 고리를 갖는 모이어티를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0047] "지방족"이라 함은 구성 탄소 원자가 직쇄상 또는 분지쇄상의 배열을 갖는다는 특징이 있고 포화되거나 또는 하나, 두개 또는 그 이상의 이중 또는 삼중 결합으로 부분적으로 불포화될 수도 있다.

[0048] "알케닐"은 단독으로, 인접한 탄소 원자들 간에 적어도 한개 이상의 이중 결합을 갖는 탄소 원자들의 사슬을 갖는 직쇄, 분지쇄의 불포화 지방족 라디칼을 의미한다. C_X 알케닐과 C_{X-Y} 알케닐에서 X와 Y는 흔히 사슬 중의 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{2-6} 알케닐은 2 내지 6개의 탄소 사슬을 갖는 알케닐을 포함한다.

[0049] "알콕시"는 알킬 치환기를 추가로 갖는 산소 모이어티를 의미한다. 본 발명의 알콕시기는 필요에 따라 치환될 수 있다.

[0050] "알킬"은 단독으로, 탄소 원자들의 사슬을 갖는 직쇄상, 분지쇄상의 포화 또는 불포화 지방족 라디칼을 의미하며, 필요에 따라 탄소 원자들 사이에 산소 ("옥사알킬" 참조) 또는 질소 원자 ("아미노알킬" 참조)를 포함할 수 있다. C_X 알킬과 C_{X-Y} 알킬에서 X와 Y는 흔히, 사슬 중의 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 사슬을 갖는 알킬을 포함한다 (예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *2차*-부틸, 이소부틸, *3차*-부틸, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸알릴, 에티닐,

1-프로피닐, 2-프로피닐, 등). 알킬이 다른 라디칼과 함께 표시되는 경우 (예컨대 아릴알킬, 헤테로아릴알킬에서와 같이)에는 표시된 수의 원자를 갖는 직쇄상 또는 분지상의 포화 또는 불포화 지방족 2가 라디칼을 의미하거나, 또는 원자가 표시되지 않을 경우에는 결합을 의미한다 (예컨대, (C_{6-10})아릴(C_{1-3})알킬에는 벤질, 페네틸, 1-페닐에틸 3-페닐프로필, 2-티에닐메틸, 2-피리디닐메틸 등이 포함된다).

[0051] "알킬렌"은 달리 언급하지 않는 한, 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화 또는 불포화 지방족 2가 라디칼을 의미한다. C_X 알킬렌 및 C_{X-Y} 알킬렌에서 X와 Y는 흔히 사슬 중의 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{1-6} 알킬렌으로 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 트리메틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 테트라메틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 2-부테닐렌 ($-CH_2CH=CHCH_2-$), 2-메틸테트라메틸렌 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), 펜타메틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 들 수 있다).

[0052] "알킬리덴"은 이중 결합에 의해 모분자에 연결된 직쇄상 또는 분지쇄상의 포화 또는 불포화 지방족 라디칼을 의미한다. C_X 알킬리덴과 C_{X-Y} 알킬리덴에서 X와 Y는 흔히, 사슬 중의 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{1-6} 알킬리덴에는 메틸리덴 ($=CH_2$), 에틸리덴 ($=CHCH_3$), 이소프로필리덴 ($=C(CH_3)_2$), 프로필리덴 ($=CHCH_2CH_3$), 알릴리덴 ($=CH-CH=CH_2$) 등이 포함된다).

[0053] "알키닐"이란 단독으로, 인접한 탄소 원자들 사이에 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는 탄소 원자들의 사슬을 갖는, 직쇄상 또는 분지쇄상의 불포화 지방족 라디칼을 의미한다. C_X 알키닐과 C_{X-Y} 알키닐에서 X와 Y는 흔히 사슬 중의 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{2-6} 알키닐에는 2 내지 6개의 탄소로 된 사슬을 갖는 알키닐이 포함된다.

[0054] "아미노"라 함은 두개의 부가적인 치환기를 갖는 질소 모이어티로서, 여기서 각각의 치환기는 질소에 α 결합된 수소 또는 탄소 원자를 갖는 것이다. 예컨대, 대표적인 아미노기에는 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC_{1-3}$-알킬, $-N(C_{1-3}$-알킬$)_2$ 등이 포함된다. 달리 언급하지 않는 한, 아미노 모이어티를 함유하는 본 발명의 화합물들은 그의 보호된 유도체를 포함할 수 있다. 아미노 모이어티의 적절한 보호기로는 아세틸, *3차*-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 등을 들 수 있다.

[0055] "아미노알킬"이라 함은, 알킬의 탄소 원자들 사이에 치환 또는 비치환 질소 원자 (-N-)이 하나 이상 위치한 것을 제외하고는, 전술한 정의와 같이 알킬을 의미하는 것이다. 예컨대, (C_{2-6}) 아미노알킬이라 함은 2 내지 6개의 탄소와, 탄소 원자들 사이에 위치한 1개 이상의 질소 원자로 된 사슬을 가리키는 것이다.

[0056] "동물"이라 함은 인간, 비인간 포유동물 (예컨대, 개, 고양이, 토끼, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 사슴 등) 및 비포유동물 (예컨대 조류 등)을 가리킨다.

[0057] "방향족"이란 구성 원자들이 불포화 고리계를 형성하고, 고리계의 모든 원자들은 sp^2 하이브리다이즈 되어 있으며 파이 전자의 총 수는 4n+2인 모이어티를 의미한다. 방향족 고리는 고리 원자들이 탄소 원자들만일 수도 있고 또는 탄소와 비탄소 원자 (예컨대 헤테로아릴)일 수도 있다.

[0058] "아릴"이란 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 어셈블리를 의미하는 것으로 여기서 각각의 고리는 방향족이거나 또는 1 이상의 고리와 융합된 경우 방향족 고리 어셈블리를 형성한다. 하나 이상의 고리 원자가 탄소가 아닐 경우 (예컨대 N, S), 그 아릴은 헤테로아릴이다. C_X 아릴 및 C_{X-Y} 아릴에서 X와 Y는 흔히 고리 내의 원자들의 수를 가리킨다.

[0059] "바이시클로알킬"이라 함은 포화 또는 부분적으로 불포화된 융합 바이시클릭 또는 브릿지된 폴리시클릭 고리 어셈블리를 의미한다.

[0060] "바이시클로아릴"이라 함은 고리들이 단일 결합에 의해 연결되어 있거나 또는 융합된 바이시클릭 고리 어셈블리를 의미하며 이 때 이 어셈블리를 이루는 고리들 중 적어도 하나는 방향족이다. C_X 바이시클로아릴 및 C_{X-Y} 바이시클로아릴에서 X 와 Y는 흔히 그 바이시클릭 고리 어셈블리 중, 고리에 직접 부착된 탄소 원자의 수를 가리킨다.

[0061] "브릿징 고리 (bridging ring)"라 함은 어떤 고리가 다른 고리에 결합되어 바이시클릭 구조를 갖는 화합물을 형성하고 여기서 두 고리에 공통되는 두개의 고리 원자들은 서로 직접 결합된 것이 아니다. 브릿징 고리를 갖는 일반적인 화합물들의 비제한적인 예로는 보르네올, 노르보르난, 7-옥사바이시클로[2.2.1]헵탄 등을 들 수 있다.

바이시클릭 시스템의 1개 또는 2개 고리 모두는 헤테로원자를 함유할 수도 있다.

[0062] "카바모일"이라 함은 $-OC(O)NR_aR_b$ 라디칼을 의미하며 여기서 R_a와 R_b는 각각 서로 독립적인 두개의 부가적인 치환기들로서 여기서 수소 또는 탄소 원자는 질소 원자에 대해 부착된 것이다.

[0063] "카르보사이클"이라 함은 탄소 원자들만으로 이루어진 고리를 의미한다.

[0064] "카르보시클릭 케톤 유도체"라 함은 -C(O)-모이어티를 함유하는 카르보시클릭 유도체를 의미한다.

[0065] "카르보닐"이라 함은 -C(O)- 라디칼을 의미한다. 카르보닐 라디칼은 여러가지 다양한 치환기들에 의해 부가적으로 치환됨으로 해서 산, 산 할라이드, 알데히드, 아미드, 에스테르 및 케톤을 비롯한 다른 카르보닐기를 형성할 수 있다.

[0066] "카르복시"라 함은 $-CO_2-$ 라디칼을 의미한다. 카르복시 모이어티를 함유하는 본 발명의 화합물들은 예컨대, 산소가 보호기로 치환된 것과 같은, 그의 보호된 유도체도 포괄한다. 카르복시 모이어티의 적절한 보호기로는 벤질, *3차*-부틸, 등을 들 수 있다.

[0067] "시아노" 라 함은 -CN 라디칼을 의미한다.

[0068] "시클로알킬"이라 함은 비방향족의 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노시클릭, 융합된 바이시클릭 또는 브릿지된 폴리시클릭 고리 어셈블리를 의미한다. C_X 시클로알킬과 C_{X-Y} 시클로알킬에서 X와 Y는 고리 어셈블리의 탄소 원자의 수를 가리킨다. 예컨대, C_{3-10} 시클로알킬에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 2,5-시클로헥사디에닐, 바이시클로[2.2.2]옥틸, 아다만탄-1-일, 데카히드로나프틸, 옥소시클로헥실, 디옥소시클로헥실, 티오시클로헥실, 2-옥소바이시클로[2.2.1]헵트-1-일, 등이 포함된다.

[0069] "시클로알킬렌"이라 함은 2가의 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노시클릭 고리 또는 브릿지된 폴리시클릭 고리 어셈블리를 의미한다. C_X 시클로알킬렌과 C_{X-Y} 시클로알킬렌에서 X와 Y는 대개, 고리 어셈블리 중의 탄소 원자들의 수를 가리킨다.

[0070] "질병"이라 함은 동물 또는 그의 신체 일부에서 건강하지 못한 상태를 가리키는 것으로서 어떤 동물에 대해 행하여진 의료 또는 수의적 치료에 기인하거나, 그로부터 발생한 건강하지 못한 증상, 즉 그러한 치료의 "부작용"도 포함한다.

[0071] "융합 고리"라 함은 다른 고리에 결합되어 바이시클릭 구조를 갖는 화합물을 형성하는 고리를 가리키는 것으로서, 여기서 두개의 고리에 공통되는 고리 원자들은 서로 서로 직접 결합되어 있다. 일반적인 융합 고리의 비제한적인 예로 데칼린, 나프탈렌, 안트라센, 페난트렌, 인돌, 퓨란, 벤조퓨란, 퀴놀린 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 융합 고리계를 갖는 화합물들은 포화, 부분적 포화된 카르보사이클, 헤테로사이클, 방향족, 헤테로방향족 등을 들 수 있다.

[0072] "할로"라 함은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 가리킨다.

[0073] "할로 치환 알킬"은 보다 큰 관능기의 일부로서 또는 분리된 관능기로서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 하나 이상의 "할로" 원자에 의해 치환된 "알킬"을 의미한다. 할로-치환 알킬에는 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, 과할로알킬 등이 포함된다 (예컨대, 할로 치환 (C_{1-3})알킬로는 클로로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 과플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로-1,1-디클로로에틸, 등을 들 수 있다).

[0074] "헤테로원자"라 함은 탄소 원자가 아닌 원자를 가리킨다. 헤테로원자의 특정 예로는 질소, 산소 및 황을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0075] "헤테로원자 모이어티"라 함은 그 모이어티가 부착된 원자가 탄소가 아닌 모이어티를 가리킨다. 헤테로원자 모이어티의 예로는 $-N=$, $-NR_c-$, $-N^+(O^-)=$, -O-, -S-, 또는 $-S(O)_2-$를 들 수 있고, 여기서 R_c는 부가 치환기이다.

[0076] "헤테로바이시클로알킬"이라 함은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 바이시클로알킬로서, 단, 고리 내의 1 이상의 원자가 헤테로원자인 것을 가리킨다. 예컨대, 본 명세서에서 헤테로(C_{9-12})바이시클로알킬로는 3-아자-바이시클로[4.1.0]헵-3-틸, 2-아자-바이시클로[3.1.0]헥-2-실, 3-아자-바이시클로[3.1.0]헥-3-실 등을 들 수 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[0077] "헤테로시클로알킬렌"이라 함은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 시클로알킬렌을 의미하는 것으로, 단, 고리를 구성하는 탄소 원자 중 1 이상이 헤테로원자에 의해 대체된 것을 가리킨다.

[0078] "헤테로아릴"이라 함은 5개 또는 6개의 고리 원자들을 갖는 시클릭 방향족기로서, 여기서 적어도 하나의 고리 원자는 헤테로원자이고 나머지 고리 원자들은 탄소인 시클릭 방향족기를 가리킨다. 질소 원자는 필요에 따라 4차화될 수 있고 황 원자는 필요에 따라 산소화될 수 있다. 본 발명의 헤테로아릴기로는 퓨란, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 옥사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤린, 티아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸 및 테트라졸을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. "헤테로아릴"은 또한 헤테로아릴 고리가 아릴 고리, 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리 및 또 다른 모노시클릭 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬 고리 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 고리들과 융합된 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이들 바이시클릭 또는 트리시클릭 헤테로아릴에는 벤조[b]퓨란, 벤조[b]티오펜, 벤즈이미다졸, 이미다조[4,5-c]피리딘, 퀴나졸린, 티에노[2,3-c]피리딘, 티에노[3,2-b]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘, 인돌리진, 이미다조[1,2a]피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 퀴녹살린, 나프티리딘, 퀴놀리진, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 인돌린, 벤족사졸, 벤조피라졸, 벤조티아졸, 이미다조[1,5-a]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 이미다조[1,2-c]피리미딘, 이미다조[1,5-a]피리미딘, 이미다조[1,5-c]피리미딘, 피롤로[2,3-b]피리딘, 피롤로[2,3-c]피리딘, 피롤로[3,2-c]피리딘, 피롤로[3,2-b]피리딘, 피롤로[2,3-d]피리미딘, 피롤로[3,2-d]피리미딘, 피롤로[2,3-b]피라진, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 피롤로[1,2-b]피리다진, 피롤로[1,2-c]피리미딘, 피롤로[1,2-a]피리미딘, 피롤로[1,2-a]피라진, 트리아조[1,5-a]피리딘, 프테리딘, 퓨린, 카르바졸, 아크리딘, 페나진, 페노티아젠, 페녹사진, 1,2-디히드로피롤로[3,2,1-*hi*]인돌, 인돌리진, 피리도[1,2-a]인돌 및 2(1H)-피리디논이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 바이시클릭 또는 트리시클릭 헤테로아릴 고리는 헤테로아릴기 자신 또는 그것이 융합된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클로알킬기를 통해 모분자에 부착될 수 있다. 본 발명의 헤테로아릴기는 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0079] "헤테로바이시클로아릴"이라 함은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 바이시클로아릴을 의미하는 것으로서, 단, 고리 중의 1 이상의 원자가 헤테로원자인 것이다. 예컨대, 본 명세서에서 헤테로(C_{4-10})바이시클로아릴로는 2-아미노-4-옥소-3,4-디히드로프테리딘-6-일, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0080] "헤테로시클로알킬"이라 함은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 시클로알킬을 의미하는 것으로서, 단, 고리 중의 1 이상의 원자가 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로원자인 시클로알킬을 의미한다. 헤테로시클로알킬의 예로는 피페리딜, 4-모르폴릴, 4-피페라지닐, 피롤리디닐, 과히드로피롤리지닐, 1,4-디아자과히드로에피닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0081] "히드록시"는 -OH 라디칼을 의미한다.

[0082] "이미노케톤 유도체"라 함은 -C(NR)- 모이어티를 갖는 유도체를 의미하며, 여기서 R은 질소에 부착된 탄소 원자 또는 수소를 가리킨다.

[0083] "이성질체"라 함은 분자식은 동일하나 원자들의 결합 특성이나 배열 또는 그들의 공간에서의 원자 배치를 달리하는 화합물을 가리킨다. 원자들의 공간 배치가 다른 이성질체들을 "입체이성질체"라 한다. 서로 거울상 이미지가 아닌 입체이성질체들은 "부분입체이성질체"라 하고, 서로 포개지지 않은 거울상 이미지 관계인 입체이성질체들은 "에난티오머" 또는 때로 "광학 이성질체"라 칭한다. 4개의 서로 다른 치환기들이 결합되어 있는 탄소 원자를 "부제 탄소"라 칭한다. 부제 탄소를 하나 갖는 화합물은 키랄성이 서로 반대인 두개의 에난티오머형을 갖는다. 두개의 에난티오머 형의 혼합물은 "라세미 혼합물"이라 칭한다. 복수개의 부제 탄소를 갖는 화합물은 2^{n-1}개의 에난티오머 쌍을 가지며 여기서 n은 부제 탄소의 수를 가리킨다. 부제 탄소를 복수개 갖는 화합물들은 개개의 부분입체이성질체로서 존재하거나 또는 부분입체이성질체들의 혼합물, 즉 "부분입체이성질체 혼합물"로서 존재할 수 있다. 부제 탄소가 하나인 입체이성질체는 그 부제 탄소의 절대 배열 (absolute configuration)에 의해 특징화될 수 있다. 절대 배열이란 부제 탄소에 부착된 치환기들의 공간상의 배치를 가리킨다. 에난티오머는 그의 부제 탄소의 절대 배열에 의해 특징지어지며 Cahn, Ingold 및 Prelog의 R- 및 S-배열 규칙에 의해 설명된다. 입체화학적 명명법, 입체화학성의 결정 및 입체이성질체의 분리에 관한 전통적 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있다 (예컨대 "Advanced Organic Chemistry", 제4판, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992 참조).

[0084] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 가리킨다.

[0085] "옥사알킬"이라 함은 알킬의 탄소 원자들 사이에 산소 원자 (-O-)가 하나 이상 존재하는 것을 제외하고 상기에서 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 예컨대, (C_{2-6})옥사알킬이라 함은 탄소 2 내지 6개와 이들 탄소 원자들 사이에 위치한 1개 이상의 산소 원자로 된 사슬을 가리킨다.

[0086] "옥소알킬"이라 함은 카르보닐기로 추가 치환된 알킬을 가리킨다. 카르보닐기는 알데히드, 케톤, 에스테르, 아미드, 산 또는 산 클로라이드일 수 있다.

[0087] "약학적으로 허용가능하다"라 함은 일반적으로 안정하고, 비독성이며 생물학적으로나 다른 의미로 바람직하지 않은 것이 아닌 것으로 약학적 조성물 제조시 이용가능한 것을 의미하며, 사람을 위한 의약 용도 뿐만 아니라 수의용 용도도 포함한다.

[0088] "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 정의한 바와 같이 약학적으로 허용되며 소망되는 약학적 활성을 갖는, 본 발명의 억제제의 염을 의미한다. 이러한 염은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 헵탄산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, *o*-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]옥-2-텐-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 같은 유기산과 함께 형성된 산부가염을 포함한다.

[0089] 약학적으로 허용가능한 염은 또한 존재하는 산성 양성자가 무기 염기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 경우, 형성될 수 있는 염기부가염도 포함한다. 허용되는 무기 염기에는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화알루미늄 및 수산화칼슘이 포함된다. 허용되는 유기 염기로는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, *N*-메틸글루카민 등을 들 수 있다.

[0090] "전구약물"이라 함은, 생체내에서, 본 발명에 따른 억제제로 대사적으로 전환되는 화합물을 가리킨다. 전구약물은 그 자체로는 DPP-IV 억제 활성을 가질 수도 있고, 갖지 않을 수도 있다. 예컨대, 히드록시기를 갖는 억제제를 에스테르로서 투여하면 이 에스테르가 생체내에서 가수분해에 의해 히드록시 화합물로 전환될 수 있다. 생체내에서 히드록시 화합물로 전환가능한 적절한 에스테르로는 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말리에이트, 메틸렌-비스-b-히드록시나프토에이트, 젠티세이트, 이세티오네이트, 디-*p*-톨루일타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 시클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 아미노산의 에스테르 등을 들 수 있다. 마찬가지로, 아민기를 갖는 억제제를 아미드로서 투여하면 이것은 생체내 가수분해에 의해 아민 화합물로 전환될 수 있다.

[0091] "보호된 유도체"라 함은 반응부 또는 반응부들이 보호기로 차단된 억제제의 유도체를 가리킨다. 보호된 유도체는 억제제 제조시 유용하며 또는 그 자체로 억제제 활성을 가질 수도 있다. T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 제3판, John Wiley & Sons, Inc. 1999에는 적절한 보호기의 포괄적인 목록이 제시되어 있다.

[0092] "치환 또는 비치환", 또는 "치환되거나 치환되지 않은", 또는 "치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은" 이라는 표현은, 주어진 모이어티의 이름을 달리 특정하지 않는 한, 주어진 모이어티가 이용가능한 원자가에 대해 오직 수소 치환기로만 구성되거나 (비치환) 또는 이용가능한 원자가에 대해 하나 이상의 비수소 치환기를 부가적으로 포함하는 경우 (치환)를 가리키는 것이다. 예컨대, 이소프로필은 $-CH_3$으로 치환된 에틸렌 모이어티의 일례이다.

일반적으로, 비수소 치환기는 치환된 것으로 명시된 주어진 모이어티의 원자에 결합될 수 있는 것이면 어느 치환기이든 무방하다. 치환기의 비제한적인 예로 알데히드, 지방족고리식, 지방족, 알킬, 알킬렌, 알킬리덴, 아미드, 아미노, 아미노알킬, 방향족, 아릴, 바이시클로알킬, 바이시클로아릴, 카바모일, 카르보시클릴, 카르복시, 카르보닐기, 시클로알킬, 시클로알킬렌, 에스테르, 할로, 헤테로바이시클로알킬, 헤테로시클로알킬렌, 헤테로아릴, 헤테로바이시클로아릴, 헤테로시클로알킬, 옥소, 히드록시, 이미노케톤, 케톤, 니트로, 옥사알킬, 및 옥소알킬 모이어티를 들 수 있으며 이들 각각은 필요에 따라 치환될수도 있고 치환되지 않을 수도 있다.

[0093] "설피닐"이란 -SO- 라디칼을 의미한다. 설피닐 라디칼은 여러가지 치환기들로 부가적으로 치환되어 설핀산, 설핀아미드, 설피닐 에스테르 및 설폭사이드를 비롯한 다른 설피닐기를 형성할 수 있다.

[0094] "설포닐"이란 $-SO_2-$ 라디칼을 의미한다. 설포닐 라디칼은 여러가지 치환기들로 부가적으로 치환되어 설폰산, 설폰아미드, 설포이트 에스테르 및 설폰을 비롯한 다른 설포닐기를 형성할 수 있다.

[0095] "치료적 유효량"이라 함은 질병을 치료하고자 하는 동물에게 투여될 경우, 그 질병의 치료에 충분한 효과를 발휘하는 양을 가리킨다.

[0096] "티오카르보닐"은 -CS- 라디칼을 의미한다. 티오카르보닐 라디칼은 여러가지 치환기들로 부가적으로 치환되어 티오산, 티오아미드, 티오에스테르 및 티오케톤을 비롯한 다른 티오카르보닐기를 형성할 수 있다.

[0097] "치료" 또는 "치료하다"라는 표현은 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 의미하며 다음의 태양을 포함한다:

[0098] (1) 어떤 질병에 걸리기 쉬우나 아직까지는 그 질병에 걸리지 않았거나 그 질병의 증상이나 병리학을 나타내지 않은 동물에 있어서 그 질병을 예방하는 것;

[0099] (2) 어떤 질병에 걸렸거나 그 질병의 증상이나 병리학을 나타내는 동물에 있어서 그 질병을 억제하는 것 (즉, 그 병리학 및/또는 증상을 추가적인 발달을 정지시키는 것), 또는

[0100] (3) 어떤 질병에 걸렸거나 그 질병의 병리학 또는 증상을 나타내는 동물에 있어서 그 질병을 완화시키는 것 (즉, 그 병리학 및/또는 증상을 역전시키는 것).

[0101] 전술한 용어들의 정의와 관련해서, 이러한 정의에는, 특별히 명시되지 않은 치환기들도 부가적으로 포함될 수 있다는 견지로 포괄적으로 해석되어야 한다. 따라서, C_1 알킬은 탄소 원자가 하나라는 것을 가리키는 것이지 탄소 원자 상의 치환기들이 무엇인지를 가리키는 것은 아니다. 그러므로, C_1 알킬은 메틸 (즉, $-CH_3$) 뿐만 아니라 $-R_aR_bR_c$도 포함한다 (여기서 R_a, R_b, 및 R_c는 각각 독립적으로 수소 또는 탄소에 부착된 원자가 헤테로원자 또는 시아노인 그 밖의 치환기일 수 있다). 따라서, CF_3, CH_2OH 및 CH_2CN는 모두 C_1 알킬이다.

발명의 상세한 설명

[0102] 본 발명은 디펩티딜 펩티다제 IV (이하, DPP-IV라 칭함)를 억제하는데 사용될 수 있는 화합물, 조성물, 키트 및 제조 물품에 관한 것이다.

