



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0003798
(43) 공개일자 2015년01월09일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C07J 41/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/575</i> (2006.01)
<i>A61P 1/16</i> (2006.01) <i>A61P 3/04</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7031485</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년04월19일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년11월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/037330</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/158970
국제공개일자 2013년10월24일</p> <p>(30) 우선권주장
61/636,252 2012년04월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
오에이치알 파마서티컬, 인코포레이티드
미국, 뉴욕 10022, 뉴욕, 씨드 애비뉴 800, 11층</p> <p>(72) 발명자
맥클레인, 마이클
미국, 펜실베이니아 19446, 그린 스프링 서클 103
뤼츠-화이트, 이네즈
미국, 뉴저지 08054, 마운트 로렐, 서밋 로드 201
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인원전</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **PTP1B 연관 질병의 치료용 아미노스테로이드**

(57) 요약

본 발명은 당뇨병 치료를 위한 포유류 내의 PTP1B 효소의 선택적 억제를 위한 아미노스테로이드 화합물의 사용에 관한 것이다.

(72) 발명자

말로이, 더블유. 리

미국, 펜실베니아 19446, 랜즈대일, 클레어몬트 드
라이브 106

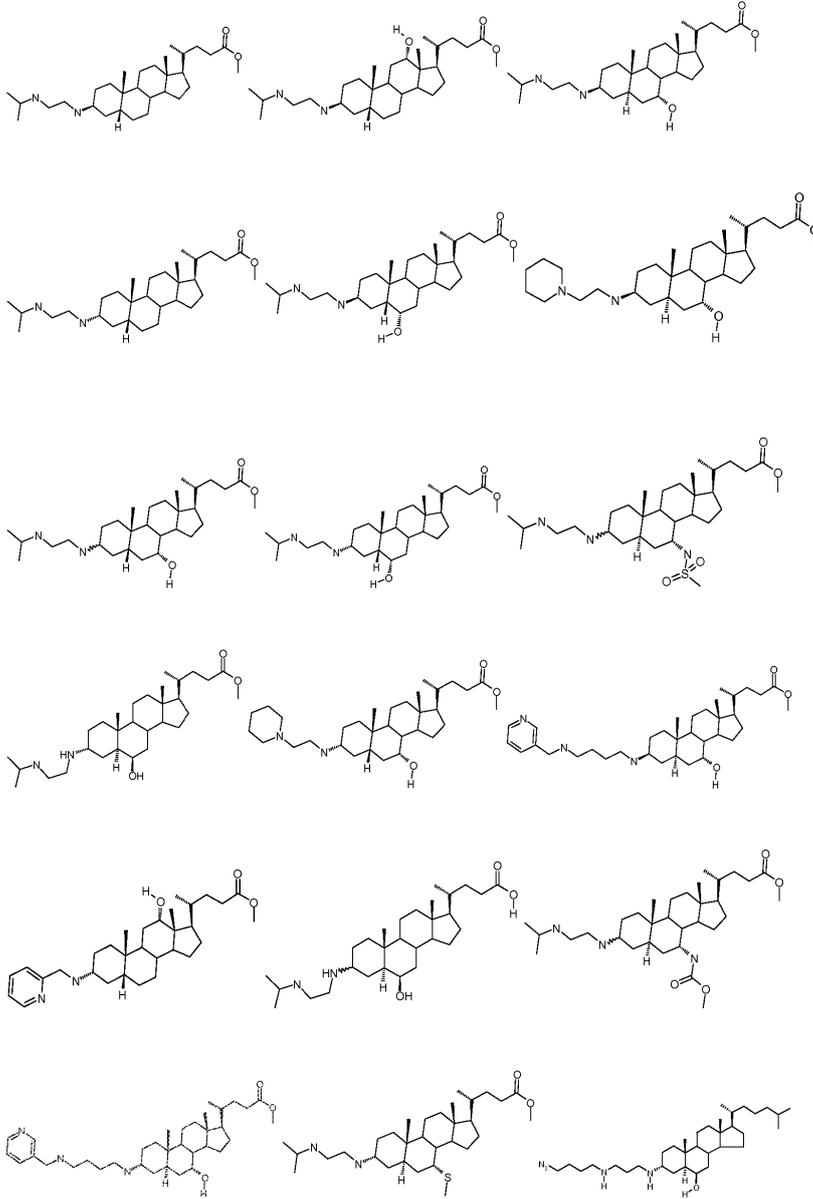
울프, 헨리 알.