[0103] DPP-IV (EC.3.4.14.5. DPP4, DP4, DAP-IV, 아데노신 데아미나제 복합 단백질 2, 아데노신 데아미나제 결합 단백질 (ADAbp) 또는 CD26이라고도 알려져 있음)은 766 잔기의 240 kDa 단백질로서 고도로 특이적인 막 결합 비클래식 세린 아미노디펩티다제이다. DPP-IV는 프로테아제 활성의 세린형 메카니즘을 가지며, 끝에서 두번째 위치에 프롤린 또는 알라닌이 있는 펩타이드의 아미노 말단으로부터 디펩타이드를 절단해낸다. 이에 더해, X-Gly형 또는 X-Ser형 디펩타이드의 느린 방출이 몇가지 자연 발생적인 펩타이드에서 보고되었다. DPP-IV는 다양한 여러가지 조직 (내장, 간, 폐, 신장 및 태반)의 상피 및 내피 세포 상에서 구성 발현되며 체액에서도 발견된다. DPP-IV는 또한 순환 T 임파구 상에서도 발현되며 세포 표면 항원 CD-26과 동일한 것으로 나타났다. 전장 길이의 DPP-IV의 야생형은 GenBank 수탁 번호 NM_001935에 설명되어 있다 ("Dipeptidyl peptidase IV (CD 26) gene expression in enterocyte-like colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2. Cloning of the complete human coding sequence and changes of dipeptidyl peptidase IV mRNA levels during cell differentiation" Darmoul, D., Lacasa, M., Baricault, L., Marguet, D., Sapin, C., Trotot, P., Barbat, A. and Trugnan, G., J. Biol. Chem., 267 (7), 4824-4833, 1992).

[0104] DPP-IV는 세린 프로테아제의 S9 패밀리, 더욱 구체적으로는 S9B 패밀리에 속하는 구성원이다. S9 패밀리의 다른 구성원으로는 다음을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[0105] 서브패밀리 S9A: 디펩티딜-펩티다제; 올리고펩티다제 B (EC 3.4.21.83);

[0106] 올리고펩티다제 B; 프롤릴 올리고펩티다제 (EC 3.4.21.26);

[0107] 서브패밀리 S9B: 디펩티딜 아미노펩티다제 A; 디펩티딜 아미노펩티다제 B

[0108] 디펩티딜-펩티다제 IV (EC 3.4.14.5); 디펩티딜-펩티다제 V

[0109] 섬유아세포 활성화 단백질 α 서브유닛; 세프라제

[0110] 서브패밀리 S9C: 아실아미노아실-펩티다제 (EC 3.4.19.1)

[0111] 본 발명의 화합물은 또한 다른 S9 패밀리 멤버의 억제 활성도 가질 수 있으므로 이들 다른 패밀리 멤버와 연관된 질병 증상을 다스리는데도 이용될 수 있다.

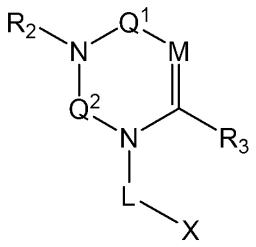
[0112] **1. DPP-IV의 결정 구조**

[0113] 캘리포니아 샌디에고에 소재하는 시릭스, 인코포레이티드 (Syrrx, Inc.)는 최근 DPP-IV의 결정 구조를 규명하였다. 이 결정 구조에 대한 정보는 본 발명에 제공된 DPP-IV 억제제를 설계하는데 이용되었다.

[0114] 도 1은 DPP-IV의 구조의 리본 다이아그림 개략도로서, 이 단백질의 2차 구조 요소가 하이라이트 되어 있다. DPP-IV는 대략 높이가 70 Å이고 직경은 60 Å인 실린더 모양의 분자이다. DPP-IV의 촉매적 트라이어드 (Ser642, Asp720 및 His752)가 "공과 막대기" 모형으로 이 도면의 중심부에 그려져 있다. 이 아미노산 트라이어드는 DPP-IV의 펩티다제 도메인이나 촉매 도메인에 위치한다. 촉매 도메인은 β 프로펠러 도메인에 공유 결합되어 있다. DPP-IV의 촉매 도메인은 잔기 1-67과 511-778을 포함한다. DPP-IV의 촉매 도메인은 특징적인 α/β 하이드롤라제 폴드를 채택한다. 이 도메인의 코어는 8가닥짜리 β시트를 함유하는데 여기서 한 가닥을 제외한 나머지 모든 가닥들은 평행하다. α 시트는 크게 뒤틀려져 있고 한쪽 면에는 3개의 α 나선이, 다른 쪽 면에는 5개의 α 나선이 측면 배치되어 있다. β 가닥의 위상학은 1, 2, -1x, 2x 및 (1x)이다 (J. S. Richardson: The anatomy and taxonomy of protein structure; (1981) *Adv. Protein Chem.* 269, 15076-15084.). 활성부의 모양과 하전 특성에 기여하는 몇가지 잔기들이 동정되었다. 이 잔기들에 관한 정보는 본 발명의 DPP-IV 억제제를 설계하는데 중요한 역할을 하였다.

[0115] **2. DPP-IV 억제제**

[0116] 일 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제는 다음 화학식을 갖는다:



[0117]

[0118] 식 중,

[0119] M은 N 또는 CR_4;

[0120] Q^1 및 Q^2은 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$ 중에서 선택되고;

[0121] R_2는 수소이거나 또는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_{1-5})알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0122] R_3은 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7 원 고리 중에서 선택된다;

[0123] R_4는 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미

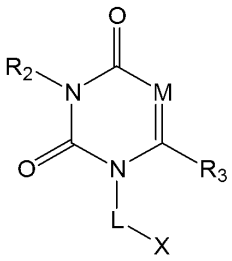
노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0124] R_9는 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0125] L은 X와 L이 부착된 고리 사이를 1, 2 또는 3개의 원자만큼 이격시켜주는 링커로서, 이 링커를 구성하는 원자들은 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택된다;

[0126] X는 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0127] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 다음 화학식을 갖는 화합물들이 포함된다:



[0128]

[0129] 식 중,

[0130] M은 N 또는 CR_4;

[0131] R_2는 수소이거나 또는 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_1-_5)알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_1-_5)알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-_5)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0132] R_3는 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_1-_{10})알킬, 아미노, (C_1-_{10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7 원 고리 중에서 선택된다;

[0133] R_4는 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-_{10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-_{10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0134] L은 X와 L이 부착된 고리 사이를 1, 2 또는 3개의 원자만큼 이격시켜주는 링커로서, 이 링커를 구성하는 원자들은 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택된다;

[0135] X는 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들

은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0136] **치환기 L:**

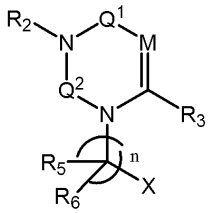
[0137] 전술한 구체예들 중 한가지 변형예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 이격기인 L의 1, 2 또는 3개의 원자들이 탄소 원자들인 화합물들이 포함된다. 또 다른 변형예에서, 이격기인 L의 1, 2 또는 3개의 원자들은 1 이상의 산소와 1 이상의 질소 원자로 이루어진 링커기 중에서 선택된다. 또 다른 변형예에서, L은 고리 원자로부터 X를 1개의 원자만큼 이격시킨다.

[0138] 전술한 구체예들 중 한가지 변형예에서, L은 CH_2-, $-CH_2CH_2$-, $-CH_2CH_2CH_2$-, -C(O)-, $-CH_2C(O)$-, $-C(O)CH_2$-, $-CH_2-C(O)CH_2$-, $-C(O)CH_2CH_2$-, $-CH_2CH_2C(O)$-, -O-, $-OCH_2$-, $-CH_2O$-, $-CH_2OCH_2$-, $-OCH_2CH_2$-, $-CH_2CH_2O$-, $-N(CH_3)$-, $-NHCH_2$-, $-CH_2NH$-, $-CH_2NHCH_2$-, $-NHCH_2CH_2$-, $-CH_2CH_2NH$-, -NH-C(O)-, $-NCH_3-C(O)$-, -C(O)NH-, $-C(O)NCH_3$-, $-NHC(O)CH_2$-, $-C(O)NHCH_2$-, $-C(O)CH_2NH$-, $-CH_2NHC(O)$-, $-CH_2C(O)NH$-, $-NHCH_2C(O)$-, -S-, $-SCH_2$-, $-CH_2S$-, $-SCH_2CH_2$-, $-CH_2SCH_2$-, $-CH_2CH_2S$-, -C(O)S-, $-C(O)SCH_2$-, $-CH_2C(O)S$-, $-C(O)CH_2S$-, 및 $-CH_2SC(O)$- 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0139] 전술한 구체예들 중 또 다른 변형예에서, L은 $-CH_2$-, -C(O)-, $-CH_2C(O)$-, $-C(O)CH_2$-, $-CH_2-C(O)CH_2$-, $-C(O)CH_2CH_2$-, 및 $-CH_2CH_2C(O)$- 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0140] 전술한 구체예들 중 또 다른 변형예에서, -L-X는 함께 $-(CH_2)$-(2-시아노)페닐; $-(CH_2)$-(3-시아노)페닐; $-(CH_2)$-(2-히드록시)페닐; $-(CH_2)$-(3-히드록시)페닐; $-(CH_2)$-(2-알케닐)페닐; $-(CH_2)$-(3-알케닐)페닐; $-(CH_2)$-(2-알키닐)페닐; $-(CH_2)$-(3-알키닐)페닐; $-(CH_2)$-(2-메톡시)페닐; $-(CH_2)$-(3-메톡시)페닐; $-(CH_2)$-(2-니트로)페닐; $-(CH_2)$-(3-니트로)페닐; $-(CH_2)$-(2-카르복시)페닐; $-(CH_2)$-(3-카르복시)페닐; $-(CH_2)$-(2-카르복사미도)페닐; $-(CH_2)$-(3-카르복사미도)페닐; $-(CH_2)$-(2-설폰아미도)페닐; $-(CH_2)$-(3-설폰아미도)페닐; $-(CH_2)$-(2-테트라졸릴)페닐; $-(CH_2)$-(3-테트라졸릴)페닐; $-(CH_2)$-(2-아미노메틸)페닐; $-(CH_2)$-(3-아미노메틸)페닐; $-(CH_2)$-(2-히드록시메틸)페닐; $-(CH_2)$-(3-히드록시메틸)페닐; $-(CH_2)$-(2-페닐)페닐; $-(CH_2)$-(3-페닐)페닐; $-(CH_2)$-(2-할로)페닐; $-(CH_2)$-(3-할로)페닐; $-(CH_2)$-(2-$CONH_2$)페닐; $-(CH_2)$-(3-$CONH_2$)페닐; $-(CH_2)$-(2-$CONH(C_1-_7)$알킬)페닐; $-(CH_2)$-(3-$CONH(C_1-_7)$알킬)페닐; $-(CH_2)$-(2-$CO_2(C_1-_7)$알킬)페닐; $-(CH_2)$-(3-$CO_2(C_1-_7)$알킬)페닐; $-(CH_2)$-(2-NH_2)페닐; $-(CH_2)$-(3-NH_2)페닐; $-(CH_2)$-(2-(C_3-_7)알킬)페닐; $-(CH_2)$-(3-(C_3-_7)알킬)페닐; $-(CH_2)$-(2-(C_3-_7)시클로알킬)페닐; $-(CH_2)$-(3-(C_3-_7)시클로알킬)페닐; $-(CH_2)$-(2-아릴)페닐; $-(CH_2)$-(3-아릴)페닐; $-(CH_2)$-(2-헤테로아릴)페닐; $-(CH_2)$-(3-헤테로아릴)페닐; $-(CH_2)$-2-브로모-5-플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-클로로-5-플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-시아노-5-플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,5-디클로로 페닐; $-(CH_2)$-2,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,5-디브로모 페닐; $-(CH_2)$-2-브로모-3,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-클로로-3,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,3,5-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,3,5,6-테트라플루오로페닐; $-(CH_2)$-2-브로모-3,5,6-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-클로로-3,5,6-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-시아노-3,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-시아노-3,5,6-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-(2-헤테로시클로알킬)페닐; 및 $-(CH_2)$-(3-헤테로시클로알킬)페닐 중에서 선택된 기를 형성하며, 이들은 각각 치환되거나 치환되지 않을수 있다.

[0141] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 IPP-IV 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물들을 포함한다:

[0142] 

[0143] n은 1, 2, 또는 3;

[0144] M은 N 또는 CR_4;

[0145] Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$ 중에서 선택되고;

[0146] R_2는 수소이거나 또는 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_1-_5)알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_1-_5)알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-_5)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 및 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0147] R_3는 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_1-_{10})알킬, 아미노, (C_1-_{10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7 원 고리 중에서 선택된다;

[0148] R_4는 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-_{10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-_{10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0149] 각각의 R_5 및 R_6는 독립적으로 수소이거나 또는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬, 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알콕시, 시아노, 및 할로 중에서 선택되며, 또는 R_5 및 R_6는 함께 고리를 형성하기도 한다;

[0150] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0151] X는 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 서택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0152] **<u>치환기 X:</u>**

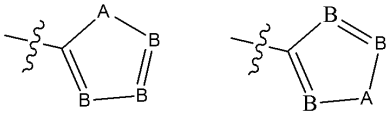
[0153] 본 발명의 변형예에서, X가 치환 또는 비치환 (C_{3-7})시클로알킬인 화합물이 제공된다. 전술한 각각의 변형예에 따라, 본 발명은 X가 치환 또는 비치환 (C_{3-7})헤테로시클로알킬이거나, 또는 X가 치환 또는 비치환 아릴인 화합물들을 제공한다.

[0154] 또한, 전술한 각각의 변형예에 따라, 본 발명은 X가 치환 또는 비치환 페닐이거나, 또는 X가 치환 또는 비치환 헤테로아릴인 화합물을 제공한다. 전술한 변형에 따른 또 다른 변형예에서, X는 고리의 2 또는 3위에 비수소 치환기를 갖는 고리이다.

[0155] 전술한 변형예에 따라, X가, 각각 치환 또는 비치환된 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 시아노, 니트로, 할로, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택된 비수소 치환기를 고리의 2 또는 3 위에 갖는 고리인 화합물들이 제공된다. 전술한 또 다른 변형예에서, X는 치환 또는 비치환된 할로페닐 또는 디할로페닐이다. 또 다른 변형예에서, X는 치환 또는 비치환 할로아릴, 할로헤테로아릴, 디할로아릴 또는 디할로헤테로아릴이다.

[0156] 전술한 또 다른 변형예에서, X는 (2-시아노)페닐; (3-시아노)페닐; (2-히드록시)페닐; (3-히드록시)페닐; (2-알케닐)페닐; (3-알케닐)페닐; (2-알키닐)페닐; (3-알키닐)페닐; (2-메톡시)페닐; (3-메톡시)페닐; (2-니트로)페닐; (3-니트로)페닐; (2-카르복시)페닐; (3-카르복시)페닐; -(CH_2)-(2-카르복사미도)페닐; (3-카르복사미도)페닐; (2-설폰아미도)페닐; (3-설폰아미도)페닐; (2-테트라졸릴)페닐; (3-테트라졸릴)페닐; (2-아미노메틸)페닐; (3-아미노메틸)페닐; (2-히드록시메틸)페닐; (3-히드록시메틸)페닐; (2-페닐)페닐; (3-페닐)페닐; (2-할로)페닐; (3-할로)페닐; (2-$CONH_2$)페닐; (3-$CONH_2$)페닐; (2-CONH(C_{1-7})알킬)페닐; (3-CONH(C_{1-7})알킬)페닐; (2-CO_2(C_{1-7})알킬)페닐; (3-CO_2(C_{1-7})알킬)페닐; (2-NH_2)페닐; (3-NH_2)페닐; (2-(C_{3-7})알킬)페닐; (3-(C_{3-7})알킬)페닐; (2-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; (3-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; (2-아릴)페닐; (3-아릴)페닐; (2-헤테로아릴)페닐; (3-헤테로아릴)페닐; 2-브로모-5-플루오로 페닐; 2-클로로-5-플루오로 페닐; 2-시아노-5-플루오로 페닐; 2,5-디클로로 페닐; 2,5-디플루오로 페닐; 2,5-디브로모 페닐; 2-브로모-3,5-디플루오로 페닐; 2-클로로-3,5-디플루오로 페닐; 2,3,5-트리플루오로 페닐; 2,3,5,6-테트라플루오로페닐; 2-브로모-3,5,6-트리플루오로 페닐; 2-클로로-3,5,6-트리플루오로 페닐; 2-시아노-3,5-디플루오로 페닐; 2-시아노-3,5,6-트리플루오로 페닐; (2-헤테로시클로알킬)페닐; 및 (3-헤테로시클로알킬)페닐 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0157] 전술한 변형예에서, 본 발명은 X가 다음 중에서 선택되는 화합물도 포괄한다.

[0158] 

[0159] 식 중,

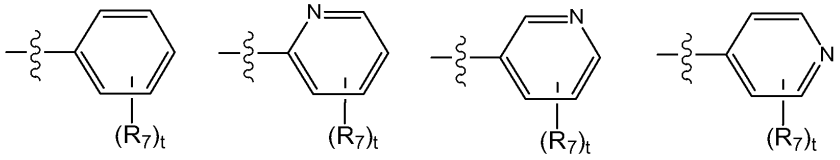
[0160] A는 S, O 또는 NR_{24};

[0161] B는 CR_{23} 또는 N;

[0162] R_{23}는 독립적으로 수소, 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 티오, 시아노, CF_3, 니트로, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며;

[0163] R_{24}는 독립적으로 수소, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0164] 전술한 구체예와 변형예의 한가지 변형예에서, X는 다음 중에서 선택된다:

[0165] 

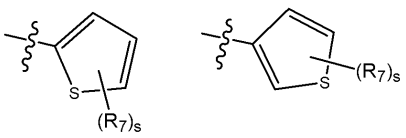
[0166] 식 중,

[0167] t는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5;

[0168] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시

클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되거나, 치환되지 않아도 좋다.

[0169] 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, X는 다음 중에서 선택된다:



[0170]

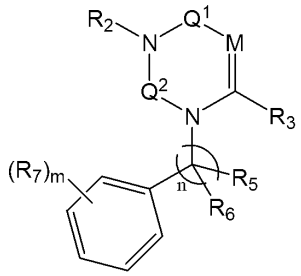
[0171] 식 중,

[0172] s는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0173] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0174] 전술한 화합물들 중 한가지 변형예에서, R_7은 독립적으로 -시아노, -메톡시, -니트로, -카르복시, -설폰아미도, -테트라졸릴, -아미노메틸, -히드록시메틸, -페닐, -할로, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-7})$알킬, $-CO_2(C_{1-7})$알킬, $-NH_2$, -OH, $-(C_{1-5})$알킬, -알케닐, -알키닐, (C_{1-5})시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0175] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 다음의 화합물들이 포함된다:



[0176]

[0177] 식 중,

[0178] m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5;

[0179] n은 1, 2, 또는 3;

[0180] M은 N 또는 CR_4;

[0181] Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$ 중에서 선택되고;

[0182] R_2는 수소이거나 또는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_{1-5})알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며 이들은 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0183] R_3는 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기

및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

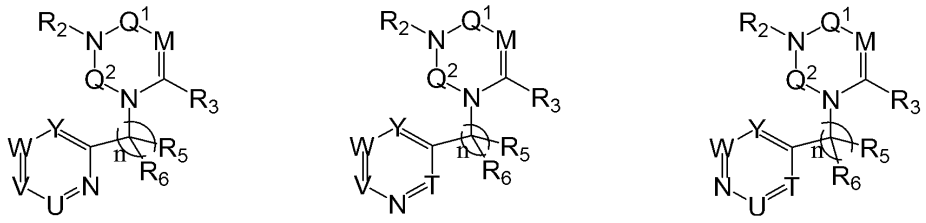
[0184] R_4는 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0185] 각각의 R_5 및 R_6는 독립적으로 수소이거나 또는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬, 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알콕시, 시아노, 및 할로 중에서 선택되며, 또는 R_5와 R_6는함께 고리를 형성한다;

[0186] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은, 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0187] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0188] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제로는 다음 중에서 선택된 화합물들을 들 수 있다:

[0189] 

[0190] 식 중,

[0191] n은 1, 2, 또는 3;

[0192] M은 N 또는 CR_4;

[0193] T, U, V, W 및 Y는 각각 독립적으로 질소이거나 또는 CR_{16}이고, 단 T, U, V, W 및 Y 중 2개 이하 만이 질소이며;

[0194] Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 C=NR_9 중에서 선택된다;

[0195] R_2는 수소이거나 또는 (C_1-$_{10}$)알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_1-$_5$)알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_1-$_5$)알킬, 헤테로(C_3-$_{12}$)시클로알킬, 아릴(C_1-$_{10}$)알킬, 헤테로아릴(C_1-$_5$)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-$_5$)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다;

[0196] R_3는 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

[0197] R_4는 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미

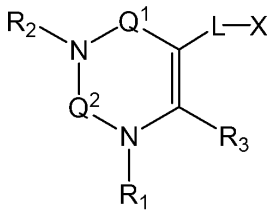
노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다;

[0198] R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 수소이거나 또는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬, 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알콕시, 시아노, 및 할로 중에서 선택되거나, 또는 R_5와 R_6는 함께 고리를 형성한다;

[0199] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0200] 각각의 R_{16}는 독립적으로 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다.

[0201] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 다음 화합물들이 포함된다:

[0202] 

[0203] 식 중,

[0204] Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$ 중에서 선택된다;

[0205] R_1은 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0206] R_2는 수소이거나 또는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_{1-5})알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다;

[0207] R_3는 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

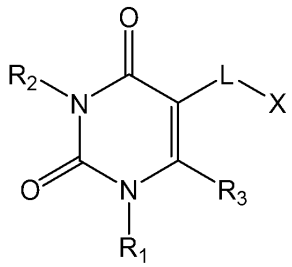
[0208] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0209] L은 X와 L이 부착된 고리 사이를 1, 2 또는 3개의 원자만큼 이격시켜주는 링커로서, 이 링커를 구성하는 원자들은 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택된다;

[0210] X는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시,

헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다.

[0211] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제는 다음 화학식을 갖는 화합물을 포함한다:



[0212]

[0213] 식 중,

[0214] R_1 은 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0215] R_2는 수소이거나 또는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_{1-5})알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0216] R_3는 각각 치환 또는 비치환 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

[0217] L은 X와 L이 부착된 고리 사이를 1, 2 또는 3개의 원자만큼 이격시켜주는 링커로서, 이 링커를 구성하는 원자들은 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택된다;

[0218] X는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0219] <u>치환기 L</u>

[0220] 본 발명의 일 변형예에서, 이격기인 L의 1, 2, 또는 3개의 원자가 탄소 원자만으로 구성된 화합물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, 이격기인 L의 1, 2, 또는 3개의 원자들은 1 이상의 산소 원자와 1 이상의 질소 원자로 이루어진 링커들 중에서 선택된다. 또 다른 변형예에서, L은 X를 고리 원자로부터 원자 1개만큼 이격시킨다.