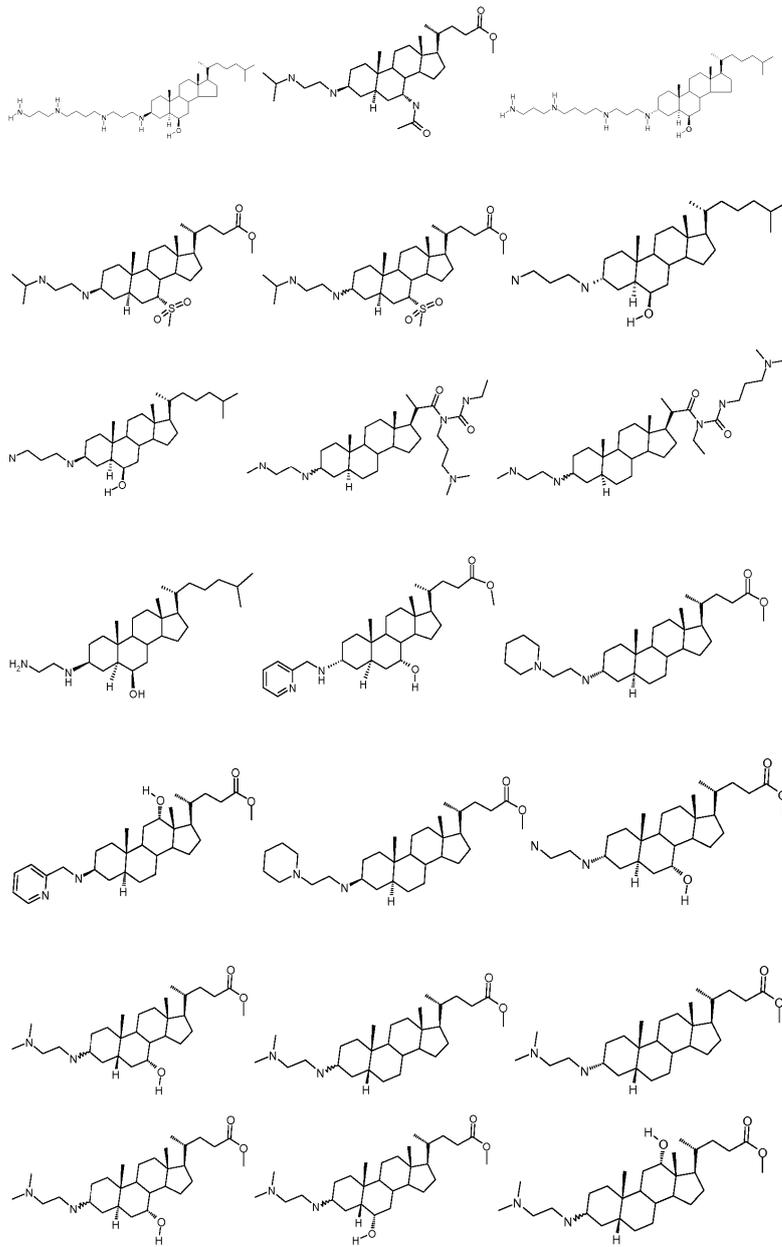
미국, 펜실베니아 19343, 글렌부어, 리베르 라인 9

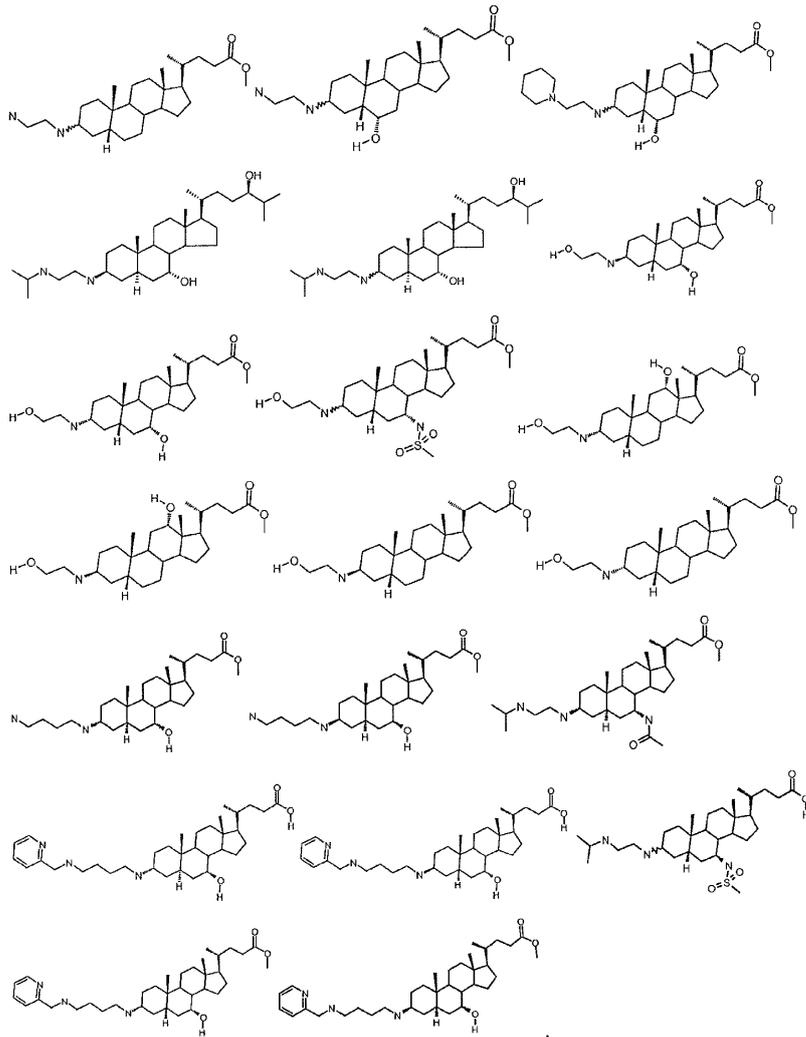
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:







청구항 2

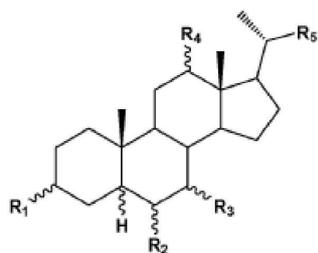
제 1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을, 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 티로신 포스파타아제 PTP1B의 억제에 의해 포유동물의 질병을 치료하는 방법.

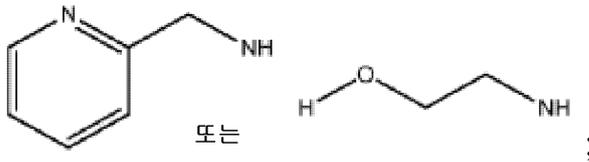
청구항 4

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



여기에서:

$R_1 = -NH(CH_2)_{1-4}NH-R_6, H,$