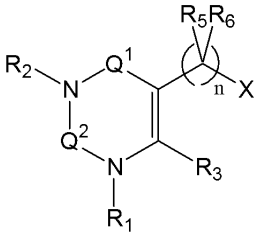
[0221] 본 발명의 변형예와 관련해서, L은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NH-C(O)-$, $-NCH_3-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NCH_3-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-NHCH_2C(O)-$, $-S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2-$

, $-CH_2CH_2S-$, $-C(O)S-$, $-C(O)SCH_2-$, $-CH_2C(O)S-$, $-C(O)CH_2S-$, 및 $-CH_2SC(O)-$ 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0222] 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, L은 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2C(O)-$ 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0223] 전술한 화합물들의 또 다른 변형예에서, -L-X는 함께 취해져서 $-(CH_2)-$(2-시아노)페닐; $-(CH_2)-$(3-시아노)페닐; $-(CH_2)-$(2-히드록시)페닐; $-(CH_2)-$(3-히드록시)페닐; $-(CH_2)-$(2-알케닐)페닐; $-(CH_2)-$(3-알케닐)페닐; $-(CH_2)-$(2-알키닐)페닐; $-(CH_2)-$(3-알키닐)페닐; $-(CH_2)-$(2-메톡시)페닐; $-(CH_2)-$(3-메톡시)페닐; $-(CH_2)-$(2-니트로)페닐; $-(CH_2)-$(3-니트로)페닐; $-(CH_2)-$(2-카르복시)페닐; $-(CH_2)-$(3-카르복시)페닐; $-(CH_2)-$(2-카르복사미도)페닐; $-(CH_2)-$(3-카르복사미도)페닐; $-(CH_2)-$(2-설폰아미도)페닐; $-(CH_2)-$(3-설폰아미도)페닐; $-(CH_2)-$(2-테트라졸릴)페닐; $-(CH_2)-$(3-테트라졸릴)페닐; $-(CH_2)-$(2-아미노메틸)페닐; $-(CH_2)-$(3-아미노메틸)페닐; $-(CH_2)-$(2-히드록시메틸)페닐; $-(CH_2)-$(3-히드록시메틸)페닐; $-(CH_2)-$(2-페닐)페닐; $-(CH_2)-$(3-페닐)페닐; $-(CH_2)-$(2-할로)페닐; $-(CH_2)-$(3-할로)페닐; $-(CH_2)-$(2-$CONH_2$)페닐; $-(CH_2)-$(3-$CONH_2$)페닐; $-(CH_2)-$(2-$CONH(C_{1-7})$알킬)페닐; $-(CH_2)-$(3-$CONH(C_{1-7})$알킬)페닐; $-(CH_2)-$(2-$CO_2(C_{1-7})$알킬)페닐; $-(CH_2)-$(3-$CO_2(C_{1-7})$알킬)페닐; $-(CH_2)-$(2-NH_2)페닐; $-(CH_2)-$(3-NH_2)페닐; $-(CH_2)-$(2-(C_{3-7})알킬)페닐; $-(CH_2)-$(3-(C_{3-7})알킬)페닐; $-(CH_2)-$(2-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; $-(CH_2)-$(3-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; $-(CH_2)-$(2-아릴)페닐; $-(CH_2)-$(3-아릴)페닐; $-(CH_2)-$(2-헤테로아릴)페닐; $-(CH_2)-$(3-헤테로아릴)페닐; $-(CH_2)$-2-브로모-5-플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-클로로-5-플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-시아노-5-플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,5-디클로로 페닐; $-(CH_2)$-2,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,5-디브로모 페닐; $-(CH_2)$-2-브로모-3,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-클로로-3,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,3,5-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2,3,5,6-테트라플루오로페닐; $-(CH_2)$-2-브로모-3,5,6-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-클로로-3,5,6-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-시아노-3,5-디플루오로 페닐; $-(CH_2)$-2-시아노-3,5,6-트리플루오로 페닐; $-(CH_2)-$(2-헤테로시클로알킬)페닐; 및 $-(CH_2)-$(3-헤테로시클로알킬)페닐 중에서 선택된 기를 나타내며, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다.

[0224] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 다음 식을 갖는 화합물이 포함된다:



[0225]

[0226] 식 중,

[0227] n은 1, 2, 또는 3;

[0228] Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$ 중에서 선택되고;

[0229] R_1은 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0230] R_2는 수소이거나 또는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바

이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_{1-5})알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다;

[0231] R_3는 각각 치환 또는 비치환된 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

[0232] 각각의 R_5 및 R_6는 독립적으로 수소이거나 또는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬, 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알콕시, 시아노, 및 할로 중에서 선택되며, 또는 R_5 및 R_6 는 함께 고리를 형성한다;

[0233] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다; 그리고

[0234] X는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다.

[0235] **치환기 X:**

[0236] 전술한 변형예에 따라, 본 발명은 X가 치환 또는 비치환 (C_{3-7})시클로알킬인 화합물을 제공한다. 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, X는 치환 또는 비치환 (C_{3-7})헤테로시클로알킬, 또는 X는 치환 또는 비치환 아릴, 또는 X는 치환 또는 비치환 페닐이다. 또 다른 변형예에서, X는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다.

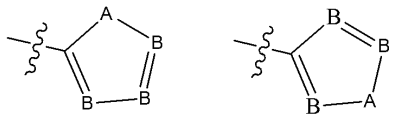
[0237] 전술한 화합물들의 한가지 변형예에서, X는 고리의 2 또는 3위에 비수소 치환기를 갖는 고리이다. 전술한 화합물들의 한가지 변형예에서, X는 각각 치환되거나 치환되지 않은 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 시아노, 니트로, 할로, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택된 비수소 치환기를 고리의 2 또는 3위에 갖는 고리이다.

[0238] 또 다른 변형예에서, X는 치환 또는 비치환 할로페닐 또는 디할로페닐이다. 또 다른 변형예에서는, X가 치환 또는 비치환 할로아릴, 할로헤테로아릴, 디할로아릴 또는 디할로헤테로아릴인 화합물이 제공된다.

[0239] 변형예들로서, 본 발명은 X가 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 (2-시아노)페닐; (3-시아노)페닐; (2-히드록시)페닐; (3-히드록시)페닐; (2-알케닐)페닐; (3-알케닐)페닐; (2-알키닐)페닐; (3-알키닐)페닐; (2-메톡시)페닐; (3-메톡시)페닐; (2-니트로)페닐; (3-니트로)페닐; (2-카르복시)페닐; (3-카르복시)페닐; -(CH_2)-(2-카르복사미도)페닐; (3-카르복사미도)페닐; (2-설폰아미도)페닐; (3-설폰아미도)페닐; (2-테트라졸릴)페닐; (3-테트라졸릴)페닐; (2-아미노메틸)페닐; (3-아미노메틸)페닐; (2-히드록시메틸)페닐; (3-히드록시메틸)페닐; (2-페닐)페닐; (3-페닐)페닐; (2-할로)페닐; (3-할로)페닐; (2-$CONH_2$)페닐; (3-$CONH_2$)페닐; (2-CONH(C_{1-7})알킬)페닐; (3-CONH(C_{1-7})알킬)페닐; (2-CO_2(C_{1-7})알킬)페닐; (3-CO_2(C_{1-7})알킬)페닐; (2-NH_2)페닐; (3-NH_2)페닐; (2-(C_{3-7})알킬)페닐; (3-(C_{3-7})알킬)페닐; (2-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; (3-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; (2-아릴)페닐; (3-아릴)페닐; (2-헤테로아릴)페닐; (3-헤테로아릴)페닐; 2-브로모-5-플루오로 페닐; 2-클로로-5-플루오로 페닐; 2-시아노-5-플루오로 페닐; 2,5-디클로로 페닐; 2,5-디플루오로 페닐; 2,5-디브로모 페닐; 2-브로모-3,5-디플루오로 페닐; 2-클로로-3,5-디플루오로 페닐; 2,3,5-트리플루오로 페닐; 2,3,5,6-테트라플루오로페닐; 2-브로모-3,5,6-트리플루오로 페닐; 2-클로로-3,5,6-트리플루오로 페닐; 2-시아노-3,5-디플루오로 페닐; 2-시아노-3,5,6-

트리플루오로 페닐; (2-헤테로시클로알킬)페닐; 및 (3-헤테로시클로알킬)페닐인 화합물을 제공한다.

[0240] 전술한 화합물들의 한가지 변형예에서, X는 다음 중에서 선택되는 기이다:

[0241] 

[0242] 식 중,

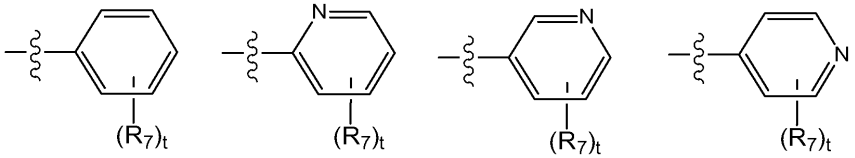
[0243] A는 S, O 또는 NR_{24};

[0244] B는 CR_{23} 또는 N;

[0245] R_{23}는 독립적으로 수소, 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 티오, 시아노, CF_3, 니트로, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다; 그리고

[0246] R_{24}는 독립적으로 수소, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다.

[0247] 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, X는 다음 중에서 선택되는 기이다:

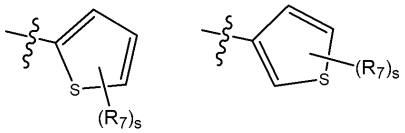
[0248] 

[0249] 식 중,

[0250] t는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0251] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 치환되어도 좋고, 치환되지 않아도 좋다.

[0252] 또 다른 변형예에서, X는 다음 중에서 선택되는 기이다:

[0253] 

[0254] 식 중,

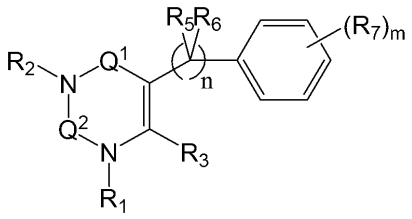
[0255] s는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0256] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐

기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0257] 전술한 화합물들의 또 다른 변형예에서, R_7은 독립적으로 -시아노, -메톡시, -니트로, -카르복시, -설폰아미도, -테트라졸릴, -아미노메틸, -히드록시메틸, -페닐, -할로, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-_7)$알킬, $-CO_2(C_1-_7)$알킬, $-NH_2$, -OH, $-(C_1-_5)$알킬, -알케닐, -알키닐, (C_1-_5)시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬 중에서 선택되는 것이고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0258] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 다음 식을 갖는 화합물이 포함된다:

[0259] 

[0260] 식 중,

[0261] m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5;

[0262] n은 1, 2, 또는 3;

[0263] Q^1 및 Q^2는 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$ 중에서 선택되고;

[0264] R_1은 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-_{10})알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-_{10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0265] R_2는 수소이거나 또는 (C_1-_{10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_1-_5)알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_1-_5)알킬, 헤테로(C_3-_{12})시클로알킬, 아릴(C_1-_{10})알킬, 헤테로아릴(C_1-_5)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-_5)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

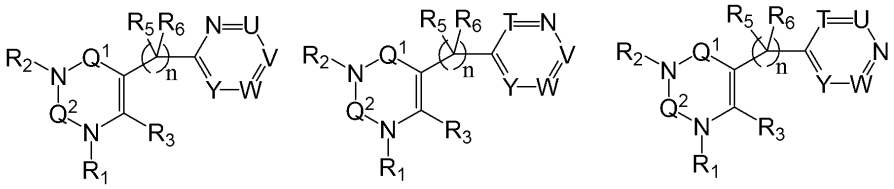
[0266] R_3는 각각 치환되거나 치환되지 않은 과할로(C_1-_{10})알킬, 아미노, (C_1-_{10})알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환된 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

[0267] 각각의 R_5 및 R_6는 독립적으로 수소이거나 또는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬, 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알콕시, 시아노, 및 할로 중에서 선택되며, 또는 R_5 및 R_6 는 함께 고리를 형성한다;

[0268] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_1-_{10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0269] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0270] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 IPP-IV 억제제는 다음 중에서 선택된 화합물일 수 있다:

[0271] 

[0272] 식 중,

[0273] n은 1, 2, 또는 3;

[0274] Q^1 및 Q^2은 각각 독립적으로 CO, CS, SO, SO_2, 및 $C=NR_9$;

[0275] 각각의 T, U, V, W 및 Y는 독립적으로 질소 또는 CR_{16} 이고, 단, T, U, V, W 및 Y 중 2개 이하만이 질소이다;

[0276] R_1은 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0277] R_2는 수소이거나 또는 (C_1-$_{10}$)알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_1-$_5$)알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_1-$_5$)알킬, 헤테로(C_3-$_{12}$)시클로알킬, 아릴(C_1-$_{10}$)알킬, 헤테로아릴(C_1-$_5$)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-$_5$)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0278] R_3는 각각 치환되거나 치환되지 않은 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 및 치환되거나 치환되지 않은 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

[0279] 각각의 R_5 및 R_6는 독립적으로 수소이거나 또는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬, 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알콕시, 시아노, 및 할로 중에서 선택되며, 또는 R_5 및 R_6 는 함께 고리를 형성하기도 한다;

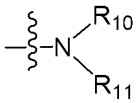
[0280] R_9은 수소이거나 또는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 바이시클로아릴, 및 헤테로바이시클로아릴 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0281] 각각의 R_{16}은 독립적으로할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0282] **치환기 R_3:**

[0283] 전술한 구체예 및 변형예 각각과 관련해서, 본 발명은 R_3가 각각 치환되거나 치환되지 않은 아미노, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리인 화합물을 제공한다.

[0284] 또한, 전술한 구체예와 변형예 각각에 따라, 본 발명은 또한 R_3가 다음 구조를 갖는 화합물도 제공한다

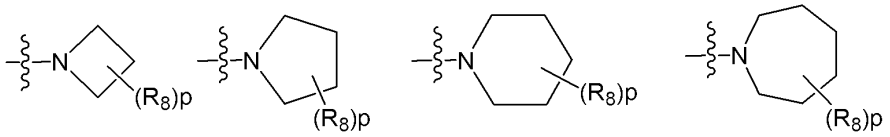


[0285]

[0286] 식 중, R_{10} 및 R_{11}은 각각 독립적으로 수소, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 설포닐기, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이 때 이들은 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋으며, 또는 R_{10}과 R_{11}은 함께 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 4, 5, 6, 또는 7원 고리를 형성하기도 한다.

[0287] 전술한 구체예 및 변형예들의 또 다른 변형예에 따라, R_3는 치환 또는 비치환된 3, 4, 5, 6, 또는 7원 고리, 즉 R_3는 치환 또는 비치환된 3, 4, 5, 6, 또는 7원 시클로알킬, 또는 R_3는 치환 또는 비치환된 4, 5, 6, 또는 7원 헤테로시클로알킬이다. 전술한 또 다른 변형예에서, R_3는 치환 또는 비치환된 아릴이거나, 또는 R_3는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0288] 전술한 구체예와 변형예의 한가지 변형예에서, R_3는 다음 중에서 선택되는 기이다:

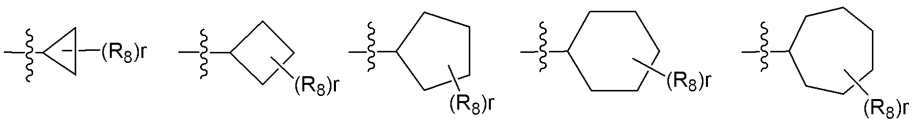


[0289]

[0290] 식 중,

[0291] p는 0-12이고 각각의 R_8은 독립적으로 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택된다.

[0292] 전술한 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, R_3는 다음 중에서 선택되는 기이다:



[0293]

[0294] 식 중,

[0295] r은 0-13이고 각각의 R_8은 독립적으로 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택된다.

[0296] 전술한 구체예 및 변형예 각각에서 본 발명의 DPP-IV 억제제에는 R_3가 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 퓨란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 트리아졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 벤조퓨란, 이소벤조퓨란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 퀴나졸린, 나프티리딘, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 프탈라진, 및 벤조티아졸 중에서 선택된 치환 또는 비치환 헤테로아릴인 화합물이 포함될 수 있다.

[0297] 또한, 전술한 구체예와 변형예에 따라, R_3는 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 및 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴 중에서 선택될 수 있다. 또 다른 변형예에서, R_3는 필요에 따라 고리 내에 O, N(O), N, S, SO, SO_2 또는 카르보닐기를 포함하는, 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 (C_{3-7})시클로알킬 고리이다.

[0298] 전술한 구체예와 변형예 각각에 따라, R_3는 또한 R_3가 1차, 2차 또는 3차 아민, 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로시클로알킬, 및 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴 중에서 선택된 치환기를 포함하도록 치환될 수도 있다.

[0299] 본 발명의 특정 변형예에서, R_3는 단백질의 활성부 잔기의 카르복실산 측쇄와 상호반응할 수 있는 염기성 질소 원자를 포함한다. 한가지 변형예에서, R_3의 이 염기성 질소는 R_3가 부착되어 있는 고리 원자로부터 1-5 원자만큼 이격되어 있다 또 다른 변형예에서, 이 염기성 질소 원자는 1차, 2차 또는 3차 아민의 일부를 구성한다. 또 다른 변형예에서, 이 염기성 질소 원자는 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 질소 고리 원자이다.

[0300] 본 발명의 각 구체예들의 한가지 변형예에서, R_3는 DP-4 활성부 내의 어떤 잔기의 카르복실산 측쇄와 상호반응할 수 있음으로 해서, DP-4에 대한 그 화합물의 결합 친화도에 기여하는 염기성 질소 원자를 포함한다. 본 출원인의 공결정 (co-crystal) 구조에 의하면, 염기성 질소 치환기와 카르복실산 사이에 관찰된 상호반응은 수소 결합 또는 염다리 형성을 통해 일어나는 것으로 보인다.

[0301] 이 변형예에서 목적하는 카르복실산 측쇄 상호반응을 제공하는, R_3의 염기성 질소는 보통, R_3가 결합된 고리 원자와는 직접 결합하지 않는다. 이에 따라, 이 염기성 질소는 전체적인 R_3 모이어티의 치환기인 것으로 볼 수 있을 것이다. 예컨대, R_3가 3-아미노-피페리디닐-1-일인 경우, 이 염기성 질소는 피페리딘 고리의 질소가 아니라 3-아미노기이다. 따라서, R_3는 염기성 질소 치환기로서 아미노기를 추가로 포함하는 치환된 피페리딘 고리로서 볼 수 있을 것이다. 또 다른 변형예에서, R_3의염기성 질소는 필요에 따라, R_3가 결합된 고리 원자로부터 1-5 원자만큼 이격되어 있다.

[0302] R_3의 염기성 질소 원자 모이어티는 필요에 따라, 1차, 2차 또는 3차 아민, 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로시클로알킬, 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 및 질소가 루이스 염기로서 작용할 수 있는, 또 다른 질소 함유 모이어티 중에서 선택되어도 좋다. 염기성 질소 함유 모이어티에 더해, 염기성 단일쌍의 산소와 같은 다른 루이스 염기도 DP-4 활성부 중 어떤 잔기의 카르복실산 측쇄와 상호반응할 수 있을 것으로 보인다.

[0303] 또 다른 구체예에서, R_3는 1개 이상의 R_8 치환기로 추가로 치환된다. R_8 치환기들 중 1개 이상은 카르복실산 측쇄와 상호반응할 수 있는 염기성 질소 원자를 포함할 수 있다. 이와 관련해서, R_8은 필요에 따라, 1차, 2차 또는 3차 아민, 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로시클로알킬, 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴, 및 질소가 루이스 염기로서 작용할 수 있는 기타의 질소 함유 모이어티 중에서 선택된 모이어티를 포함할 수도 있다.

[0304] 이 변형예에 따라 염기성 질소를 갖는 모이어티들의 특정 예로는, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬$)_2$, 피페라진, 이미다졸, 및 피리딘을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 염기성 질소를 포함하는 또 다른 부가적인 R_3기의 비제한적인 예로는 3-아미노-피페리디닐-1-일, 3-아미노메틸-피롤리딘-1-일, 3-아미노아제티딘-1-일, 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일, 3-아미노시클로펜-1-틸, 3-아미노메틸시클로펜-1-틸, 3-아미노메틸시클로헥-1-실, 3-아미노헥사히드로아제핀-1-일, 3-아미노-시클로헥-1-실, 피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일, 3-아미노-피롤리딘-1-일, R-3-아미노피페리딘-1-일, R-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일, 3-아미노-시클로헥-1-실, 3-아미노-시클로펜-1-틸, 및 3-아미노-피롤리딘-1-일을 들 수 있으며, 이들 각각은 필요에 따라 추가로 치환되어도 좋다.

[0305] 또 다른 변형예에서, R_8 중 적어도 하나는 단백질의 활성부 잔기의 카르복실산 측쇄와 상호반응할 수 있는 염기성 질소 원자를 포함한다. 또 다른 변형예에서, 이 염기성 질소 원자는 1차, 2차 또는 3차 아민의 일부를 형성한다. 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, 염기성 질소 원자는 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로시클로알킬 또는 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로아릴의 질소 고리 원자이다.

[0306] 본 발명의 각각의 구체에들의 한가지 변형예서, R_8 중 적어도 하나는 질소 고리 원자를 포함하는 치환 또는 비치

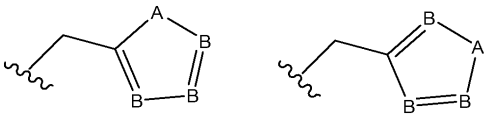
환된 헤테로시클로알킬이거나, 질소 고리 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 또 다른 변형예에서, R_8 중 적어도 하나는 $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬), $-N(C_{1-5}$ 알킬$)_2$, 피페라진, 이미다졸, 및 피리딘 중에서 선택된다.

[0307] 전술한 구체예와 변형예 각각에 따라, R_3는 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 3-아미노-피페리디닐-1-일, 3-아미노메틸-피롤리딘-1-일, 3-아미노아제티딘-1-일, 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일, 3-아미노시클로펜-1-틸, 3-아미노메틸시클로펜-1-틸, 3-아미노메틸시클로헥-1-실, 3-아미노헥사히드로아제핀-1-일, 3-아미노-시클로헥-1-실, 피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일, 3-아미노-피롤리딘-1-일, R-3-아미노피페리딘-1-일, R-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일, 3-아미노-시클로헥-1-실, 3-아미노-시클로펜-1-틸, 및 3-아미노-피롤리딘-1-일 중에서 선택된다.

[0308] 한가지 변형예에서, Q^1 및 Q^2 중 적어도 하나는 CO이다. 전술한 화합물들의 또 다른 변형예에서,Q^1 및 Q^2는 CO이다.

[0309] **치환기 M:**

[0310] 또 다른 변형예에서, 본 발명은 M이 질소인 화합물을 제공한다. 또 다른 변형예에서, M은 CR_4이고 여기서 R_4는 다음 중에서 선택된다:

[0311] 

[0312] 식 중,

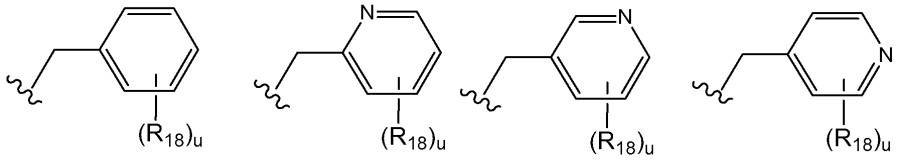
[0313] A는 S, O 또는 NR_{24};

[0314] B는 CR_{23} 또는 N;

[0315] R_{23}는 독립적으로 수소, 할로, 과할로$(C_1$-$_{10})$알킬, 아미노, 티오, 시아노, CF_3, 니트로, $(C_1$-$_{10})$알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로$(C_3$-$_{12})$시클로알킬, 아릴$(C_1$-$_{10})$알킬, 헤테로아릴 $(C_1$-$_5)$알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0316] R_{24}는 독립적으로 수소, 과할로$(C_1$-$_{10})$알킬, 아미노, $(C_1$-$_{10})$알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로$(C_3$-$_{12})$시클로알킬, 아릴$(C_1$-$_{10})$알킬, 헤테로아릴 $(C_1$-$_5)$알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

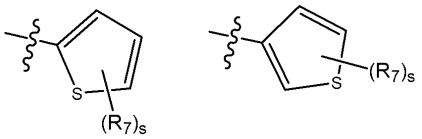
[0317] 또 다른 변형예에서, 본 발명은 M이 CR_4이고 여기서 R_4는 다음 중에서 선택된 것인 화합물을 제공한다:

[0318] 

[0319] 식 중, u는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 각각의 R_{18}은 독립적으로 할로, 과할로$(C_1$-$_{10})$알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이민기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고

치환되지 않아도 좋다.

[0320] 또 다른 변형예에서, M이 CR_4이고 여기서 R_4는 다음 중에서 선택된 것인 화합물이 제공된다:



[0321]

[0322] 식 중,

[0323] s는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0324] 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0325] **치환기 R_5 및 R_6:**

[0326] 본 발명의 변형예에 따라, R_5와 R_6가 수소인 화합물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, R_5와 R_6는 함께 고리를 형성한다. 또 다른 변형예에서, R_5 및 R_6 중 적어도 하나는 불소와 같은 할라이드이다.

[0327] 본 발명의 또 다른 변형예에서, R_5 및 R_6 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환된 -(C_{1-8})알킬렌R_{13} 이고, 여기서 R_{13}은 (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{4-12})시클로알킬, (C_{6-12})아릴, 헤테로(C_{5-12})아릴, (C_{9-12})바이시클로알킬, 헤테로(C_{9-12})바이시클로알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴 및 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴 중에서 선택되며, 이들 각각은 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0328] 전술한 화합물들 중 또 다른 변형예에서, R_5 및 R_6는 수소, m은 1 또는 2이고, 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, CF_3, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0329] 본 발명의 변형예에 따라, 두개의 R_7이 함께 치환 또는 비치환된 융합 또는 브리지된 고리를 형성한다.

[0330] 또 다른 변형예에서, n은 1, 2 또는 3이고; R_5 및 R_6는 수소인 화합물이 제공된다. 또 다른 변형예에서, n은 1 또는 2이고; R_3는 아미노, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택되며; R_5 및 R_6는 수소이다.

[0331] 전술한 화합물 중 한가지 변형예에서, R_5 및 R_6는 수소이고 R_7은 2-시아노이다. 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, n은 1이다. 전술한 화합물의 또 다른 변형예에서, n은 1, 2 또는 3이고; R_5 및 R_6는 수소이며; R_3는 (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_3-$_{12}$)시클로알킬, 아릴(C_1-$_{10}$)알킬, 헤테로아릴 (C_1-$_5$)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 및 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴 중에서 선택되며 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0332] 전술한 화합물의 변형예에 따라, n은 1, 2 또는 3이고; R_5 및 R_6는 수소이며; 각각의 R_7은 독립적으로 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 알케닐, 알키닐, CF_3, 시아노, 니트로, 히드록시, 헤테로아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0333] **치환기 R_7:**

[0334] 전술한 변형예에서, 2개의 R_7이 함께 치환 또는 비치환된 융합 고리를 형성하는 화합물이 제공된다. 또 다른 변

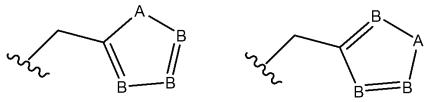
형예에서는 두개의 R_7이 치환 또는 비치환된 브릿지 고리를 형성한다.

[0335] 전술한 화합물들의 변형예에서, T, U, V, W 및 Y는 함께 취해져서 이용가능한 원자가를 통해 치환되어, T U, V, W 및 Y에 의해 형성된 고리에 융합 또는 브릿지된 고리를 형성하며, 여기서 이 고리는 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0336] **치환기 R_2:**

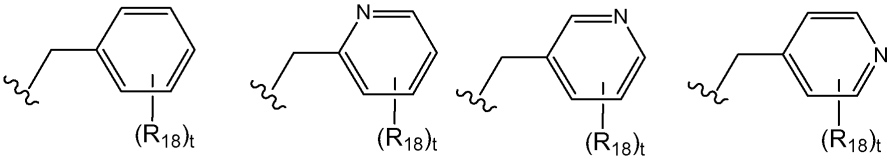
[0337] 전술한 구체예와 변형예 각각에 따라, 본 발명은 R_2가 치환 또는 비치환된 (C_{1-10})알킬인 화합물을 제공한다. 또 다른 변형예에서, R_2는 치환 또는 비치환된 (C_{1-4})알킬이다. 또 다른 변형예에서, R_2는 -Y-Z이며 여기서 Y는 Y가 결합된 고리로부터 Z를 1, 2 또는 3개 원자만큼 이격시키는 링커이며, 이 때, 이격기인 링커를 구성하는 원자는 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택된다; Z는 수소이거나 또는(C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0338] 또 다른 변형예에서, R_2는 다음 중에서 선택된다:

[0339] 

[0340] 식 중 A는 S, O 또는 NR_{24}; B는 CR_{23} 또는 N이고; R_{23}는 독립적으로 수소, 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, 티오, 시아노, CF_3, 니트로, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다; R_{24} 는 독립적으로 수소, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{8-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 이미노기, 카르보닐기, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0341] 또 다른 변형예에서, R_2는 다음 중에서 선택된다:

[0342] 

[0343] 식 중, t는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 및 각각의 R_{18}은 독립적으로 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, (C_{1-10})알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 시아노, 니트로, 히드록시, 알콕시, 카르보닐기, 이민기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0344] 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제의 특정예로는 다음 화합물을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다:

[0345] 2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴;

[0346] 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴;

[0347] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0348] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0349] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0350] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0351] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0352] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0353] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0354] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0355] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0356] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0357] 2-{6-[아제판-3(±)-일아미노]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (14);

[0358] 2-{6-[3(±)-아미노-아제판-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0359] 2-[6-(2-아미노-에틸아미노)-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴;

[0360] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0361] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0362] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0363] 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴;

[0364] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0365] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0366] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴;

[0367] 3-{4-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르;

[0368] 3-{4-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산;

[0369] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0370] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0371] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2,5-디-클로로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0372] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-3,6-디-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0373] (R)-2-((6-(3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)-4-플루오로벤조니트릴; 및

[0374] 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴.

[0375] 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제의 특정예로는 추가로 다음 화합물들을 들 수 있다:

[0376] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0377] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0378] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0379] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0380] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0381] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0382] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0383] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0384] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0385] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0386] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0387] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0388] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0389] 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴

[0390] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0391] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0392] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴;

[0393] 3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르;

[0394] 3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산;

[0395] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온; 및

[0396] 2-[6-(3(R)-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴.

[0397] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 이들 화합물을 약학적으로 허용가능한 염 형태로 제공한다.

[0398] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 이들 화합물을 단일 입체이성질체로서 제공한다.

[0399] 또 다른 구체예에서 본 발명은 이 화합물을 활성 성분으로서 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 변형예에서, 본 발명은 경구 투여에 적합한 고형 포뮬레이션인 약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 변형예에서, 본 발명은 약학적 정제 조성물을 제공한다. 또 다른 변형예에서, 본 발명은 경구 투여하기에 적합한 액상 포뮬레이션인 약학적 조성물을 제공한다. 또 다른 변형예에서, 본 발명은 비경구 투여에 적합한 액상 포뮬레이션인 약학적 조성물을 제공한다.

[0400] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장내, 볼내, 항문내, 리포좀내, 흡입, 질, 눈을 통해, 국소 전달을 통해 (예컨대 카테테르 또는 스텐트에 의해), 피하, 지방내, 관절내, 및 경막내 중에서 선택된 경로에 의해 투여되는데 적합한, 본 발명의 화합물을 함유하는 약학

적 조성물을 제공한다.

[0401] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 사용안내서가 함께 제공되는 키트를 제공하며, 이러한 사용안내서는 조성물을 투여하여 치료하고자 하는 질병의 상태, 보관 정보, 투여량 정보 및/또는 조성물의 투여 경로 중에서 선택된 정보의 한가지 이상의 형태를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 화합물과 복수 투약 형태의 화합물을 함유하는 키트를 제공한다.

[0402] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 포장재를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 또 다른 변형예에서, 포장재는 화합물을 수납하기 위한 용기를 포함한다. 또 다른 변형예에서, 본 발명은 조성물을 투여하여 치료하고자 하는 질병의 상태, 보관 정보, 투여량 정보 및/또는 조성물의 투여 경로 중에서 선택된 한가지 이상을 가리키는 라벨이 용기에 포함되어 있는 제조 물품을 제공한다.

[0403] 또 다른 변형예에서, 본 발명은 복수회 투여 형태로 화합물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0404] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물과 DPP-IV를 접촉시키는 것을 특징으로 하는 DPP-IV의 억제 방법을 제공한다.

[0405] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 생체내에서 DPP-IV를 억제하기 위해 본 발명에 따른 화합물을 대상자 내에 존재시킴을 특징으로 하는 DPP-IV의 억제 방법을 제공한다.

[0406] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 생체내에서 두번째 화합물로 전환되는 첫번째 화합물을 대상자에게 투여함을 특징으로 하는 DPP-IV의 억제 방법을 제공하며, 여기서 전술한 두번째 화합물은 생체내에서 DPP-IV를 억제하는 것으로서 본 발명의 화합물이다.

[0407] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 대상자에게 투여함을 특징으로 하는 치료 방법을 제공한다.

[0408] 또 다른 구체예에서 본 발명은 DPP-IV가, 그 질병 상태의 병리학 및/또는 증상에 관계된 활성을 갖는 것인 질병 상태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 그 질병 상태를 치료하는데 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 대상자 체내에 존재하게 함을 특징으로 한다.

[0409] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 암 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0410] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 I형 또는 II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다.

[0411] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 비제한적인 예로서 류마치스성 관절염, 건선 및 다발성 골수염을 비롯한 자가면역 질환 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0412] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 직장결장암, 전립선암, 유방암, 갑상선암, 피부암, 폐암, 또는 두부암 및 경부암의 치료 방법을 제공한다.

[0413] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 부적절한 임파구 또는 조혈세포 활성화 또는 농도에 의해 특징지어지는 증상을 앓는 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는, 전술한 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0414] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 HIV에 감염된 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는, HIV 감염의 치료 방법을 제공한다.

[0415] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 부적절한 임파구 또는 조혈 세포 활성화 또는 농도에 의해 특징지어지는 증상을 앓는 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는 전술한 증상의 치료 방법을 제공하며, 여기서 전술한 증상은 화학 요법이나 방사능 요법의 부작용이다.

[0416] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 부적절한 임파구 또는 조혈 세포 활성화 또는 농도에 의해 특징지어지는 증상을 앓는 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는 전술한 증상의 치료 방법을 제공하며, 여기서 전술한 증상은 신장 부전의 결과이다.

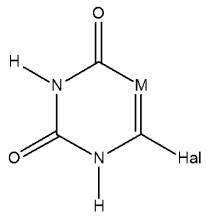
[0417] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 부적절한 임파구 또는 조혈 세포 활성화 또는 농도에 의해 특징지어지는 증상을 앓는 환자에게 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여함을 특징으로 하는 전술한 증상의 치료 방법을

제공하며, 여기서 전술한 증상은 골수 장애의 결과이다.

[0418] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발에 따른 화합물의 치료적 유효량을 면역결핍 증후군을 앓는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 면역결핍 증후군의 치료 방법을 제공한다.

[0419] 또 다른 구체예에서, 본 발명은

[0420] (i) 다음 화학식 C의 화합물을 충분히 생산 할 수 있는 조건 하에서 다음 화학식 A의 화합물을 다음 화학식 B의 화합물과 접촉시키는 공정:



A

[0421]

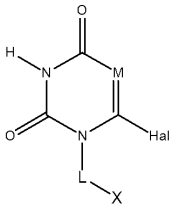
[0422] 식 중, Hal은 할로겐이다;

[0423] $X—L—LG$ **B**

[0424] 식 중, LG는 이탈기이고;

[0425] L은 L은 X와 L이 부착된 고리 사이를 1, 2 또는 3개의 원자만큼 이격시켜주는 링커로서, 이 링커를 구성하는 원자들은 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택되며;

[0426] X는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴(C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 여기서 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;



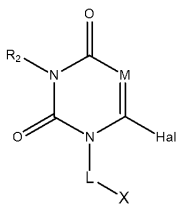
C

[0427]

[0428] (ii) 다음 화학식 E의 화합물을 충분히 생산할 수 있는 조건 하에서, 상기 화학식 C의 화합물을 다음 화학식 D의 화합물과 접촉시키는 공정:

[0429] $R_2—LG'$ **D**

[0430] 식 중, LG'은 이탈기이다;



E

[0431]

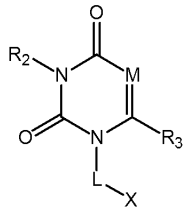
[0432] 식 중,

[0433] R_2는 (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_{1-5})알킬, 헤테로$(C_{3-}$

$_{12}$)시클로알킬, 아릴(C_1-$_{10}$)알킬, 헤테로아릴(C_1-$_5$)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-$_5$)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다; 및

[0434] (iii) 상기 화학식 E의 화합물을 다음 화학식의 피리미딘-디온이 충분량 생산되는 조건 하에서 R_3H와 접촉시키는 공정을 포함하여 이루어지는,

[0435] 다음 화학식의 피리미딘-디온을 생산하는 방법을 제공한다:



[0436]

[0437] 식 중,

[0438] M은 N 또는 CR_4;

[0439] R_2는 수소이거나 또는 (C_1-$_{10}$)알킬, (C_{3-12})시클로알킬, (C_{3-12})시클로알킬(C_1-$_5$)알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬(C_1-$_5$)알킬, 헤테로(C_3-$_{12}$)시클로알킬, 아릴(C_1-$_{10}$)알킬, 헤테로아릴(C_1-$_5$)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴(C_1-$_5$)알킬, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0440] R_3는 각각 치환 또는 비치환된 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 및 치환 또는 비치환된 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리 중에서 선택된다;

[0441] R_4는 수소이거나 또는 할로, 과할로(C_1-$_{10}$)알킬, 아미노, 시아노, 티오, (C_1-$_{10}$)알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0442] L은 X와 L이 부착된 고리 사이를 1, 2 또는 3개의 원자만큼 이격시켜주는 링커로서, 이 링커를 구성하는 원자들은 탄소, 산소, 질소, 및 황 중에서 선택된다;

[0443] X는 (C_1-$_{10}$)알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_3-$_{12}$)시클로알킬, 아릴(C_1-$_{10}$)알킬, 헤테로아릴(C_1-$_5$)알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 설포닐 (C_{1-3})알킬, 설피닐 (C_{1-3})알킬, 이미노 (C_{1-3})알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 카르보닐기, 시아노, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기 중에서 선택되고 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다;

[0444] 한가지 변형예에서, 전술한 피리미딘-디온 생성물은 추가로, 산부가염으로 전환된다. 또 다른 변형예에서, 이 산부가염은 아세테이트, 시트레이트, 히드로클로라이드, L-락테이트, 숙시네이트, 설페이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌-2-설포네이트, 프로피오네이트, 히드로브로메이트,

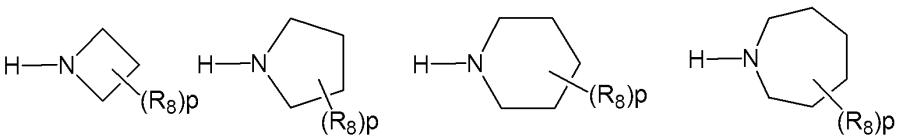
히드로요오데이트, R-만델레이트, 및 L-타르트레이트 중에서 선택된다.

[0445] 전술한 각각의 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, Hal은 화학식 A의 화합물 중 Br, Cl, 및 F 중에서 선택된다.

[0446] 전술한 각각의 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, 공정 (ii)는 추가로 염기의 부가 단계를 포함한다. 특정 변형예에서, 염기는 탄산칼륨이다.

[0447] 전술한 각가그이 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, 공정 (iii)을 거치기 전에, 생성물 E를 추가로 정제한다. 특정 변형예에서, 생성물 E의 정제는 용매 세척 및/또는 크로마토그래피에 의해 실시한다.

[0448] 전술한 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, R_3-H는 2차 아민 또는 아민 히드로클로라이드이다. 또 다른 변형예에서, R_3-H는 다음 중에서 선택된다:

[0449] 

[0450] 식 중, p는 0-12이고 각각의 R_8은 독립적으로 각각 치환 또는 비치환된 할로, 과할로(C_{1-10})알킬, CF_3, 시아노, 니트로, 히드록시, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노, 티오, 알콕시, 카르보닐기, 이미노기, 설포닐기 및 설피닐기, 또는 모노 또는 디히드로클로라이드 중에서 선택된다.

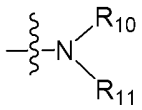
[0451] 전술한 각각의 구체예 및 변형예의 또 다른 변형예에서, 공정 (iii)은 생성물을 1종 이상의 유기 용매 또는 용매 혼합물로 세척하고/세척하거나 컬럼 크로마토그래피를 수행함으로써 정제하는 것을 부가적으로 포함한다.

[0452] 전술한 각각의 구체예 및 변형예의 또 다른 변형예에서, L은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, -C(O)-, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(O)-$, -O-, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, -NH-C(O)-, $-NCH_3-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NCH_3-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-CH_2NHC(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-NHCH_2C(O)-$, -S-, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2CH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2CH_2S-$, -C(O)S-, $-C(O)SCH_2-$, $-CH_2C(O)S-$, $-C(O)CH_2S-$, 및 $-CH_2SC(O)-$ 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다. 특정 변형예에서, L은 $-CH_2-$, -C(O)-, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CH_2-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2C(O)-$ 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0453] 전술한 각각의 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서,-L-X는 함께 취해져서-(CH_2)-(2-시아노)페닐; -(CH_2)-(3-시아노)페닐; -(CH_2)-(2-히드록시)페닐; -(CH_2)-(3-히드록시)페닐; -(CH_2)-(2-알케닐)페닐; -(CH_2)-(3-알케닐)페닐; -(CH_2)-(2-알키닐)페닐; -(CH_2)-(3-알키닐)페닐; -(CH_2)-(2-메톡시)페닐; -(CH_2)-(3-메톡시)페닐; -(CH_2)-(2-니트로)페닐; -(CH_2)-(3-니트로)페닐; -(CH_2)-(2-카르복시)페닐; -(CH_2)-(3-카르복시)페닐; -(CH_2)-(2-카르복사미도)페닐; -(CH_2)-(3-카르복사미도)페닐; -(CH_2)-(2-설폰아미도)페닐; -(CH_2)-(3-설폰아미도)페닐; -(CH_2)-(2-테트라졸릴)페닐; -(CH_2)-(3-테트라졸릴)페닐; -(CH_2)-(2-아미노메틸)페닐; -(CH_2)-(3-아미노메틸)페닐; -(CH_2)-(2-히드록시메틸)페닐; -(CH_2)-(3-히드록시메틸)페닐; -(CH_2)-(2-페닐)페닐; -(CH_2)-(3-페닐)페닐; -(CH_2)-(2-할로)페닐; -(CH_2)-(3-할로)페닐; -(CH_2)-(2-$CONH_2$)페닐; -(CH_2)-(3-$CONH_2$)페닐; -(CH_2)-(2-$CONH(C_{1-7})$알킬)페닐; -(CH_2)-(3-$CONH(C_{1-7})$알킬)페닐; -(CH_2)-(2-$CO_2(C_{1-7})$알킬)페닐; -(CH_2)-(3-$CO_2(C_{1-7})$알킬)페닐; -(CH_2)-(2-NH_2)페닐; -(CH_2)-(3-NH_2)페닐; -(CH_2)-(2-(C_{3-7})알킬)페닐; -(CH_2)-(3-(C_{3-7})알킬)페닐; -(CH_2)-(2-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; -(CH_2)-(3-(C_{3-7})시클로알킬)페닐; -(CH_2)-(2-아릴)페닐; -(CH_2)-(3-아릴)페닐; -(CH_2)-(2-헤테로아릴)페닐; -(CH_2)-(3-헤테로아릴)페닐; -(CH_2)-2-브로모-5-플루오로 페닐; -(CH_2)-2-클로로-5-플루오로 페닐; -(CH_2)-2-시아노-5-플루오로 페닐; -(CH_2)-2,5-디클로로 페닐; -(CH_2)-2,5-디플루오로 페닐;

-(CH_2)-2,5-디브로모 페닐; -(CH_2)-2-브로모-3,5-디플루오로 페닐; -(CH_2)-2-클로로-3,5-디플루오로 페닐; -(CH_2)-2,3,5-트리플루오로 페닐; -(CH_2)-2,3,5,6-테트라플루오로페닐; -(CH_2)-2-브로모-3,5,6-트리플루오로 페닐; -(CH_2)-2-클로로-3,5,6-트리플루오로 페닐; -(CH_2)-2-시아노-3,5-디플루오로 페닐; -(CH_2)-2-시아노-3,5,6-트리플루오로 페닐; -(CH_2)-(2-헤테로시클로알킬)페닐; 및 -(CH_2)-(3-헤테로시클로알킬)페닐 중에서 선택된 기를 나타내며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

[0454] 전술한 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, M은 CH이고 R_3는 다음 식을 포함한다:

[0455] 

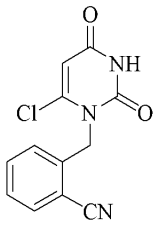
[0456] 식 중, R_{10} 및 R_{11}은 각각 독립적으로 수소, 과할로(C_{1-10})알킬, 아미노, (C_{1-10})알킬, (C_{3-12})시클로알킬, 헤테로(C_{3-12})시클로알킬, 아릴(C_{1-10})알킬, 헤테로아릴 (C_{1-5})알킬, (C_{9-12})바이시클로아릴, 헤테로(C_{4-12})바이시클로아릴, 카르보닐 (C_{1-3})알킬, 티오카르보닐 (C_{1-3})알킬, 아릴, 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 카르보닐기, 설포닐기, 및 설피닐기 중에서 선택되고, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋으며, 또는 R_{10} 및 R_{11}은 함께 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋은 4, 5, 6, 또는 7원 고리를 형성하기도 한다.

[0457] 또 다른 변형예에서, M은 CH이고 R_3는 3-아미노-피페리디닐-1-일, 3-아미노메틸-피롤리딘-1-일, 2-아미노아제티딘-1-일, 3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일, 3-아미노시클로펜-1-틸, 3-아미노메틸시클로펜-1-틸, 3-아미노메틸시클로헥-1-실, 3-아미노헥사히드로아제핀-1-일, 3-아미노-시클로헥-1-실, 피페라진-1-일, 호모피페라진-1-일, 3-아미노-피롤리딘-1-일, R-3-아미노피페리딘-1-일, R-3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일, 3-아미노-시클로헥-1-실, 3-아미노-시클로펜-1-틸, 및 3-아미노-피롤리딘-1-일 중에서 선택되며, 이들은 각각 치환되어도 좋고 치환되지 않아도 좋다.

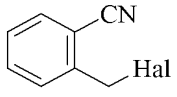
[0458] 또 다른 변형예에서, M은 CH이고 R_2는 치환 또는 비치환 (C_{1-10})알킬이다.

[0459] 또 다른 구체예에서, 본 발명은:

[0460] (i) 다음 화학식의 화합물을 충분량 생산하는 조건 하에서,

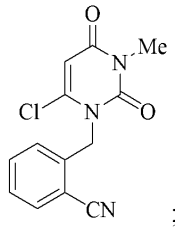
[0461] 

[0462] 6-클로로-1H-피리미딘-2,4-디온을 다음 화학식을 갖는 아릴 할라이드와 혼합하는 공정:

[0463] 

[0464] 식 중, Hal은 Br, Cl, 또는 I이다.

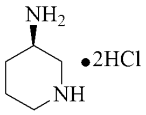
[0465] (ii) 상기 생성물을, 다음 화학식의 화합물을 충분량 생산하는 조건 하에서,



[0466] :

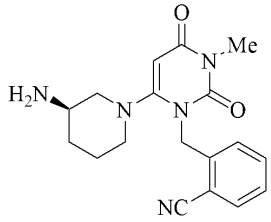
[0467] 메틸 할라이드를 이용하여 알킬화시키는 공정; 및

[0468] (iii) 상기 생성물을 다음 화학식의 화합물과 함께 축합시키는 공정:



[0469] .

[0470] 을 포함하여 이루어지는, 다음 화학식을 갖는 피리미딘-디온의 제조 방법을 제공한다.



[0471]

[0472] 전술한 구체예의 한가지 변형예에서, 피리미딘-디온의 제조 방법은 추가로 산부가염을 형성하는 단계를 포함한다. 또 다른 변형예에서, 이 산부가염은 벤조에이트 염이다.

[0473] 전술한 각각의 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, 피리미딘-디온은 다음 중에서 선택된다:

[0474] 2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴;

[0475] 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴;

[0476] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0477] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0478] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0479] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0480] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0481] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0482] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0483] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0484] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0485] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0486] 2-{6-[아제판-3(±)-일아미노]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (14);

[0487] 2-{6-[3(±)-아미노-아제판-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0488] 2-[6-(2-아미노-에틸아미노)-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴;

[0489] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트

릴;

[0490] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0491] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0492] 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴;

[0493] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0494] 2-{6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0495] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴;

[0496] 3-{4-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르;

[0497] 3-{4-[3-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산;

[0498] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0499] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2,5-디-클로로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0500] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-3,6-디-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0501] (R)-2-((6-(3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)-4-플루오로벤조니트릴; 및

[0502] 6-[3-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온.

[0503] 제133항에서, 피리미딘-디온은 다음 중에서 선택된다:

[0504] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0505] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0506] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0507] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0508] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0509] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0510] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0511] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0512] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0513] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온;

[0514] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0515] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0516] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니

트릴;

[0517] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0518] 2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴;

[0519] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴;

[0520] 3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르;

[0521] 3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산; 및

[0522] 6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온.

[0523] 전술한 각각의 구체예와 변형예의 또 다른 변형예에서, 피리미딘-디온은 입체이성질체들의 혼합물로서 존재한다. 또 다른 변형예에서, 이 피리미딘-디온은 단일 입체이성질체를 포함한다.

[0524] 본 명세서에서 설명되거나 청구되는 모든 구체예, 부가적인 구체예, 변형예 또는 개별적인 화합물들과 관련하여 이러한 모든 구체예, 변형예, 및/또는 개별적인 화합물들은 특별히 언급되는 경우를 제외하고는, 단일 입체이성질체든 입체이성질체의 혼합물 형태이든, 약학적으로 허용가능한 염을 모두 포괄하는 것이다. 마찬가지로, 구체예, 변형예, 및/또는 본 발명의 명세서에 설명되거나 청구된 개별적인 화합물들에 하나 이상의 잠재적인 부제 탄소들이 존재할 경우, 달리 언급하지 않는 한 두개의 가능한 부제 탄소가 모두 포괄되는 것이다.

[0525] **A. DPP-IV 억제제의 염, 수화물 및 전구약물**

[0526] 본 발명의 화합물들은 본 발명의 화합물들로 생체내에서 전환되는 염, 수화물 및 전구약물의 형태로 존재할 수 있고, 필요에 따라 이들 형태로 투여될 수 있는 것일 수 있음을 인식하여야 한다. 예컨대, 본 발명의 화합물을 기술 분야에 잘 알려진 방법에 따라 다양한 유기산 및 무기산 및 유기염기 및 무기염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 전환시켜 사용하는 것도 본 발명의 범위에 속한다.