$R_6 = -(CH_2)_{1-4}NH-R_7$ 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_1-C_5$ 알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_7$ 시클로알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_6$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(CH_2)_{0-3}$ -아로마틱 또는 $-(CH_2)_{0-3}$ -헤테로아로마틱 또는 H;

$R_7 = -(CH_2)_{1-4}NH_2$ 또는 $-(CH_2)_{1-4}NH-(C_1-C_5$ 알킬) 또는 $-(CH_2)_{1-4}NH-(C_3-C_6$ 헤테로시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_{1-4}NH$ -아로마틱 또는 $-(CH_2)_{1-4}NH$ -헤테로아로마틱 또는 H;

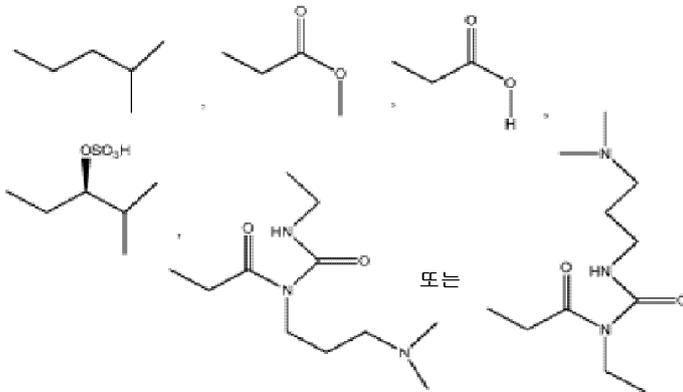
$R_2 = -OH$ 또는 H;

$R_3 = -OH$ 또는 $NH-R_8$ 또는 메틸술폰 또는 메틸설피드 또는 H;

$R_8 =$ 아세틸, $-SO_2-CH_3$ 또는 $-C(O)OCH_3$;