[0527] 본 발명의 화합물이 유리 염기 형태인 경우, 이 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 약학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드와 같은 히드로할라이드류; 설페이트, 니트레이트, 포스페이트 등과 같은 기타 미네랄산 및 그의 대응하는 염; 및 에탄설포네이트, 톨루엔설포네이트 및 벤젠설포네이트와 같은 알킬설포네이트 및 모노아릴설포네이트; 및 아세테이트, 타르트레이트, 말리에이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트 및 아스코르베이트와 같은 기타 유기산 및 이들의 대응 염류와 반응시킴으로써 약학적으로 허용가능한 산부가염으로서 제조할 수 있다. 본 발명의 부가적인 산부가염의 예로는 다음을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다: 아디페이트, 알지네이트, 아르기네이트, 아스파테이트, 바이설페이트, 바이설파이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설페이트, 푸마레이트, 갈락테레이트 (뮤식산 (music acid)로부터), 갈락투로네이트, 글루코헵토에이트, 클로코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄설포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올리에이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트 및 프탈레이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 유리 염기 형태는 일반적으로 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 물리적 특성 측면에서 그의 대응하는 염 형태와 다소 다르긴 하지만, 다른 면에서는 본 발명의 목적 상, 염은 그의 대응하는 유리 염기 형태와 동등한 것으로 인식되어야 한다.

[0528] 본 발명의 화합물이 유리산 형태인 경우, 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 화합물의 유리산 형태를 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이러한 염기의 예로는 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 비롯한 알칼리금속 수산화물; 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산

화물; 에탄올산칼륨 및 프로판올산나트륨과 같은 알칼리금속 알콕사이드; 및 수산화암모늄, 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 다양한 유기 염기를 들 수 있다. 또한 본 발명의 화합물의 알루미늄염도 포함된다. 본 발명의 부가적인 염기염으로는: 구리염, 제이철염, 제일철염, 리튬염, 마그네슘염, 제이망간염, 제일망간염, 칼륨염, 나트륨염 및 아연염을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 유기 염기염으로는 일차, 이차 및 삼차 아민, 천연 발생적인 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온교환 수지의 염, 예컨대, 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-벤질에틸렌디아민 (벤자틴), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리도카인, 라이신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸아민 (트로메타민)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 유리 염기 형태는 일반적으로 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 물리적 특성이 그들의 대응하는 염 형태와 다소 상이하기는 하나, 그 밖의 다른 점에서는 본 발명의 목적상 염류는 그들의 대응하는 염기 형태와 동등하다.

[0529] 염기성 질소 함유기를 포함하는 본 발명의 화합물들은 예컨대 메틸, 에틸, 이소-프로필 및 3차 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 (C_{1-4})알킬 할라이드; 예컨대, 디메틸, 디에틸 및 디아밀 설페이트와 같은 디(C_{1-4})알킬 설페이트; 예컨대, 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 (C_{10-18})알킬 할라이드; 및 예컨대, 벤질 클로라이드 및 페네틸 브로마이드와 같은 아릴(C_{1-4})알킬 할라이드와 같은 제제에 의해 4차화될 수 있다. 이러한 염들을 이용하여 수용성 및 지용성인 본 발명의 화합물들을 제조할수 있다.

[0530] 본 발명에 따른 화합물의 N-옥사이드는 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있다. 예컨대, N-옥사이드는 약 0℃에서 적절한 불활성 유기 용매 (예컨대, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소) 중에서, 산화되지 않은 형태의 화합물을 산화제 (예컨대, 트리플루오로퍼아세트산, 과말레산, 과벤조산, 과아세트산, 메타-클로로퍼옥시벤조산 등)으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또는, 본 발명 화합물의 N-옥사이드는 적절한 출발 물질의 N-옥사이드로부터 제조할 수도 있다.

[0531] 본 발명에 따른 화합물의 전구약물 유도체는 본 발명의 화합물들의 치환기를 변형시키고 이를 생체내에서 다른 치환기로 변환시킴으로써 제조할 수 있다. 많은 경우, 전구약물들 역시 그 자체로 본 발명에 따른 화합물의 범주에 포괄된다. 예컨대, 화합물을 카바밀화제 (예컨대, 1,1-아실옥시알킬카르보노클로리데이트, 파라-니트로페닐 카보네이트, 등) 또는 아실화제와 반응시킴으로써 전구약물을 만들 수 있다. 전구약물의 또 다른 합성 방법은 Saulnier *외*(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985에 설명되어 있다.

[0532] 본 발명의 화합물의 보호된 유도체 역시 만들 수 있다. 보호기의 제조 및 이들의 제거에 응용될 수 있는 기술의 예는 T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 제3판, John Wiley & Sons, Inc. 1999에서 찾아볼 수 있다.

[0533] 본 발명의 화합물은 또한 간편하게 제조되거나 또는 본 발명의 용매화합물 (예컨대 수화물)로서 본 발명의 방법을 수행하는 중에 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수화물들은 디옥산, 테트라히드로퓨란 또는 메탄올과 같은 유기 용매를 이용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정시킴으로써 간편하게 제조될 수 있다.

[0534] 본 명세서에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 염 형태로 사용되는 본 발명의 모든 화합물 (특히 그 염이 그 화합물의 다른 염 형태나 화합물의 유리 형태에 비해 개선된 약동학적 특성을 그 화합물에게 부여하는 경우)을 포괄하는 것으로 의도된다. 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 그 화합물이 이전에는 지니지 못하였던 바람직한 약동학적 특성을 부여해줄 수 있고, 심지어는 체내에서의 그의 치료적 활성 측면에서도 그 화합물에 긍정적인 약력학적 영향을 미칠 수 있다. 약동학적 특성의 바람직한 예는 그 화합물이 세포막을 통과할 때 나타날 수 있고, 이는 그 화합물의 흡수, 분산, 생전환 및 분비에 직접적으로 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. 약학적 조성물의 투여 경로 역시 중요하며, 여러가지 해부학적, 생리적 및 병리학적 인자가 생체이용성에 중요한 영향을 미칠 수 있고, 그 화합물의 용해도는 대개 그것이 이용되는 특정 염 형태의 특성에 좌우된다. 당업자라면 본 발명의 화합물의 적절한 수용액은 치료 대상자의 체내로 화합물의 흡수를 가장 신속하게 수행하는 반면, 지질 용액과 현탁액 및 고형 투여제형의 경우에는 그보다 화합물을 덜 신속하게 흡수시키리라는 것을 이해할 것이다.

[0535] **3. DPP-IV 억제제의 용도 설명**

[0536] DPP-IV는 여러가지 질환의 병리학 및/또는 증상학에 기여하므로 대상자에 있어서 DPP-IV를 억제시켜 DPP-IV의 활성을 감소시키면 이러한 질병 상태를 치료하는데 효과가 있을 것으로 믿어진다. 본 발명의 DPP-IV 억제제를 이용하여 치료될 수 있는 여러가지 질병들의 예를 이하에 설명한다. 이하에 설명된 질병 이외의 다른 질병들도 여러가지 경로에서 DPP-IV가 수행하는 생물학적 역할이 보다 충분히 이해되면 차차 밝혀질 것이다.

[0537] 본 발명의 DPP-IV 억제제를 이용하여 치료될 수 있는 일군의 질병으로는 당뇨병과 비만, 더욱 구체적으로는 2형 당뇨병, 당뇨성 디스리피데미아, 글루코스 내성 손상 (IGT) 증상, 공복시 혈장 글루코스 손상 (IFG) 증상, 대사성 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만의 예방 및 치료가 포함된다.

[0538] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 무엇보다도 장기 이식 거부; 염증성 장질환, 다발성 골수증 및 류마치스성 관절염과 같은 자가면역 질환; 및 AIDS의 치료에 있어서, 면역억압제 (또는 시토카인 방출 억제 약물)로서 사용될 수 있다.

[0539] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 유방암, 폐암 및 전립선암을 비롯한 다양한 암을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0540] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 건선, 류마치스양 관절염 (RA), 및 편평태선과 같은 피부과 질환을 치료하는데도 이용될 수 있다.

[0541] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 불임 및 무월경을 치료하는데도 이용할 수 있다.

[0542] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 여러가지 시토카인 (조혈 세포를 자극), 성장 인자 및 뉴로펩타이드의 절단을 조절하는데 이용될 수 있다. 예컨대, 이러한 증상은 암의 화학요법 및/또는 방사능 요법의 결과로서 일어나는 면역억압된 환자에서 흔히 찾아볼 수 있다.

[0543] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 성장 호르몬 방출 인자로부터 N-말단 Tyr-Ala의 절단을 예방 또는 감소시키는데 이용될 수도 있다. 따라서, 이러한 억제제들은 성장호르몬 결핍에 의한 단신증 (왜소증)을 치료하고 GH-의존성 조직 성장 또는 재성장을 촉진하는데 이용될 수 있다.

[0544] 본 발명의 DPP-IV는 또한 뉴로펩타이드의 절단과 관련한 질병 상태에 대해 이용될 수 있으므로 신경계통 질환의 조절 및 정상화에 이용될 수도 있을 것이다.

[0545] 종양학적 용도에 있어서, 본 발명의 DPP-IV 억제제는 바람직하지 못하면서 조절되지 않은 세포 증식을 억제하기 위한 다른 제제들과 병용될 수 있다. 본 발명의 DPP-IV 억제제와 병용될 수 있는 다른 항세포 증식제의 예로는 레티노이드산 및 그의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, ANGIOSTATIN™ 단백질, ENDOSTATIN™ 단백질, 수라민, 스쿠알라민, 메탈로프로네이나제-I의 조직 억제제, 메탈로프로테이나제-2의 억제제, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 플라스미노겐 활성화제 억제제-2, 연골 유래된 억제제, 파클리탁셀, 혈소판 인자 4, 프로타민 설페이트 (클루페인), 황산화 키틴 유도체 (퀸 크랩 껍데기로부터 제조됨), 황산화 다당류 펩티도글리칸 복합체 (sp-pg), 스타우로스포린, 매트릭스 대사의 조절제, 예컨대, 프롤린 유사체 ((1-아제티딘-2-카르복실산 (LACA), 시스히드록시피롤린, d,l-3,4-데히드로프롤린, 티아프롤린), 베타-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3H)-옥사졸론; 메토트렉세이트, 미토잔트론, 헤파린, 인터페론, 2 마크로글로불린 혈청, 침프-3, 키모스타틴, 베타-시클로덱스트린 테트라데카설페이트, 에포네마이신; 푸마길린, 골드 소듐 티오말레이트, d-페니실라민 (CDPT), 베타-1-안티콜라게나제-혈청, α 2-안티플라즈민, 비산트렌, 로벤자리트 이나트륨, n-(2-카르복시페닐-4-클로로안트로닐산 이나트륨 또는 "CCA", 탈리도마이드; 안지오스타틱 스테로이드, 카르복시아미노이미다졸; BB94와 같은 메탈로프로테이나제 억제제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사용될 수 있는 기타의 항혈관형성제의 예로는 항체, 바람직하게는 이들 혈관형성 생장 인자에 대한 모노클로날 항체: bFGF, aFGF, FGF-5, VEGF 이소형태, VEGF-C, HGF/SF 및 Ang-1/Ang-2을 들 수 있다. Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

[0546] **4. DPP-IV를 함유하는 조성물**

[0547] 여러가지 다양한 조성물 및 투여 방법이, 본 발명의 DPP-IV 억제제과 관련하여 이용될 수 있다. 이러한 조성물은 본 발명의 DPP-IV 억제제에 더하여, 통상적인 약학적 부형제 및 기타의 통상적이고 약학적으로 불활성적인 제제들을 함유할 수 있다. 또한, 이 조성물은 본 발명의 DPP-IV 억제제에 더하여 다른 활성제를 함유할 수도 있다. 이러한 부가적인 활성제들로는 본 발명에 따른 부가적인 화합물 또는 1종 이상의 다른 약학적으로 활성적인 제제들을 수 있다.

[0548] 본 발명의 조성물은 기상, 액상, 반액상 또는 고상일 수 있으며, 의도된 투여 경로에 적합한 방식으로 조제될

수 있다. 경구 투여의 경우, 캡슐제와 정제가 일반적으로 사용된다. 비경구 투여의 경우에는, 일반적으로 본 명세서에 설명된 바와 같이 제조된 동결건조 분말을 재조성시켜 사용한다.

[0549] 본 발명의 DPP-IV 억제제를 함유하는 조성물은 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장내, 볼내, 비내, 리포좀내, 흡입에 의해, 질내, 눈속, 국소 전달 (예컨대 카테테르 또는 스텐트에 의해), 피하, 지방내, 관절내, 또는 경막내를 비롯한 다양한 경로로 투여 또는 공동투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 또한 서방형 제형으로 투여 또는 공동투여될 수 있다.

[0550] DPP-IV 억제제 및 이들을 함유하는 조성물은 여러가지 통상적인 투여 제형으로서 투여 또는 공동투여될 수 있다. 본 발명에서 공동투여 (coadministration)라 함은 개선된 임상결과를 얻기 위해 조화된 방식으로 치료하는 과정에서 본 발명의 DPP-IV 억제제를 비롯한 복수 종류의 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 이러한 공동투여는 또한 동일한 시간대, 즉 중복되는 기간에 걸쳐 수행할 수 있다.

[0551] 비경구, 피내, 피하 또는 구소적 투여에 사용되는 용액 또는 현탁액은 임의로 다음 성분들 중 1종 이상을 함유할 수 있다: 멸균희석제, 예컨대 주사용수, 식염용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항미생물제제, 예컨대 벤질 알코올 및 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 및 소듐 바이설파이트; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA); 완충액, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트; 등장성 조절제, 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로스 및 조성물의 산도나 알칼리도를 조정하기 위한 제제, 예컨대 알칼리화제 또는 산성화제 또는 완충액, 예컨대, 카보네이트, 바이카보네이트, 포스페이트, 염산 및 아세트산 및 시트르산과 같은 유기산. 비경구용 제제는 임의로 앰플, 1회용 주사기 또는 유리, 플라스틱 또는 기타 적절한 재질로 만들어진 단일 또는 다회 투여용 바이알 중에 봉입시킬 수 있다.

[0552] 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제의 용해도가 불충분한 경우에는, 화합물을 용해시키기 위한 방법이 이용될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 예컨대 디메틸설폭사이드 (DMSO)와 같은 공용매의 사용, TWEEN과 같은 계면활성제의 사용, 또는 중탄산나트륨 수용액에서의 용해등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 이 화합물의 전구약물과 같은 화합물의 유도체 역시 효과적인 약학적 조성물을 조제하는데 이용될 수 있다.

[0553] 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제를 혼합 또는 첨가하면 조성물, 용액, 현탁액, 에멀젼 등이 형성될 수 있다. 얻어진 조성물의 형태는 의도한 투여 경로 및 선택된 캐리어나 비히클에 대한 그 화합물의 용해도를 비롯한 여러가지 인자들에 따라 달라진다. 치료하고자 하는 질병을 경감시키는데 필요한 유효 농도는 실험적으로 결정할 수 있다.

[0554] 본 발명의 화합물, 특히 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 그의 나트륨염을 적정량으로 함유하는 정제, 캡슐제, 알약, 분말제, 흡입용 건조 분말제, 과립제, 멸균된 비경구용 용액 또는 현탁액 및 경구용 용액 또는 현탁액 및 유수형 (oil-water) 에멀젼과 같은 단위 투여제형을 인간 및 동물에게 투여하기 위한 본 발명에 따른 조성물이 제공된다. 약학적 치료학적 활성 화합물 및 그의 유도체들은 일반적으로 단위 투여 제형 또는 복수 투여 제형으로서 조성 및 투여된다. 본 명세서에서 단위 투여 제형이라 함은 사람과 동물 대상자에게 투여하기에 적합한 물리적으로 격리된 단위로서, 기술 분야에 알려진 바와 같이 개별 포장된 것이다. 각각의 단위 투여 제형은 필요한 약학적 캐리어, 비히클 또는 희석제와 함께 소망되는 치료 효과를 달성하는데 충분한 소정량의 치료적 활성 화합물을 함유한다. 단위 투여 제형의 예로는 개별 포장된 정제 또는 캡슐제와 앰플, 시린지를 들 수 있다. 단위 투여 제형은 여러 차례로 나누어서 또는 이들을 복수개 투여할 수 있다. 복수 투여 제형은 동일한 단위 투여 제형들이 동일한 용기 내에 포장된 단위투여 제형들이 복수개 모인 것으로서 이것은 단위투여 제형으로서 투여된다. 복수투여 제형의 예로는 바이알, 정제 또는 캡슐 보틀, 파인트 또는 갤론 단위의 보틀을 들 수 있다. 따라서, 복수 투여 제형은 포장 상태로는 격리되지 않은 단위 투여 제형이 복수개 모인 것이다.

[0555] 본 발명에 따른 1종 이상의 DPP-IV 억제제에 더해, 조성물은 더음 성분들을 함유할 수 있다:락토스, 수크로스, 디칼슘 포스페이트 또는 카르복시메틸셀룰로스와 같은 희석제; 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 탈크와 같은 윤활제; 및 전분, 천연검, 예컨대 아카시아젤라틴, 글루코스, 당밀, 폴리비닐피롤리딘, 셀룰로스 및 이들의 유도체, 포비돈, 크로스포비돈과 같은 결합제 및 당업자에게 알려진 기타 결합제. 약학적으로 투여가능한 액상 조성물은 예컨대 전술한 바와 같은 활성 화합물 및 임의의 약학적 보조제를 예컨대 물, 염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등과 같은 캐리어 중에 용해, 분산 또는 혼합함으로써 용액 또는 현탁액을 형성시키는 방식으로 조제할 수 있다. 소망하는 경우, 투여하고자 하는 약학적 조성물은 보습제, 유화제 또는 가용화제, pH 완충제 등, 예컨대 아세테이트, 시트르산 나트륨, 시클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 소듐 아세테이트, 트리에탄올아민 올리에이트 및 기타의 이러한 제제와 같은 보조 물질도 소량 함유할 수 있다. 이러한 투여 제형을 제조하는 실질적인 방법이 기술분야에 공지이거나 당업자에게 자

명할 것이다: 예컨대, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro 편집, 제20판, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000 참조. 투여하고자 하는 조성물 또는 포뮬레이션은 어떤 경우든 생체내에서 DPP-IV 활성을 경감시킴으로써 대상자의 질병 상태를 치료하는데 충분한 양의 본 발명의 DPP-IV 억제제를 함유할 것이다.

[0556] 투여 제형 또는 조성물은 필요에 따라 본 발명의 DPP-IV 억제제 1종 이상을 0.005% 내지 100% (중량/중량)의 양으로 함유하며 그 잔량은 전술한 바와 같은 부가적인 물질로 채워진다. 경구 투여의 경우, 흔히, 약학적으로 허용가능한 조성물은 필요에 따라 예컨대 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 탈컴, 셀룰로스 유도체, 클로스카르멜로스 나트륨, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘, 사카린나트륨, 탈컴과 같은 부형제를 한가지 이상 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 용액제, 현탁제, 정제, 캡슐제, 분말제, 흡입용 건조 분말제 및 지속방출형 포뮬레이션, 예컨대 임플란트 및 마이크로캡슐형 전달 시스템, 및 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예컨대 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산 등을 함유할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 이러한 포뮬레이션을 제조하기 위한 방법은 기술 분야에 잘 알려져 있다. 이 조성물은 필요에 따라 1종 이상의 DPP-IV 억제제를 0.01% -100% (중량/중량), 필요에 따라 0.1-95% 및 예컨대 1-95%의 양으로 함유할 수 있다.

[0557] DPP-IV 억제제의 염류, 바람직하게는 나트륨염은 화합물이 체외로 급속히 배출되는 것을 방지하기 위한 캐리어와 함께 제조될 수 있으며, 타임 릴리즈 포뮬레이션 또는 코팅이 그 예이다. 이 포뮬레이션은 또한 목적하는 특성들을 복합적으로 달성하기 위해 다른 활성 화합물들도 함유할 수 있다.

[0558] **A. 경구 투여용 포뮬레이션**

[0559] 경구용 약학적 투여 제형은 고상, 젤 또는 액상일 수 있다. 고체 투여 제형의 예로는 정제, 캡슐제, 과립제 및 벌크 분말제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 경구용 정제의 보다 구체적인 예로는 압축된 씹을 수 있는 로젠지 및 장용코팅 정제, 당의정 또는 막코팅제를 들 수 있다. 캡슐의 예로는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 들 수 있다. 과립제 및 분말제는 비발포형 또는 발포형으로서 제공될 수 있다. 이들은 각각 당업자에게 공지인 다른 성분들과 함께 제공될 수 있다.

[0560] 특정 구체예에서, 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제는 고체 투여 제형, 바람직하게는 캡슐이나 정제로서 제공된다. 정제, 알약, 캡슐제, 트로키제 등은 필요에 따라 다음 성분들, 또는 이와 유사한 특성을 갖는 화합물을 1종 이상 함유할 수 있다: 결합제; 희석제; 붕해제; 윤활제; 활택제; 감미료; 및 향미료.

[0561] 결합제의 예로는 미세결정성 셀룰로스, 트라가칸트검, 글루코스 용액, 아카시아 점액, 젤라틴 용액, 수크로스 및 전분 페이스트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0562] 윤활제의 예로는 탈크, 전분, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 석송 및 스테아르산을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0563] 희석제의 예로는 락토스, 수크로스, 전분, 카올린, 염, 만니톨, 및 디칼슘 포스페이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0564] 활택제의 예로는 콜로이드상 이산화실리콘을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0565] 붕해제의 예로는 크로스카르멜로스 나트륨, 글리콜산나트륨 전분, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 한천 및 카르복시메틸셀룰로스를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0566] 사용가능한 색소로는 인증된 수용성 FD 염료 및 C 염료, 이들의 혼합물; 및 알루미나 수화물 상에 현탁된 비수용성 FD 및 C 염료를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0567] 감미료의 예로는 수크로스, 락토스, 만니톨 및 소듐 시클라메이트 및 사카린과 같은 인공감미료, 및 다수의 분무건조형 향미료를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0568] 향미료의 예로는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미료 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같이 기분좋은 감각을 불러 일으키는 화합물들의 합성 혼합물을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0569] 보습제의 예로는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0570] 구토방지제의 예로는 지방산, 지방, 왁스, 셜랙, 암모니아화 셜랙 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 들 수

있으나 이에 한정되지 않는다.

[0571] 막코팅제의 예로는 히드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0572] 경구 투여제가 소망되는 경우, 위장의 산성 환경으로부터 보호 효과를 나타내는 화합물의 염을 필요에 따라 조성물에 제공할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 조성물은 위에서 그의 통합성 (integrity)를 유지시켜주는 장용코팅 형태로 조성될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 제산제 또는 기타 그러한 성분들과 함께 조제될 수도 있다.

[0573] 투여 제형이 캡슐일 경우, 필요에 따라 지방유와 같은 액상 캐리어를 부가적으로 포함시킬 수 있다. 또한, 투여 제형은 필요에 따라 투여 제형의 물리적 형태를 변형시키는 다른 여러가지 물질, 예컨대 당의 및 기타 장용 제제를 부가적으로 함유할 수도 있다.

[0574] 본 발명에 따른 화합물들은 또한 엘릭시르제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼, 스프링클, 츄잉검 등의 성분으로서 투여될 수도 있다. 시럽은 필요에 따라 활성화합물에 더해, 감미료로서 수크로스 및 특정 방부제, 염료 및 색소와 향료를 함유할 수 있다.

[0575] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 소망되는 활성을 손상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 제산제, H2 차단제 및 이뇨제와 같이 목적하는 활성을 보강시켜주는 물질들과 함께 혼합될 수도 있다. 예컨대, 그 화합물이 천식이나 고혈압 치료에 사용될 경우, 각각 다른 기관지확장제 및 항고혈압제와 함께 사용될 수 있다.

[0576] 본 발명의 DPP-IV 억제제를 함유하는 정제에 포함될 수 있는 약학적으로 허용가능한 캐리어의 예로는 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 색소, 향미료 및 보습제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 장용코팅 정제는 장용코팅 때문에, 위산의 작용을 막아주고 중성 또는 알칼리성인 소장에서 용해되거나 붕해된다. 당의정은 약학적으로 허용가능한 물질들의 여러가지 상이한 층들이 적층된 압착형 정제일 수 있다. 막코팅된 정제는 폴리머나 기타 적절한 코팅제로 코팅된 압착형 정제일 수 있다. 다중 압착형 정제는 전술한 약학적으로 허용가능한 물질들을 이용함으로써 복수회의 압착 사이클에 의해 만들어진 압착형 정제일 수 있다. 색소 역시 정제에 이용될 수 있다. 향미료와 감미료를 정제에 사용할 수 있으며, 특히 씹을 수 있는 정제와 로젠지를 만드는데 유용하다.

[0577] 액상 경구 투여 제형의 예로는 수용액, 에멀젼, 현탁액, 용액 및/또는 발포성 과립으로부터 재조성된 발포성 제제 및 비발포성 과립으로부터 재조성된 현탁액을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0578] 수용액의 예로는 엘릭시르제와 시럽을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에서, 엘릭시르라 함은 투명하고 달콤한 히드로알코올성 제제를 가리킨다. 엘릭시르에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 캐리어의 예로는 용매를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사용가능한 용매의 특정예로는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 들 수 있다. 본 명세서에서 시럽이라 함은 설탕, 예컨대 수크로스의 농축 수용액을 가리킨다. 시럽은 필요에 따라 방부제를 함유할 수도 있다.

[0579] 에멀젼이라 함은 하나의 액상이 다른 액상 중에 작은 방울 형태로 분산되어 있는 2상 시스템을 가리킨다. 에멀젼은 임의의 수중유형 또는 유중수형 에멀젼일 수 있다. 에멀젼에서 사용가능한 약학적으로 허용되는 캐리어의 예로는 비수성 액제, 유화제 및 방부제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0580] 액상 경구 투여 제형 중에 재조성될 비발포성 과립에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 물질의 예로는 희석제, 감미료 및 보습제를 들 수 있다.

[0581] 액상 경구 투여 제형 중에 재조성될 발포성 과립제에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 물질의 예로는 유기 첨가물과 이산화탄소원을 들 수 있다.

[0582] 전술한 투여 제형에 색소 및 향미료를 필요에 따라 사용할 수 있다.

[0583] 사용가능한 방부제의 특정예로는 글리세린, 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 벤조산, 소듐 벤조에이트 및 알코올을 들 수 있다.

[0584] 에멀젼에 사용될 수 있는 비수성 액체의 특정예로는 미네랄 오일과 면실유를 들 수 있다.

[0585] 사용가능한 유화제의 특정예로는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트와 같은 계면활성제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0586] 사용가능한 현탁화제의 특정예로는 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 펙틴, 트라가칸트, 비검 및 아카시아를 들 수 있다. 희석제로는 락토스와 수크로스를 들 수 있다. 감미료에는 수크로스, 시럽, 글리세린 및 소듐 시클라메이

트 및 사카린과 같은 인공감미료가 포함된다.

[0587] 사용가능한 보습제의 특정예로는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 들 수 있다.

[0588] 유기산의 특정예로는 시트르산과 타르타르산을 들 수 있다.

[0589] 발포성 조성물에 사용가능한 이산화탄소 소스로는 중탄산나트륨과 탄산나트륨을 들 수 있다. 색소는 인증된 수용성 FD 및 C 염료 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0590] 사용가능한 향미료의 특정예로는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미료, 기분 좋은 맛 감각을 제공해주는 화합물들의 합성 혼합물을 들 수 있다.

[0591] 고형 투여 제형의 경우, 예컨대 프로필렌 카르보네이트, 채소유 또는 트리글리세라이드 중 용액 또는 현탁액을 젤라틴 캡슐에 봉입시키는 것이 바람직하다. 이러한 용액, 및 제조방법 및 캡슐화 방법은 미국특허 제4,328,245호; 4,409,239호; 및 4,410,545호에 개시되어 있다. 액상 투여 제형의 경우, 용액, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액을 약학적으로 허용가능한 액상 캐리어, 예컨대 물로 희석하여 투여를 용이화시킬 수 있다.

[0592] 또는, 액상 또는 반고상 경구용 포뮬레이션은 채소유, 글리콜, 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르(예컨대, 프로필렌 카보네이트) 및 이러한 기타 유형의 캐리어 중에 활성 화합물을 용해 또는 붕해시키고 이들 용액 또는 현탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 껍데기 속에 봉입시킴으로써 제조할 수 있다. 기타 유용한 포뮬레이션이 미국특허 Re 제28,819호 및 4,358,603호에 설명되어 있다.

[0593] **B. 주사가능한 용액 및 에멀젼**

[0594] 본 발명은 또한 비경구 투여, 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사에 의해 특징지어지는 비경구 투여 방식으로 본 발명의 DPP-IV 억제제를 투여하도록 설계된 조성물에 관한 것이기도 하다. 주사물질은 통상적인 모든 형태, 예컨대 액상 용액 또는 현탁액, 주사전 액상 용액 또는 현탁액에 적합한 고상 형태, 또는 에멀젼 형태로 제조될 수 있다.

[0595] 본 발명에 따른 주사가능한 물질과 함께 사용될 수 있는 부형제의 예로는 물, 염수, 덱스트로스, 글리세롤 또는 에탄올을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 주사가능한 조성물은 또한 필요에 따라 보습제나 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 개선제 및 예컨대 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올리에이트 및 시클로덱스트린과 같은 무독성의 보조물질을 소량 함유할 수도 있다. 투여량을 일정 수준으로 유지시켜 주는 서방형 또는 지속방출형 임플란트 이식 역시 본 발명의 범위에 속한다 (예컨대 미국특허 제3,710,795호 참조). 이러한 비경구용 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 화합물의 활성 및 대상자의 요구도 뿐만 아니라 그의 특성에 의해서도 크게 좌우된다.

[0596] 포뮬레이션의 비경구 투여의 예로는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 들 수 있다. 비경구 투여용 제제로는 주사용 멸균용액, 멸균된 건조한 가용성 생성물, 예컨대 본 명세서에서 설명되는 동결건조된 분말, 피하용 정제, 주사용 멸균 현탁액, 사용직전 결합시키는 건조한 멸균 불용성 생성물 및 멸균 에멀젼을 들 수 있다. 이러한 용액은 수성이어도 좋고 비수성이어도 좋다.

[0597] 정맥내로 투여할 경우, 적절한 담체의 예로는, 생리적 식염수 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS), 및 농후제, 가용화제, 예컨대 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 함유하는 용액을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0598] 비경구용 제제에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 캐리어의 예로는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물 제제, 등장제, 완충액, 항산화제, 국소마취제, 현탁제 및 붕해제, 유화제, 격절형성제 또는 킬레이트화제 및 기타 약학적으로 허용가능한 물질을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0599] 임의로 사용될 수 있는 수성 비히클의 예로는 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 덱스트로스 주사액, 멸균수액, 덱스트로스 및 락테이트화된 링거 주사액을 들 수 있다.

[0600] 필요에 따라 사용할 수 있는 비수성 경구용 담체의 예로는 면실유, 옥수수유, 참기름 및 땅콩유, 야채 기원의 고정화유를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0601] 정균 또는 정진균 농도의 항미생물 제제는 이 제제들이 특히 복수 투여용 용기에 포장, 보관되어 제거될 다중분주액으로서 설계되도록 포장된 비경구용 제제에 첨가될 수 있다. 사용가능한 항미생물제의 예로는 페놀 또는

크레솔, 머큐리얼, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤제토늄 클로라이드를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0602] 사용가능한 등장제의 예로는 염화나트륨과 덱스트로스를 들 수 있다. 사용가능한 완충제의 예로는 포스페이트와 시트레이트를 들 수 있다. 항산화제의 예로는 소듐 바이설페이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사용가능한 국소용 마취제의 예로는 프로카인 히드로클로라이드를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사용가능한 현탁제 및 분산제의 예로는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시메프로필메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사용가능한 유화제의 예로는 폴리소르베이트 80(Tween 80)을 들 수 있다. 금속 이온의 킬레이트화제 또는 격절형성제로는 EDTA를 들 수 있다.

[0603] 약학적 캐리어로는 물과 혼합가능한 비히클로 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을, pH 조절용으로 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 들 수 있다.

[0604] 비경구 포뮬레이션 중의 DPP-IV 억제제의 농도는 주사제가 소망되는 약학적 효과를 거두는데 충분한 약학적 유효량을 제공하도록 조절될 수 있다. DPP-IV 억제제 및/또는 투여량의 정확한 농도는 궁극적으로 연령, 체중 및 환자 또는 동물의 상태에 따라 달라질 수 있으며 이러한 사항은 모두 기술 분야에 알려져 있는 것들이다.

[0605] 단위 투여 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘달린 시린지 중에 포장될 수 있다. 비경구 투여를 위한 모든 제제들은 기술 분야에 공지이며 실시되는 바와 같이 멸균된 것이어야 한다.

[0606] 주사제는 국소 및 전신 투여용으로 설계될 수 있다. 일반적으로 치료적으로 유효한 투여량에 치료하고자 하는 조직(들)에 대해 DPP-IV 억제제를 적어도 약 0.1% w/w 내지 약 90% w/w 또는 그 이상, 바람직하게는 1% w/w를 초과하는 양으로 조성시킨다. DPP-IV 억제제는 한꺼번에 투여되거나 또는 몇차례에 걸쳐 시간 간격을 두고, 투여량을 나누어 투여될 수도 있다. 정확한 투여량과 치료 기간은 그 조성물을 비경구적으로 투여할 장소, 캐리어 및 공지의 테스트 프로토콜에 따라 실험적으로 구할 수 있거나 또는 생체내 또는 시험관내 테스트 데이터로부터 외삽에 의해 구할 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 투여값 역시 처리하고자 하는 개별적인 연령에 따라 함께 변한다. 특정 대상자에 따라, 그리고 개개인 마다의 요구사항과 포뮬레이션 투여를 감독하거나 투여하는 담당자의 전문적 소견에 따라, 구체적인 투여 요법도 알맞게 조절되어야 할 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명에 제시된 농도 범위는 청구된 포뮬레이션의 범위 또는 실시 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

[0607] DPP-IV 억제제는 필요에 따라 마이크로화 또는 기타 적절한 형태로 현탁되거나 또는 보다 잘 녹는 활성 생성물을 제조하도록 또는 전구약물 제조를 위해 유도시킬 수 있다. 얻어진 혼합물의 형태는 선택된 캐리어 또는 비히클 중의 화합물의 용해도와 의도된 투여 형태를 비롯한 여러가지 인자들에 따라 달라진다. 유효 농도는 질병 상태의 증상을 완화시키는데 충분한 양이며 실험적으로 구할 수 있다.

[0608] **C. 동결건조된 분말**

[0609] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 동결건조된 분말로서도 제조 가능하며, 이는 용액, 에멀젼 및 기타 혼합물로서 투여되도록 재조성될 수 있다. 동결건조된 분말은 또한 고체 또는 젤로서 조성될 수도 있다.

[0610] 멸균, 동결건조된 분말은 덱스트로스 또는 기타 적절한 부형제를 함유하는 소듐 포스페이트 완충액에 나트륨염을 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 이어서 이 용액의 멸균 여액을 당업자에게 알려진 표준 조건 하에서 동결건조 처리하여 소망하는 포뮬레이션을 얻는다. 요약하면, 동결건조된 분말은 필요에 따라 덱스트로스, 소르비톨, 프럭토스, 콘 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 기타 적절한 제제 약 1-20%, 바람직하게는 약 5-15%를 적절한 완충액, 예컨대 시트레이트, 소듐 또는 포타슘 포스페이트 또는 기타 당업자에게 알려진 이러한 완충액 (전형적으로는 대략 중성의 pH를 갖는다)에 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 이어서, DPP-IV 억제제를 얻어진 혼합물에 첨가하고, 바람직하게는 실온 이상, 더욱 바람직하게는 약 30-35℃에서 첨가하고 용해될 때까지 교반한다. 얻어진 혼합물은 소망되는 농도가 되도록 완충액을 추가로 첨가함으로써 희석한다. 얻어진 혼합물을 멸균 여과시키거나 또는 입자 제거 처리하여 멸균성을 확보하고 동결건조용 바이알에 분주한다. 각각의 바이알은 DPP-IV 억제제의 단일 투여 또는 다중 투여량을 포함할 수 있다.

[0611] **D. 국소 투여**

[0612] 본 발명의 DPP-IV 억제제는 또한 국소용 혼합물로서 투여될 수도 있다. 국소용 혼합물은 국소 투여 및 전신 투여에 사용될 수 있다. 얻어진 혼합물은 용액제, 현탁제, 에멀젼제 등일 수 있으며 크림, 젤, 연고, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트제, 발포제, 에어로졸제, 관주제, 스프레이제, 좌약제, 붕대, 피부부착용 팻치, 또는 국소 투여에 적합한 기타 제형일 수 있다.

[0613] DPP-IV 억제제는 흡입에 의해서와 같은 국소 적용을 위한 에어로졸로서 조성될 수 있다 (염증성 질환, 특히 천식 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸제를 설명하고 있는 예컨대 미국특허 4,044,126호와 4,414,209호 및 4,364,923호 참조). 호흡기관에 투여될 이들 포뮬레이션들은 분무기용 에어로졸 또는 용액제형, 또는 흡입용 미세분말의 제형일 수 있으며 락토스와 같은 불활성 담체와 함께 또는 단독으로 사용될 수 있다. 이 경우, 포뮬레이션의 입자 직경은 대개 50 마이크론 미만이며, 바람직하게는 10 마이크론 미만인 것이 좋다.

[0614] DPP-IV 억제제는 또한 눈과 같은 점막 및 피부에 국소 투여하기 위한 젤, 크림 및 로션제 형태, 및 눈이나 수초내 또는 척추관내 투여를 위한 국소 투여용 제제로서 조성될 수도 있다. 경피 전달을 위한 국소 투여가 고려되며 흡입 요법용 또는 눈이나 점막에 적용하기 위한 국소 투여도 고려된다. DPP-IV 억제제를 단독으로 또는 다른 약학적으로 허용가능한 부형제와 병용하여 코에 투여하기 위한 용액제 역시 투여가능하다.

[0615] **E. 기타 투여 경로용 포뮬레이션**

[0616] 치료하고자 하는 질병 상태, 기타 투여 경로, 예컨대 국소 적용인지에 따라, 경피용 팻치, 직장 투여도 이용될 수 있다. 예컨대, 직장 투여를 위한 약학적 제형은 직장용 좌제, 캡슐제 및 전신 효과를 위한 정제를 들 수 있다. 직장용 좌제는 본 발명에서 체온에서 녹거나 연화되어 1종 이상의 약학적 또는 치료적 활성 성분을 방출시키는, 직장 내로 삽입시키는 고형체를 가리킨다. 직장용 좌제에 사용되는 약학적으로 허용가능한 물질은 베이스 또는 비히클 및 융점을 높이기 위한 제제이다. 베이스의 예로는 코코아 버터 (테오브로마유), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스, (폴리옥시에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노, 디 및 트리글리세라이드늬 적절한 혼합물일 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 좌약의 융점을 높이기 위한 제제로는 스퍼르마세티 및 왁스를 들 수 있다. 직장용 좌제는 압착법 또는 성형법에 의해 제조할 수 있다. 직장용 좌제의 전형적인 중량은 약 2 내지 3 gm이다. 직장 투여용 정제 및 캡슐제는 경구 투여용 포뮬레이션의 제조방법과 동일한, 그리고 동일한 약학적 허용가능한 물질을 이용하여 제조할 수 있다.

[0617] **F. 포뮬레이션의 예**

[0618] 다음에 본 발명의 화합물이 함께 사용될 수 있는 경구용, 정맥내 및 정제용 포뮬레이션의 특정예를 설명한다. 이러한 포뮬레이션은 사용되는 특정 화합물 및 사용될 포뮬레이션의 용도에 따라 달라질 수 있다.

[0619] 경구용 포뮬레이션

[0620]	본 발명의 화합물	10-100 mg
[0621]	시트르산 모노히드레이트	105 mg
[0622]	수산화나트륨	18 mg
[0623]	향미료	
[0624]	물	도합 100 mL 되는 양

[0625] 정맥 투여용 포뮬레이션

[0626]	본 발명의 화합물	0.1-10 mg
[0627]	덱스트로스 모노히드레이트	등장성을 제공하는 양
[0628]	시트르산 모노히드레이트	1.05 mg
[0629]	수산화나트륨	0.18 mg
[0630]	주사용수	1.0 ml 되는 양

[0631] 정제용 포뮬레이션

[0632]	본 발명의 화합물	1%
[0633]	미세결정성 셀룰로스	73%
[0634]	스테아르산	25%
[0635]	콜로이드상 실리카	1%.

[0636] **6. DPP-IV 억제제를 포함하는 키트**

[0637] 본 발명은 또한 DPP-IV와 관련된 질병으르 치료하기 위한 키트 및 기타 제조 물품에 관한 것이기도 하다. 여기서 질병은 DPP-IV가 그 질병의 병리학 및/또는 그 증상의 징후에 기여하는 활성을 갖는 모든 조건을 포괄하는 것이다.

[0638] 일 구체예에서, 본 발명의 사용법과 함께 DPP-IV 억제제를 적어도 1종 함유하는 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 사용법은 동 조성물의 투여 대상 질병 상태, 보관 정보, 투약 정보 및/또는 이 조성물을 어떻게 투여하는지에 관하여 설명한 것일 수 있다. 키트는 또한 포장재도 포함할 수 있다. 포장재는 조성물을 수납하기 위한 용기도 포함할 수 있다. 키트는 또한 필요에 따라 조성물을 투여하기 위한 시린지와 같은 부가적 요소도 포함할 수 있다. 키트는 단일 또는 복수 투여 제형으로 조성물을 포함할 수 있다.

[0639] 또 다른 구체예에서, 포장재와 함께 본 발명의 DPP-IV 억제제를 1종 이상 함유하는 조성물을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 포장재는 조성물을 수납하기 위한 용기를 포함할 수 있다. 용기는 필요에 따라 투여하고자 하는 조성물의 치료목적 질병 상태, 보관 정보, 투약 정보 및/또는 조성물의 투여 방법과 관련한 지침을 기재한 라벨을 포함할 수 있다. 키트는 또한 부가적인 성분들, 예컨대 조성물 투여용 시린지도 포함할 수 있다. 키트는 단일 또는 복수 투여 제형으로 조성물을 포함할 수 있다.

[0640] 본 발명에 따른 키트 및 기타의 제조 물품에 사용되는 포장재는 분할된 보틀 또는 분할된 호일 패킷과 같은 분할된 용기를 복수개 형성할 수 있다. 이 용기는 예컨대 종이나 카드보드 상자, 유리 또는 플라스틱 보틀 또는 단지, 재봉합가능한 백 (예컨대 다른 용기에 정제를 옮기기 위한 정제의 "리필"를 간수하기 위한 것), 또는 치료 스케쥴에 따른 팩을 프레스 아웃하기 위한 개별적인 투여량을 갖는 블리스터 팩과 같이, 약학적으로 허용되는 재질로 만들어진 기술 분야에 알려진 통상적인 형태 또는 형상을 띤 것일 수 있다. 사용되는 용기는 관련된 정확한 제형, 예컨대 통상적인 카드보다 상자에 따라 달라질 것이나, 일반적으로 액상 현탁액을 보관하는데 사용되는 것은 아니다. 복수개의 용기를 단일 포장에 함께 사용하여 단일 투여 제형으로 시판하는 경우가 많을 것이다. 일반적으로, 키트는 별도 성분들의 투여 지침도 함유한다. 키트 형태는 특히 별도의 성분들을 다른 투여 제형 (예컨대, 경구, 국소, 경피 및 비경구)으로 투여할 때, 상이한 투여 시간 간격으로 투여할 때, 또는 개별적인 조합 성분들의 적정이 제약사에게 필요할 경우 특히 유용하다.

[0641] 본 발명에 따른 키트의 일 특정예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장산업 분야에서 잘 알려져 있으며 약학적 단위 투여 제형 (정제, 캡슐제 등)을 포장하는데 널리 이용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로, 호일, 바람직하게는 투명한 플라스틱재로 된 호일로 덮인 비교적 뻣뻣한 재질의 시트로 구성된다. 포장 공정 중, 플라스틱 호일에 수납공간 (recess)가 형성된다. 수납공간은 포장될 개개의 정제나 캡슐의 크기와 형상을 가지며, 포장하고자 하는 정제 및/또는 캡슐을 복수개 수용할 수 있는 크기와 형상을 가질 수도 있다. 이어서, 정제 또는 캡슐제를 수납공간 내에 넣고, 수납공간이 형성된 것과 반대 방향으로 호일의 전면에서 플라스틱 호일에 대해 비교적 뻣뻣한 재질을 밀봉시킨다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은 플라스틱 호일과 시트 사이의 수납 공간 중에 원하는 만큼 개별적으로 밀봉 또는 집합적으로 밀봉된다. 시트의 바람직한 강도는 정제 또는 캡슐제가 수납공간 상에 손으로 압력을 가해서 블리스터 팩으로부터 정제나 캡슐을 제거할 수 있을 정도인 것이며 이에 따라 수납공간의 시트에 개구부가 형성된다. 이어서 정제 또는 캡슐제를 상기 개구부를 통해 정제나 캡슐제를 제거할 수 있다.

[0642] 키트의 또 다른 특정 구체예는 1일 투여량을 그들의 의도된 용도를 위해 한번씩 투여하도록 설계된 디스펜서이다. 바람직하게는, 이 디스펜서에 간편한 치료를 용이하게 해주도록, 메모리 에이드를 장착시키는 것이 좋다. 이러한 메모리 에이드의 예는 분배된 1일 투여량의 수를 가리키는 것이다. 이러한 메모리 에이드의 또 다른 예는 액정 판독부 또는 최종 투여일을 판독하고/판독하거나 다음 투여 일정을 상기시켜주는 음향 리마인더 시그널이 커플링된 배터리 구동형 마이크로칩 메모리이다.

실 시 예

[0644] **1. DPP-IV 억제제의 제조**

[0645] 본 발명에 따른 화합물을 합성하기 위한 다양한 방법이 개발될 수 있다. 이러한 화합물을 합성하기 위한 대표적인 방법을 이하의 실시예에 제시한다. 그러나, 본 발명의 화합물들은 다른 이들이 창출할 수도 있는 별도의 합성 경로에 의해서도 합성될 수도 있을 것이다.

[0646] 본 발명에 따른 특정 화합물들은 다른 원자와의 결합에 의해 그 화합물에 특정한 입체화학성을 부여하는 원자들

(예컨대 부제 탄소)을 가질 수 있다는 것이 쉽사리 인식된다. 본 발명의 화합물의 합성에 의해 여러가지 입체이성질체들 (에난티오머, 부분입체이성질체)의 혼합물이 얻어질 수 있다. 특정한 입체화학성을 명시하지 않는 한, 어떤 화합물을 인용할 경우 가능한 모든 입체이성질체가 그 화합물에 포괄되는 것으로 한다.

[0647] 여러가지 입체이성질체들의 혼합물을 분리하기 위한 다양한 방법이 기술분야에 알려져 있다. 예컨대, 어떤 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분할제 (resolving agent)와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물 쌍을 만들 수 있다. 이어서 이 부분입체이성질체들을 분리하여 광학적으로 순수한 에난티오머들을 회수한다. 해리가능한 복합체들 역시 에난티오머를 분할하는데 이용될 수 있다 (예컨대 결정성 부분입체이성질체 염). 일반적으로 부분입체이성질체들은 충분히 구별되는 물리적 특성 (예컨대, 융점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 갖기 때문에 이러한 차이점을 이용함으로써 쉽게 분리할 수 있다. 예컨대, 부분입체이성질체들은 크로마토그래피 또는 용해도차를 이용한 분리/분할 기술에 의해 분리할 수 있다. 화합물들의 입체이성질체들을 그의 라세미 혼합물로부터 분할시키는데 이용될 수 있는 기술에 관한 보다 상세한 설명은 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)에서 찾아볼 수 있다.

[0648] 본 발명에 따른 화합물은 또한 화합물의 유리 염기 형태를 약학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산과 반응시킴으로서 약학적으로 허용가능한 산부가염의 형태로서 제조할 수도 있다. 또한, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기부가염은 화합물의 유리산 형태를 약학적으로 허용가능한 무기염기 또는 유기염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 적합한 무기산과 유기산 및 무기염기와 유기염기는 본 출원 명세서의 정의란에 설명되어 있다. 또는, 이들 화합물의 염 형태는 출발 물질이나 중간체의 염을 이용하여 제조할 수 있다.

[0649] 화합물들의 유리산 또는 유리염기는 대응하는 염기부가염 또는 산부가염 형태로부터 제조될 수 있다. 예컨대, 산부가염 형태는 적절한 염기 (예컨대 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)과 반응시킴으로써 대응하는 유리염기로 전환될 수 있다. 염기부가염 형태의 화합물은 적절한 산 (예컨대 염산 등)으로 처리함으로서 대응하는 유리산으로 전환될 수 있다.

[0650] 본 발명에 따른 화합물의 N-옥사이드는 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있다. 예컨대, N-옥사이드는 약 0℃에서 적절한 불활성 유기 용매 (예컨대, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소) 중에서, 산화되지 않은 형태의 화합물을 산화제 (예컨대, 트리플루오로퍼아세트산, 과말산, 과벤조산, 과아세트산, 메타-클로로퍼옥시벤조산 등)으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 또는, 화합물의 N-옥사이드는 적절한 출발 물질의 N-옥사이드로부터 제조할 수도 있다.

[0651] 산화되지 않은 형태의 화합물은 0-80℃에서 적절한 불활성 유기 용매 (예컨대, 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등) 중에서, 환원제 (예컨대, 황, 이산화황, 트리페닐 포스핀, 리튬 보로하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드, 삼염화인, 트리브로마이드, 등)로 처리함으로써 화합물의 N-옥사이드로부터 제조할 수 있다.

[0652] 본 발명에 따른 화합물의 전구약물 유도체는 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다 (예컨대, 상세내용은 Saulnier *외*(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985 참조). 예컨대, 유도되지 않은 화합물을 적절한 카바밀화제 (예컨대, 1,1-아실옥시알킬카본클로리데이트, 파라-니트로페닐 카보네이트, 등)와 반응시킴으로써 적절한 전구약물을 만들 수 있다.

[0653] 화합물의 보호된 유도체는 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 보호기 제조 및 이들의 제거에 응용될 수 있는 기술에 관한 상세 설명은 T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 제3판, John Wiley & Sons, Inc. 1999에서 찾아볼 수 있다.

[0654] 본 발명의 화합물은 또한 간편하게 제조되거나 또는 본 발명의 용매화합물 (예컨대 수화물)로서 본 발명의 방법을 수행하는 중에 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수화물들은 디옥신, 테트라히드로퓨란 또는 메탄올과 같은 유기 용매를 이용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정시킴으로써 간편하게 제조될 수 있다.

[0655] 본 발명에 따른 화합물들은 또한 화합물들의 라세미 혼합물을 광학 활성적인 분할제 (resolving agent)와 반응시켜 한쌍의 부분입체이성체 화합물을 형성시키고, 이들 부분입체이성질체들을 분리하여 광학적으로 순수한 에난티오머를 회수함으로서 각각의 대응하는 입체이성질체로서 제조할 수도 있다. 에난티오머의 분할은 화합물의 공유적 부분입체이성질체 유도체를 이용하여 수행할 수 있는데, 해리가능한 복합체가 바람직하다 (예컨대, 결정성 부분입체이성질체 염). 부분입체이성질체들은 현저한 물리적 특성 (예컨대, 융점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가지며 이러한 차이점을 이용함으로써 쉽게 분리할 수 있다. 부분입체이성질체들은 크로마토그래피, 또는 바람직하게는 용해도차에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리할 수 있다. 이어서, 분할제를 이용하여 라세미화

를 야기시키지 않은 실시수단에 의해 광학적으로 순수한 에난티오머들을 회수한다. 화합물들의 입체이성질체들을 그의 라세미 혼합물로부터 분할시키는데 이용될 수 있는 기술에 관한 상세한 설명은 Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)에서 찾아볼 수 있다.

[0656] 본 명세서에서 여러가지 공정, 반응식 및 실시예에서 사용된 기호와 개념들은 현행의 과학 기술 문헌, 예컨대, Journal of the American Chemical Scoeity 또는 Journal of Biological Chemistry와 같은 문헌에서 사용되는 것과 일치한다. 달리 언급하지 않는 한 L-배열인 것으로 추정되는 아미노산을 표시하는데는 단일 문자 또는 3문자 약어를 일반적으로 사용한다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 출발 물질들은 시판품이었으며 추가 정제하지 않고 사용하였다. 특히, 본 명세서와 실시예 전반에 걸쳐 다음의 약어들이 사용될 수 있다:

[0657] g (그램); mg (밀리그램);

[0658] L (리터); mL (밀리리터);

[0659] ㎕ (마이크로리터); psi (제곱인치 당 파운드);

[0660] M (몰 농도); mM (밀리몰 농도);

[0661] i.v. (정맥내); Hz (Hertz);

[0662] MHz (메가헤르츠); mol (몰);

[0663] mmol (밀리몰); RT (주변 온도);

[0664] min (분); h (시);

[0665] mp (융점); TLC (박층 크로마토그래피);

[0666] Tr (체류 시간); RP (역상);

[0667] MeOH (메탄올); i-PrOH (이소프로판올);

[0668] TEA (트리에틸아민); TFA (트리플루오로아세트산);

[0669] TFAA (트리플루오로아세트산); THF (테트라히드로퓨란);

[0670] DMSO (디메틸설폭사이드); EtOAc (에틸 아세테이트);

[0671] DME (1,2-디메톡시에탄); DCM (디클로로메탄);

[0672] DCE (디클로로에탄); DMF (N,N-디메틸포름아미드);

[0673] DMPU (N,N'디메틸프로필렌우레아); CDI (1,1-카르보닐디이미다졸);

[0674] IBCF (이소부틸 클로로포르메이트); HOAc (아세트산);

[0675] HOSu (N-히드록시숙신이미드); HOBT (1-히드록시벤조트리아졸);

[0676] Et_2O (디에틸에테르); EDCI (에틸카르보디이미드 히드로클로라이드);

[0677] BOC (3차-부틸옥시카르보닐); FMOC (9-플루오레닐메톡시카르보닐);

[0678] DCC (디시클로헥실카르보디이미드); CBZ (벤질옥시카르보닐);

[0679] Ac (아세틸); atm (기압);

[0680] TMSE (2-(트리메틸실릴)에틸); TMS (트리메틸실릴);

[0681] TIPS (트리이소프로필실릴); TBS (t-부틸디메틸실릴);

[0682] DMAP (4-디메틸아미노피리딘); Me (메틸);

[0683] OMe (메톡시); Et (에틸);

[0684] Et (에틸); tBu (3차-부틸);

[0685] HPLC (고압 액체 크로마토그래피);

[0686] BOP (비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드);

[0687] TBAF (테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드);

[0688] mCPBA (메타-클로로과벤조산).

[0689] 에테르 또는 Et_2O에 관한 모든 언급은 디에틸 에테르를 가리키는 것이며; 염수라 함은 NaCl의 포화수용액을 가리키는 것이다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 온도는 ℃ (섭씨) 기준이다. 모든 반응들은 달리 언급하지 않는 한 주변 온도에서 불활성 분위기 중에서 수행하였다.

[0690] ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 400을 이용하여 기록하였다. 화학적 시프트는 피피엠 단위 (ppm: parts per million)로 표시하였다. 커플링 상수는 헤르츠 (Hz) 단위로 나타낸 것이다. 분할 패턴은 겉보기 다중성을 설명한 것으로 s(단일), d(이중), t(삼중), q(사중), m(다중), br (브로드)로서 표시하였다.

[0691] 저해상도 질량 스펙트럼 (MS)와 화합물 순도 데이터는 전자스프레이 이온화 (ESI: electrospray ionization) 소스, UV 검출기 (220 nm 및 254 nm), 및 증발 광산란 검출기 (ELSD: evaporative light scattering detector)가 장착된 Waters ZQ LC/MS 단일 4종 시스템을 이용하여 측정하였다. 박층 크로마토그래피는 0.25 mm E에서 수행하였다. Merck 실리카겔 플레이트 (60F-254), UV광선에 의한 가시화, 5% 에탄올성 포스포몰리브드산, 닌히드린 또는 p-아니스알데히드 용액을 이용하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 (230-400 메쉬, Merck) 상에서 수행하였다.

[0692] **2. 본 발명의 DPP-IV 억제제의 합성도**

[0693] 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제는 여러가지 반응에 의해 합성될 수 있다. 그 중 몇가지 합성예를 실시예에 제시한다. 다른 반응식 역시 당업자라면 쉽게 도출할 수 있을 것이다.

[0694] 후술하는 반응에서, 반응성 관능기, 예컨대 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시기가 최종 생성물에서 요망될 경우, 이들이 반응에 원치않게 참여하는 것을 피하기 위해, 이들 반응성 관능기를 보호할 필요가 있을 수 있다. 통상적인 보호기를 예컨대, T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991에 설명된 바와 같은 표준 실무에 따라 사용할 수 있다.

[0695] Q^1 및 Q^2, R_1, R_2, 및 R_3기들을 변화시킴으로써, 본 발명에 따른 매우 다양한 여러가지 DPP-IV 억제제들을 합성할 수 있다.

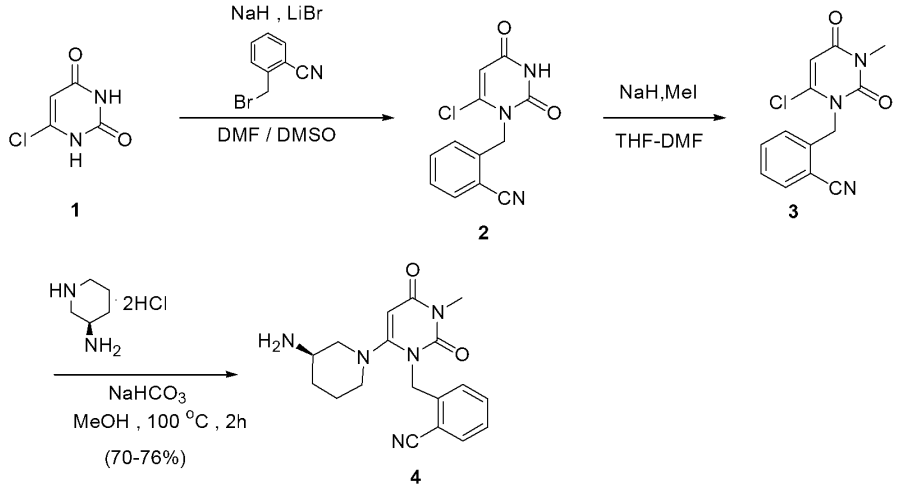
[0696] 상기 각각의 반응식에서, 여러가지 치환기들은 본 명세서에 개시된 여러가지 치환기들로부터 선택될 수 있다.

[0697] 전술한 각각의 반응식에서, 본 명세서에 명시하지 않은 다른 다양한 치환기들 중에서도 치환기를 선택할 수 있다.

[0698] **3. DPP-IV 억제제의 예**

[0699] 본 발명에 따른 특정 화합물의 합성예를 설명하는 다음의 실시예들을 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하나, 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[0700] **실험 방법**



[0701]

[0702] **2-(6-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴 (2).** 질소 하, 0℃에서, DMF-DMSO (6:1, 600 mL)의 혼합물 중 6-클로로우라실 (20 g, 122 mmol) 용액에 소듐 하이드라이드 (60%, 5.5 g, 137 mmol)을 수차례에 걸쳐 첨가하였다. 0.5 시간 후, 이 혼합물에 리튬 브로마이드 (8 g, 96 mmol)를 첨가하고 0℃에서 15분간 교반하였다. DMF(30 mL) 중 α-브로모-*o*-톨루니트릴 (25.1 g, 128 mmol) 용액을 적가하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. NaH, LiH 등과 같은 염기를 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에서 사용하는 것을 비롯하여, 기술 분야에 공지인 표준 조건 하에서 아민을 알킬화시킬 수 있다. 용매로는 DMSO, THF, DMF 등, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 또한, LiBr, LiI, NaI 등을 비롯한 첨가물을 이용할 수 있다. 이 혼합물을 증발시키고, 물과 함께 진공 하에 공증발시켜 대부분의 DMF를 제거한 다음 빙수 (1L)에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 조질의 생성물을 뜨거운 AcOEt-$CHCl_3$에 현탁시키고 5분간 초음파 처리하여 0℃에서 1시간 방치시킨 다음, 여과시켜, 표제 화합물 (19 g)을 54%의 수율로 얻었다. 당업자라면, 수성/유기 용매 또는 용매 혼합물을 이용한 세척, 재결정 및/또는 컬럼 크로마토그래피를 비롯한 기술 분야에 공지인 여러가지 방법을 이용하여 정제를 수행할 수 있음을 이해할 것이다. 유기 용매 및 용매 혼합물의 비제한적인 예로 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, THF 등을 들 수 있다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.82 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.06 (s, 1H), 5.31 (s, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{12}H_9ClN_3O_2$ 계산치, 262.0; 실측치, 262.0.

[0703] **2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴 (3).** 질소 하, DMF-THF (1:1, 300 mL) 중 벤질화된 6-클로로우라실 **2** (10 g, 38 mmol)의 차가운 용액 (0℃)에, NaH (60%, 1.6 g, 39.9 mmol)를 수차례로 나누어 첨가한 다음, LiBr (2g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 20분간 교반하였다. 요오도메탄 (5.4 mL, 76 mmol) 첨가 후, 플라스크를 밀봉하고 이 온도에서 10분, 실온에서 2시간 및 35℃에서 밤새 교반한 다음 진공 농축시켰다. 아민의 알킬화는 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에서 NaH, LiH 등과 같은 염기를 사용하는 것을 포함하는 기술 분야에 공지인 표준 조건 하에서 수행될 수 있다. 용매로는 DMSO, THF, DMF 등이나 이들의 혼합물을 들 수 있다. 또한, LiBr, LiI, NaI 등과 같은 첨가제를 사용할 수 있다. 예컨대, 아세톤중 메틸요오다이드 및 K_2CO_3를 이용하여 알킬화시킬 수 있다. 이 반응은 약 15-45 ℃, 바람직하게는 약 20-43℃, 더욱 바람직하게는 약 35-41℃에서 반응이 종결될 때까지 수행할 수 있다. 잔기를 $CHCl_3$에 용해시키고 물과 식염수로 세척, 건조 (Na_2SO_4), 및 여과시킨 다음 진공 농축시켰다. 조질의 생성물을 THF-헥산으로 결정화시켜 표제 화합물 **3**을 7.6 g (72%) 얻었다. 당업자라면 이 벤조니트릴을 여러가지 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에서 정제할 수 있음을 이해할 것이다. 예컨대, 디클로로메탄과 헵탄의 혼합물을 첨가함으로써 이 벤조니트릴을 정제할 수 있다. 필요에 따라, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, THF, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 등과 같은 유기 용매 또는 용매 혼합물 중에서 벤조니트릴을 추가 정제할 수 있다. 바람직하게는, 이 생성물을 에틸 아세테이트로 정제 및 세척하는 것이 좋다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.21

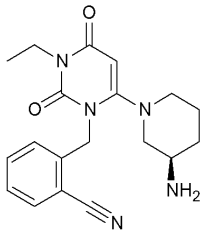
(s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{13}H_{11}ClN_3O_2$ 계산치, 276.1; 실측치, 276.1.

[0704] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (4).** 100℃ 건조 MeOH (5 mL) 중 200 mg 활성화 분자체 (4 Å)와 함께 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2-H-피리미딘-1-일메틸)-벤조니트릴 (330 mg, 1.08 mmol), (*R*)-3-아미노-피페리딘 디히드로클로라이드 (246 mg, 1.4 mmol) 및 중탄산나트륨 (500mg, 5.4 mmol)을 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 Celite를 통해 여과시키고 진공 농축한 다음 $CHCl_3$로 희석한 후 수세하였다. 물층을 $CHCl_3$로 추출하고 결합 유기상을 수세한 다음 건조 (Na_2SO_4), 및 여과시켰다. 이 용액에 TFA (1mL)를 첨가한 다음 진공 농축시켰다. 잔사를 소량의 MeOH에 용해시키고, Et_2O를 첨가하여 침전시켰다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 정치시켰다. 당업자라면 아민 또는 아민 히드로클로라이드를 이용한 축합을 용매 또는 용매 혼합물 중에서, 탄산칼륨, 중탄산나트륨 등과 같은 염기와 함께 수행할 수 있음을 이해할 것이다. 용매는 양자성 및 또는 비양자성 용매 두가지 모두 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 또한, 반응은 약 30-100℃, 바람직하게는 약 35-55℃, 더욱 바람직하게는 약 45-50℃에서, 반응이 종결될 때까지 가열할 수 있다. 용매를 따라 내고, 고체를 Et_2Ofh 2ghl tpcjrgkdu todtjdanf 270 mg을 회백색 분말로서 얻었다. 이 생성물은 유기 용매 또는 용매 혼합물로 세정함으로써 추가 정제할 수 있다. 용매 또는 용매 혼합물의 비제한적인 예로 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 헵탄 등을 들 수 있다. 또한, 필요에 따라 이 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제할 수도 있다.

[0705] 요망되는 경우, 그러나 바람직하게는, 이 벤조니트릴 생성물을 유리 염기로서 분리시킬 수 있으며, 이 생성물을 벤조산 염과 같은 대응하는 산부가염으로 더욱 전환시켜도 좋다. 바람직하게는, 이 벤조니트릴 생성물을 벤조산으로 처리하여 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴 벤조에이트 (**4**)를 형성하는 것이 좋다. 벤조에이트 염의 제조 및 분리는 산부가염 형성을 위한 통상적인 방법에 따라 수행할 수 있다.

[0706] 전술한 각각의 공정에서, 만일 반응 혼합물로부터 얻은 중간체가 비교적 순수한 화합물로서 얻어지고, 반응 혼합물의 부산물 또 불순물이 후속적인 반응 공정을 방해하지 않는 경우라면, 그 중간체 화합물의 분리 및/또는 정제 공정을 생략할 수 있다. 적절하다면, 1 이상의 분리 공정을 생략함으로써 공정 시간을 단축시킬 수 있고 추가 가공 단계를 생략함으로써 전체적인 반응 수율을 더 높일 수도 있다.

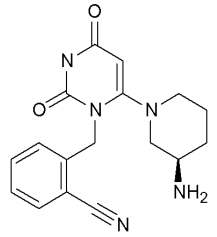
[0707] **화합물 5**



[0708]

[0709] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 TFA 염 (5).** 요오도메탄 대신 에틸 브로마이드를 사용한 것을 제외하고, 샘플 3 및 4의 제조시 설명된 공정을 이용하여 샘플 2로부터 표제 화합물 5를 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.59 (td, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.13 - 5.23 (ABq, 2H, J = 41.6, 15.2 Hz), 3.91 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.87 - 2.98 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.15 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H). MS (ES) [m+H] $C_{19}H_{24}N_5O_2$ 계산치, 354.2; 실측치, 354.2.

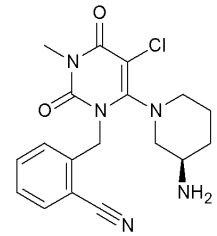
[0710] **화합물 6**



[0711]

[0712] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (6).** 화합물 4의 제조시 이용된 공정에 따라, 화합물 2로부터 표제 화합물 6을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ 7.65 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.13 - 5.13 (ABq, 2H, J = 30.0, 15.0 Hz), 3.39 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.64 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{20}N_5O_2$ 계산치, 326.2; 실측치, 326.2.

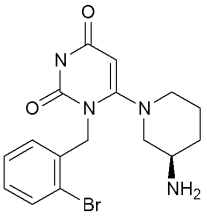
[0713] **화합물 7**



[0714]

[0715] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (7).** $CHCl_3$ (2 mL) 중 화합물 4 (40 mg, 0.1 mmol) 를 100℃에서 $SOCl_2$ (200 μL)로 처리한 다음, 농축하고 LC-MS로 정제함으로써 표제 화합물 **7**을 얻었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ 7.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.32 - 5.42 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.33 - 3.40 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.87 (s, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.32 - 1.43 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{21}ClN_5O_2$ 계산치, 374.1; 실측치, 374.1.

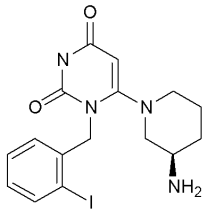
[0716] 화합물 8



[0717]

[0718] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온 (8).** 표제 화합물을 2 단계에 걸쳐 제조하였다. 첫번재 공정은 α-브로모-*o*-톨루니트릴 대신 2-브로모벤질브로마이드를 사용한 것을 제외하고, 화합물 2의 제조시 이용된 공정을 사용하여 수행하였다. 이어서 얻어진 조질의 생성물을 화합물 4 제조시 사용된 방법에 의해, 표제 화합물이 되도록 전환시켰다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ 7.52 (d, *J*=8.1Hz, 1 H), 7.24 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J*=7.579 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 4.92 - 5.04 (ABq, *J* = 34.1, 15.0 Hz, 2H), 3.27 (bd, *J*=10.4Hz, 1 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.70 (t, *J*=10.9Hz, 1 H), 2.48 (t, *J*=12.0 Hz, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{16}H_{20}BrN_4O_2$ 계산치379.1; 실측치, 379.1.

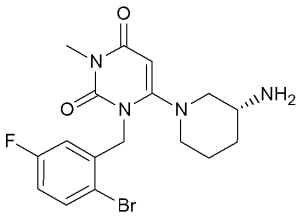
[0719] **화합물 9**



[0720]

[0721] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-요오도-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온 (9)**. 벤질화제로서 2-요오도벤질 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 화합물 8 제조시 설명된 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ 7.76 (d, *J*=7.6Hz, 1 H), 7.21 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 6.89 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1H), 4.79 - 4.92 (ABq, *J* = 34.1, 6.7.0 Hz, 2H), 3.27 (m, 1 H), 3.13 (s, 1 H), 2.85 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.45 (m, 2 H). MS (ES) [m+H]$C_{16}H_{20}IN_4O_2$ 계산치, 427.1; 실측치, 427.1.

[0722] **화합물 10**

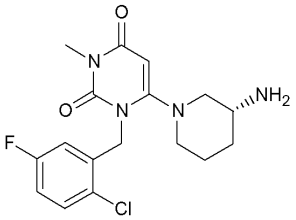


[0723]

[0724] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온 (10)**. 0℃ 질소 하, 건조 DMF-DMSO (6:1, 5 mL)의 혼합물 중 6-클로로우라실 (220 mg, 1.5 mmol) 용액에 소듐 하이드라이드 (60%, 61 mg, 1.8 mmol)를 수차례에 걸쳐 첨가하였다. 0.5 시간 후, 리튬 브로마이드 (83 mg, 1 mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 0℃에서 15분간 교반하였다. DMF(30 mL) 중 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드 (497 mg, 1.8 mmol) 용액을 적가하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 증발시키고 물과 함께 진공 하에 공증발시켜 대부분의 DMF를 제거한 다음 빙수에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집한 다음 차가운 MeOH에 현탁하고 여과시켰다. 용액을 농축시켜 조질의 모노벤질화된 생성물을 얻었다.

[0725] 이 조질의 생성물을 화합물 3의 제조시 설명된 공정에 따라, NaH 및 MeI로 처리한 다음 화합물 4의 제조시 사용된 공정으로 처리하여, 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.46 (dd, *J*=8.7, 5.2 Hz, 1 H), 6.82 (td, *J*=8.3, 2.9Hz, 1 H), 6.59 (dd, *J*=9.1, 3.0 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1H), 4.99 - 5.06 (ABq, *J* = 41.7, 16.7 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.23 (s, 3 H), 3.13 - 3.21 (m, 1 H), 2.86 (bd, *J*=12.6 Hz, 1 H), 2.71 (t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 2.47 (t, *J*=11.0 Hz, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{21}BrFN_4O_2$ 계산치, 411.1; 실측치, 411.1.

[0726] **화합물 11**

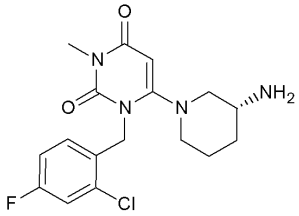


[0727]

[0728] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-5-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온 (11)**. 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드 대신 2-클로로-5-플루오로-벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고는, 화합물 10의 제조시 사용된 것과 동일한 방법에 따라, 화합물 1로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz,

$CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ7.34 - 7.40 (dd, *J*=8.5, 5.1 Hz, 1 H), 6.97 (td, *J*=8.3, 2.9 Hz, 1 H), 6.72 (dd, *J*=9.0, 2.9 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.11 - 5.19 (ABq, *J* = 41.7, 16.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 1 H), 3.32 (s, 3H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 2.96 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 2.81 (t, *J*=10.2 Hz, 1 H), 2.59 (t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 2.13 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$ 계산치, 367.1; 실측치 367.1.

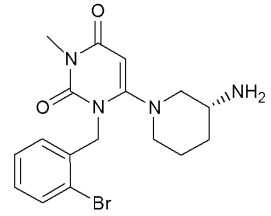
[0729] **화합물 12**



[0730]

[0731] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온 (12)**. 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드 대신 2-클로로-4-플루오로-벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고 화합물 10의 제조시 설명된 것과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 1로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.15 (dd, *J*=8.211, 2.400 Hz, 1 H), 6.95 - 7.06 (m, 2 H), 5.40 (s, 1 H), 5.09 - 5.18 (ABq, *J* = 37.7, 15.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.39 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.23 - 3.29 (m, 1 H), 2.98 (bd, *J*=12.9 Hz, 1 H), 2.79 (t, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.55 - 2.66 (t, *J*=11.2 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.55 - 1.65 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$, 계산치, 367.1; 실측치 367.1.

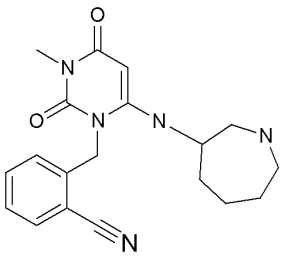
[0732] **화합물 13**



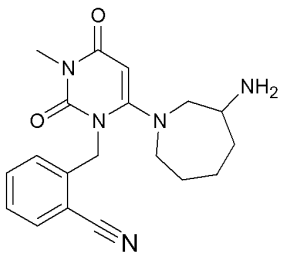
[0733]

[0734] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-브로모-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온 (13)**. 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드 대신 2-브로모 벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고, 화합물 **10**의 제조시 설명된 것과 동일한 방법을 이용하여 화합물 **1** 로부터 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ7.45 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.03 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.93 - 5.05 (ABq, 2H, J = 36.4, 16.4 Hz), 3.22 (m, 1H), 3.19 (m, 3 H), 3.09 (m, 1 H), 2.84 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H), 2.63 (t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 2.42 (t, *J*=10.9 Hz, 1 H), 1.97 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.38 - 1.48 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{22}BrN_4O_2$ 계산치, 393.1; 실측치, 393.1.

화합물 **14**



화합물 **15**



[0735]

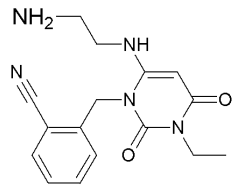
[0736] **2-{6-[아제판-3(±)-일아미노]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (14) 및 2-{6-[3(±)-아미노-아제판-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (15)**. 화합

물 4의 제조시 사용된 공정을 이용하여, 화합물 3 (70 mg, 0.27 mmol) 및 아제판-3-일아민 (70 mg, 0.61 mg)으로부터 표제 화합물 14와 15를 제조하였다. 이들 두가지 화합물 모두 LC-MS에 의해 정제하였다.

[0737] **14**: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.66 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.47 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.27 - 5.36 (ABq, *J* = 26.0, 16.4 Hz, 2H), 3.50 (m, 2 H), 3.37 (s, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.12 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.71 (m, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{19}H_{24}N_5O_2$ 계산치, 354.2; 실측치, 354.2.

[0738] **15**: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ7.77 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.63 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.46 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1H), 5.44 - 5.52 (ABq, *J* = 61.9, 18.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 1 H), 3.58-3.50 (m, 1 H), 3.39-3.39 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 2.89 (t, *J* =12.4 Hz, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{19}H_{24}N_5O_2$ 계산치, 354.2; 실측치, 354.2.

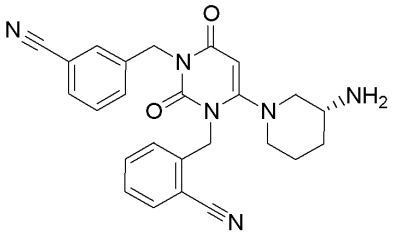
[0739] **화합물 16**



[0740]

[0741] **2-[6-(2-아미노-에틸아미노)-3-에틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴 (16).** THF-DMSO (6:1, 4mL) 중 화합물 2 (150 mg, 0.57 mmol)를 60% NaH (26 mg, 0.65 mmol)로 처리한 다음, 에틸 브로마이드 (300uL)를 첨가하였다. 밀봉된 튜브에서, 건조 MeOH (3 mL) 중 ~20% 조질의 생성물을 120℃에서 $NaHCO_3$ 및 에탄-1,2-디아민 (200 μL)으로 처리하고 LC-MS에 의해 정제하여 표제 화합물 16을 얻었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.95 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.45 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 3.11 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 1.19 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H). MS (ES) [m+H] $C_{16}H_{20}N_5O_2$ 계산치 314.2; 실측치 314.2.

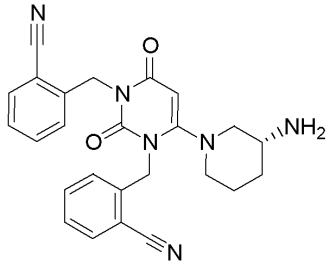
[0742] **화합물 17**



[0743]

[0744] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(3-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (17).** DME-DMF (2:1, 2.5 mL) 중 화합물 2 (65 mg, 0.25 mmol)를 0℃에서 60% NaH (15 mg, 0.38 mmol)로 20분간 처리한 다음, LiBr (25 mg)을 첨가하였다. 10분 후, *m*-시아노-벤질 브로마이드 (55mg, 0.28 mg)를 첨가한 다음 이 혼합물을 실온에서 5시간 교반한 후 농축시켰다. 조질의 잔사를MeOH (3 mL)에 용해시켰다. (*R*)-3-아미노-피페리딘 디히드로클로라이드 (52 mg, 0.3 mmol) 및 중탄산나트륨 (100 mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 120℃에서 밀봉 튜브 중 2시간 동안 가열한 다음 여과 및 농축하였다. LC-MS 정제하여 표제 화합물 17을 84% 수율로 얻었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ7.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 4 H), 7.35 - 7.46 (m, 2 H), 7.27 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 5.15 - 5.31 (ABq, *J*=40.9, 13.7 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 3.40 (s, 1 H), 3.40 (m 1 H), 3.03 (m,1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.76 (s, 1 H), 2.13 (s, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{25}H_{25}N_6O_2$ 계산치 441.2; 실측치 441.2.

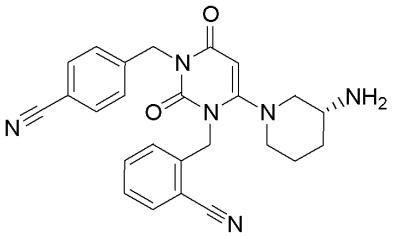
[0745] **화합물 18**



[0746]

[0747] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (18).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 α-브로모-*o*-톨루니트릴을 사용한 것을 제외하고, 화합물 17 제조시 사용된 방법을 이용하여 표제 화합물 18을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.64 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.8Hz, 2 H), 7.44 (t, *J*=7.6Hz, 1 H), 7.38 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.31 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 5.15 - 5.32 (m, 4 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.91 (m, 1 H), 1.68 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{25}H_{25}N_6O_2$ 계산치 441.2; 실측치 441.2.

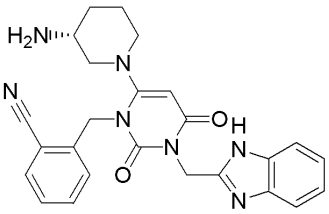
[0748] **화합물 19**



[0749]

[0750] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(4-시아노-벤질)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (19).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 *p*-시아노-벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고 화합물 17 제조시 사용한 방법을 이용하여 표제 화합물 19를 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 3 H), 7.46 (m, 3 H), 7.29 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 5.16 - 5.36 (ABq, *J*= 51.1, 14.7 Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 2.90-3.07 (m, 2 H), 2.79 (s, 1 H), 2.15 (s, 1 H), 1.95 (s, 1 H), 1.73 (s, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{25}H_{25}N_6O_2$ 계산치 441.2; 실측치 441.2.

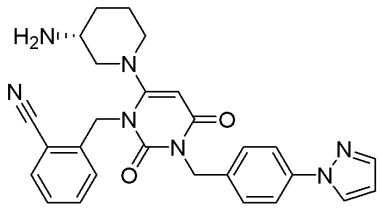
[0751] **화합물 20**



[0752]

[0753] **2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-벤조니트릴 (20).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 2-클로로메틸 벤즈이미다졸을 사용한 것을 제외하고, 화합물 17 제조시 사용한 방법에 의해 표제 화합물 20을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.67(d, *J*=3.0Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 2 H), 7.47 (d, *J*=3.3 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 5.52 (s, 3 H), 5.23 (s, 2 H), 3.51 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.87 - 2.92 (m, 2 H), 2.64 - 2.72 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.52-1.64 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{25}H_{26}N_7O_2$ 계산치 456.2; 실측치 456.2.

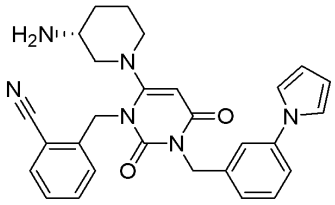
[0754] **화합물 21**



[0755]

[0756] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(4-피라졸-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (21).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 1-(4-브로모메틸-페닐)-1H-피라졸을 사용한 것을 제외하고, 화합물 17 제조시 사용된 방법에 따라 표제 화합물 21을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.90 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 3 H), 7.43-7.37(m, 3 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.47 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1H), 5.14 - 5.30 (ABq, *J*=41.2, 16.4 Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 3.32-3.40 (m, 2H), 2.96 (m,1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 1.66 (s, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{27}H_{28}N_7O_2$ 계산치 482.2; 실측치 482.2.

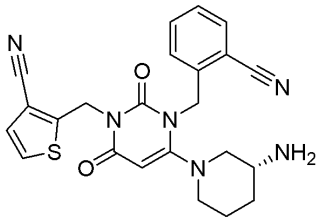
[0757] **화합물 22**



[0758]

[0759] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-2,4-디옥소-3-(3-피롤-1-일-벤질)-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (22).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 1-(3-브로모메틸-페닐)-1H-피롤을 사용한 것을 제외하고, 화합물 17 제조시 사용된 방법을 이용하여 표제 화합물 22을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.59 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 4 H), 7.21 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.02 (t, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 6.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 5.42 (s, 1H), 5.11 - 5.20 (ABq, *J*= 44.7, 15.9 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 1.73-1.58 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{28}H_{29}N_6O_2$ 계산치 481.2; 실측치 481.2.

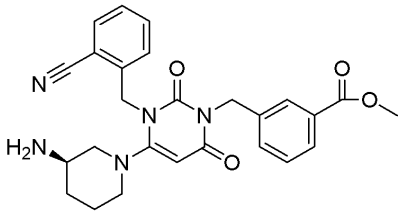
[0760] **화합물 23**



[0761]

[0762] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-티오펜-3-카르보니트릴 (23).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 2-브로모메틸-티오펜-3-카르보니트릴을 사용한 것을 제외하고 화합물 17 제조시 이용된 방법에 따라 표제 화합물 23을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.65 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=5.3, 1.0 Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.15 - 5.33 (ABq, *J*=45.0, 15.5 Hz, 2 H), 3.38 (bd, *J*=10.1 Hz, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.72 (s, 1 H), 2.12 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{23}H_{23}N_6O_4$ 계산치 447.1; 실측치 447.1.

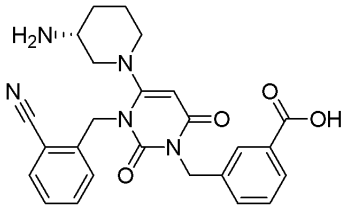
[0763] **화합물 24**



[0764]

[0765] **3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 메틸 에스테르 (24).** *m*-시아노-벤질 브로마이드 대신 3-브로모메틸-벤조산 메틸 에스테르를 사용한 것을 제외하고, 화합물 17 제조시 이용된 방법에 따라 표제 화합물 24를 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.99 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.12 - 5.31 (ABq, *J*=43.7, 15.9 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.31 - 3.39 (m, 2 H), 2.98 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.73-1.59 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{26}H_{28}N_5O_4$ 계산치 474.2; 실측치 474.2.

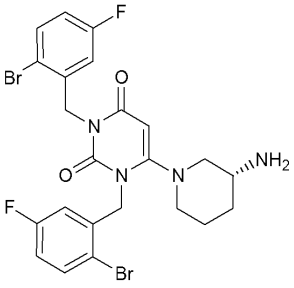
[0766] **화합물 25**



[0767]

[0768] **3-{4-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-3-(2-시아노-벤질)-2,6-디옥소-3,6-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조산 (25).** THF-물 (10:1) 에서 LiOH로 화합물 24의 조질의 혼합물 (~50 mg)을 처리하여, 표제 화합물 25를 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.90 (s, 1 H), 7.86 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=8.1Hz, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 5.10- 5.25 (ABq, *J*=36.9, 15.5 Hz, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.31 (m,2H), 2.95 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.51-1.68 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{25}H_{26}N_5O_4$ 계산치 460.2; 실측치 460.2.

[0769] **화합물 26**

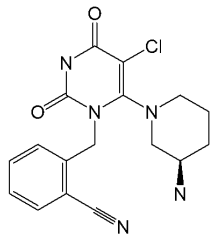


[0770]

[0771] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1,3-비스-(2-브로모-5-플루오로-벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온 (26).** α-브로모-*o*-톨루니트릴 대신 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고 화합물 **2** 제조시 이용된 방법에 의해 디-벤질화시킨 다음 화합물 4 제조시 설명된 조건 하에서 3-(R)-아미노-피페리딘으로 처리함으로써 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ 7.42 (dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 2 H), 7.11 - 7.08 (dd, *J*=9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J*=9.3, 2.8 Hz, 1 H), 6.78 - 6.84 (m, 2 H), 5.71 (s, 1H), 5.29 (s, 4 H), 4.22 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J*=13.4 Hz, 1 H), 3.07 - 3.24 (m, 3 H), 2.06 (m, 1 H),

1.75 - 1.83 (m, 1 H), 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 1.50 - 1.59 (m, 1 H). MS (ES) [m+H] $C_{23}H_{23}Br_2F_2N_3O_2$ 계산치 583.01; 실측치 583.01.

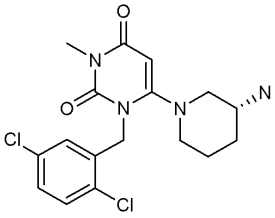
[0772] **화합물 27**



[0773]

[0774] **2-{6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-5-클로로-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸}-벤조니트릴 (27).** THF (2 mL) 중 화합물 4 (100 mg)를 디옥산 (1 mL) 중 4M HCl로 실온에서 1시간 처리하고, 농축시킨 다음 LC-MS 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ ppm 12.0 (s, 1 H), 7.88 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.68 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.09 - 5.21 (m, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 1.90 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 1.57 (d, *J*=13.1 Hz, 1 H), 1.19 - 1.31 (m, 1 H), 1.03 - 1.15 (m, 1 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{19}ClN_5O_2$ 계산치 360.1; 실측치, 360.1.

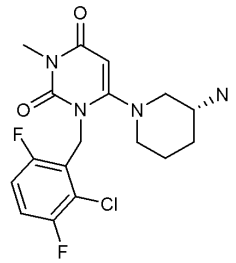
[0775] **화합물 28**



[0776]

[0777] **6-[3 (R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2,5-디-클로로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온 (28).** 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드 대신 2,5-디-클로로-벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고 화합물 10 제조시 이용된 것과 동일한 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1): δ ppm 7.50 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.3, 2.526 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.01 - 4.93 (ABq, *J*=41.9, 16.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.45 (m, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{21}C_2N_4O_2$ 계산치 383.1; 실측치 383.1

[0778] **화합물 29**

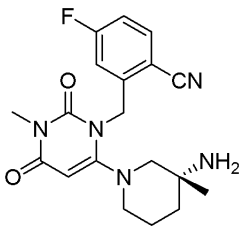


[0779]

[0780] **6-[3(R)-아미노-피페리딘-1-일]-1-(2-클로로-3,6-디-플루오로-벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온 (29).** 2-브로모-5-플루오로-벤질 브로마이드 대신 2-클로로-3,6-디-플루오로-벤질 브로마이드를 사용한 것을 제외하고 화합물 10 제조시 사용된 것과 동일한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ ppm 6.98 - 7.06 (m, 2 H), 6.90 (m, 2 H), 5.31 (s, 1H), 5.01 - 5.20 (ABq, *J* = 24.2, 14.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H) 3.13 (s,3H), 3.01 - 2.94 (m, 1 H), 2.6-2.9 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.92 (m,

2 H), 1.73 (s, 1 H), 1.6-1.75 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] $C_{17}H_{20}ClF_2N_4O_2$ 계산치 385.1; 실측치 385.1.

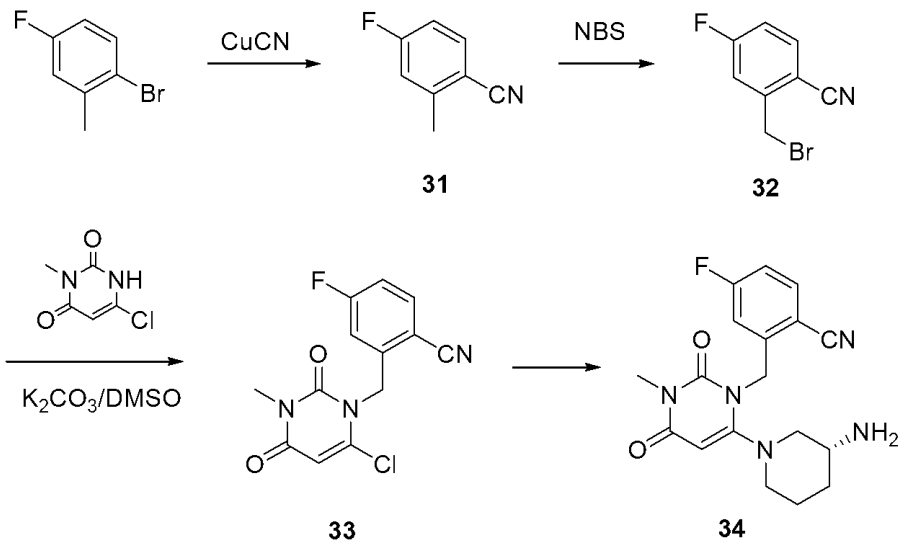
[0781] **화합물 30**



[0782]

[0783] **(R)-2-((6-(3-아미노-3-메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)메틸)-4-플루오로벤조니트릴 (30).** 100℃ 밀봉 튜브 중 EtOH (3 mL)에서 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (300 mg, 1.0 mmol), (R)-3-아미노-3-메틸-피페리딘 디히드로클로라이드 (266 mg, 1.4 mmol) 및 중탄산나트륨 (500 mg, 5.4 mmol)을 2시간 동안 교반하였다. HPLC 정제 후 최종 생성물이 TFA염으로서 얻어졌다. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.78-7.83 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.12-5.36 (ABq, 2H, J = 105.2, 15.6 Hz), 3.21 (s, 1H), 2.72-3.15 (m, 4H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C19H22FN5O2 계산치 372.41; 실측치, 372.41.

[0784] 화합물 34



[0785]

[0786] **4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (31).** DMF (100 mL) 중 2-브로모-5플루오로톨루엔 (3.5 g, 18.5 mmol) 및 CuCN (2 g, 22 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 바능물을 물로 희석하고 헥산으로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고 용매를 제거하여 생성물 **31**을 얻었다 (수율 60%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.60 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

[0787] **2-브로모메틸-4-플루오로벤조니트릴 (32).** CCl_4 중 4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (2 g, 14.8 mmol), NBS (2.64 g, 15 mmol) 및 AIBN (100 mg)의 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 유기 용액을 농축시켜 조질의 생성물을 오일로서 얻고, 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (dd, J= 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H).

[0788] **2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (33).** DMSO (10 mL) 중 조질의 3-메틸-6-클로로우라실 (0.6 g, 3.8 mmol), 2-브로모메틸-4-플루오로벤조니트릴 (0.86 g, 4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.5 g, 4 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 MgSO로 건조시키고 용매를 제거하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생

성물이 0.66 g 얻어졌다 (수율: 60%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (dd, J=7.2, 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J-4.0Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{13}H_9ClFN_3O_2$ 계산치 293.68; 실측치 293.68.

[0789] **2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 (34).** 100℃ EtOH (3 mL) 중 밀봉 튜브에서 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디히드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (300 mg, 1.0 mmol), (*R*)-3-아미노-피페리딘 디히드로클로라이드 (266 mg, 1.5 mmol) 및 중탄산나트륨 (500 mg, 5.4 mmol)을 2시간 동안 교반하였다. HPLC 정제 후 최종 화합물이 TFA 염으로서 얻어졌다. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.84 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17-5.34 (ABq, 2H, J = 35.2, 15.6 Hz), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.67-2.92 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51-1.79 (m, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{20}FN_5O_2$ 계산치 357.38; 실측치, 357.38.

[0790] **4. 생체외 분석 실시예**

[0791] 테스트 화합물에 의해 적절한 프로테아제 생체외 활성 측정법과 그의 억제 측정법이 기술 분야에 잘 알려져 있기 때문에 당업자라면 DPP-IV 억제제의 프로테아제 억제 활성을 쉽게 측정할 수 있다. 프로테아제 억제 활성과 선택성을 측정하는데 사용될 수 있는 분석례를 이하에 설명하였다.

[0792] DPP-IV 분석

[0793] 디메틸 설폭사이드 (DMSO) 중에 다양한 농도 (≤10mM 최종 농도)의 테스트 화합물들의 용액을 준비한 다음 20mM Tris, pH 7.4; 20mM KCl; 및 0.1mg/mL BSA를 함유하는 분석 완충액으로 희석하였다. 인간 DPP-IV (0.1 nM 최종 농도)를 이 희석물에 첨가하고, A-P-7-아미도-4-트리플루오로메틸쿠마린 (AP-AFC; 10 μM 최종 농도)를 이용하여 반응을 개시하기에 앞서 주변 온도에서 10분간 예비 인큐베이션시켰다. 반응 혼합물의 총 부피는 사용된 분석 포맷 (384 또는 96 웰 플레이트)에 따라 10-100 μL였다. 5-10분간 반응을 운동학적으로 수행하거나 (여기λ=400 nm; 방출λ=505 nm) 또는 10분 후에 종점을 측정하였다. 표준 수학적 모델을 이용하여 효소 프로그레스 곡선으로부터 억제 상수 (IC_{50})를 구하였다.

[0794] FAPα 분석

[0795] 디메틸 설폭사이드 (DMSO) 중에 다양한 농도 (≤10mM 최종 농도)의 테스트 화합물들의 용액을 준비한 다음 20mM Tris, pH 7.4; 20mM KCl; 및 0.1mg/mL BSA를 함유하는 분석 완충액으로 희석하였다. 인간 FAPα (2 nM 최종 농도)를 이 희석물에 첨가하고, A-P-7-아미도-4-트리플루오로메틸쿠마린 (AP-AFC; 40 μM최종 농도)를 이용하여 반응을 개시하기에 앞서 주변 온도에서 10분간 예비 인큐베이션시켰다. 반응 혼합물의 총 부피는 사용된 분석 포맷 (384 또는 96 웰 플레이트)에 따라 10-100 μL였다. 5-10분간 반응을 운동학적으로 수행하거나 (여기λ=400 nm;방출 λ=505 nm) 또는 10분 후에 종점을 측정하였다. 표준 수학적 모델을 이용하여 효소 프로그레스 곡선으로부터 억제 상수 (IC_{50})를 구하였다.

[0796] PREP 분석

[0797] 디메틸 설폭사이드 (DMSO) 중에 다양한 농도 (≤10mM 최종 농도)의 테스트 화합물들의 용액을 준비한 다음 20mM 소듐 포스페이트, pH 7.4; 0.5 mM EDTA; 0.5 mM DTT; 및 0.1mg/mL BSA로 이루어진 분석 완충액으로 희석하였다. PREP (플라보박테리움 메닌고셉티쿰으로부터 얻은 EC 3.4.21.26; 0.2 nM 최종 농도)를 이 희석물에 첨가하였다. G-P-AMC (10 μM 최종 농도)를 이용하여 반응을 개시하기에 앞서 PREP와 화합물을 주변 온도에서 10분간 예비 인큐베이션시켰다. 반응 혼합물의 총 부피는 사용된 분석 포맷 (384 또는 96 웰 플레이트)에 따라 10-100 μL였다. 10분간 반응을 운동학적으로 수행하거나 (여기λ=375 nm;방출 λ=460 nm) 또는 10분 후에 종점을 측정하였다. 표준 수학적 모델을 이용하여 효소 프로그레스 곡선으로부터 억제 상수 (IC_{50})를 구하였다.

[0798] 트립타제 분석

[0799] 디메틸 설폭사이드 (DMSO) 중에 다양한 농도 (≤10mM 최종 농도)의 테스트 화합물들의 용액을 준비한 다음 100 mM Hepes, pH 7.4; 0.01% Brij 35; 및 10% 글리세롤을 함유하는 분석 완충액으로 희석하였다. 트립타제 (rhLung beta; 0.1 nM 최종 농도)를 이 희석물에 첨가하고, 주번 온도에서 10분간 예비 인큐베이션시켰다. 25 μM Z-lys-SBzl 및 400 μM DTNB를 이용하여 효소 반응을 개시하였다. 반응 혼합물의 총 부피는 Costar A/2 96

웰 플레이트 중 100 μL였다. 반응을 10분간 비색학적으로 수행하였다 (λ=405 nm). 표준 수학적 모델을 이용하여 효소 프로그레스 곡선으로부터 억제 상수 (IC_{50})를 구하였다.

[0800] 본 발명의 화합물을 프로테아제 억제 활성 분석을 위해 전술한 분석법으로 시험하자 선택적인 DPP-IV 억제 활성을 나타내는 것으로 관찰되었다. 예컨대, 본 발명의 화합물들은 FAP α에 대한 프로테아제 활성을 동등한 정도로 억제하는데 필요한 농도보다 적어도 50배는 더 낮은 농도에서 DPP-IV 활성을 억제하는 것으로 관찰되었다. DPP-IV에 대한 본 발명 화합물들의 겉보기 억제 상수 (K_i)는 약 10^{-9} 내지 약 10^{-5} M 범위로 나타났다.

[0801] 당업자라면 본 발명의 정신과 범위를 벗어남이 없이 본 발명의 화합물, 조성물, 키트 및 방법에 다양한 변형과 변화를 가할 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 특허청구범위 및 그의 동등 범위에서 제공되는 본 발명의 변형예 및 변경 사항을 포괄하는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0643] 도 1은 DPP-IV의 구조의 리본 다이아그램 개략도로서, 단백질의 2차 구조 요소를 하일라이트 처리 하였다.

도면

도면1