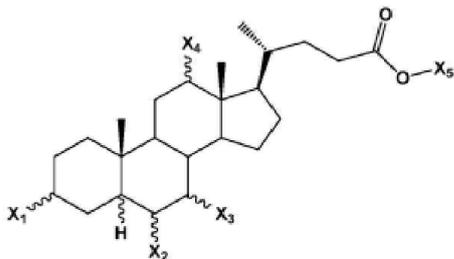
$R_4 = -OH$ 또는 H; 그리고

$R_5 =$



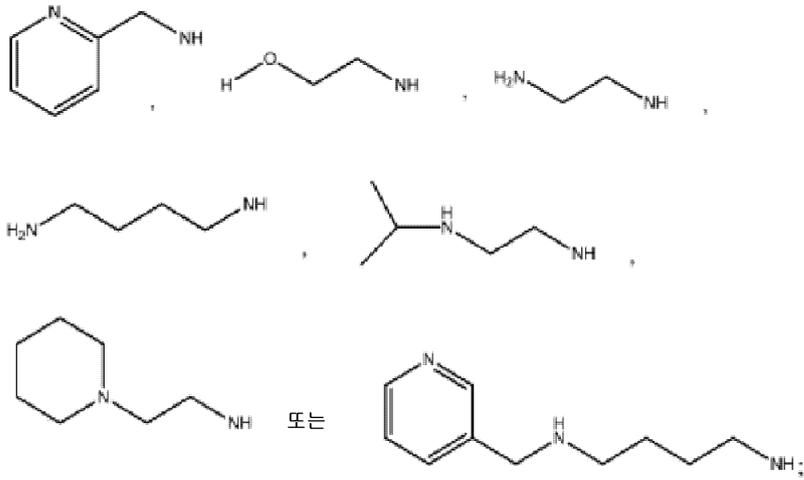
청구항 5

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



여기에서:

X₁ =



X₂ = -OH 또는 H;

X₃ = H, -OH, -S(O)₂-CH₃, -NHC(O)-CH₃, -NHC(O)-OCH₃, -NHC(O)-SCH₃,

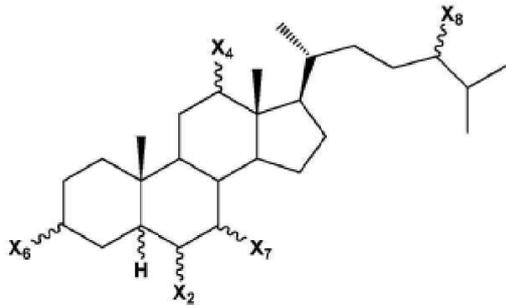
-NH-SO₂CH₃ 또는 -SCH₃;

X₄ = -OH 또는 H; 그리고

X₅ = H 또는 -CH₃.

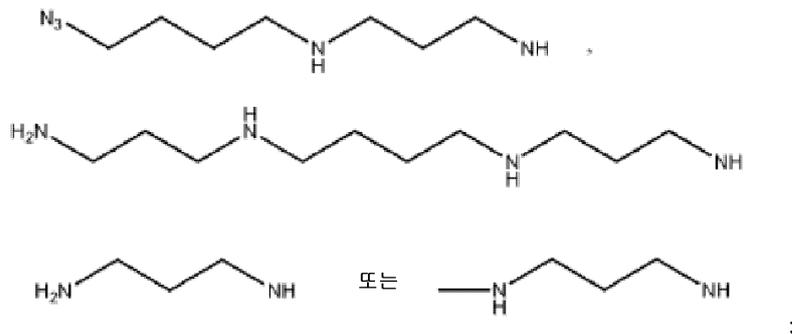
청구항 6

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



여기에서:

X₆ =



X₂ = -OH 또는 H;

X₇ = -OH 또는 H;

X₄ = -OH 또는 H; 그리고

X₈ = -OH 또는 H.

청구항 7

제 4항 또는 제 5항 또는 제 6항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료 유효량을, 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 티로신 포스파타아제 PTP1B의 억제에 의해 포유동물의 질병을 치료하는 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 질병은 당뇨, 비만, 고 혈청 콜레스테롤, 수면성 무호흡증 및 비알코올성 지방간염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 4항 또는 제 5항 또는 제 6항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] **연관 기술에 대한 상호 참조**

[0002] 본 발명은 1999년 1월 5일자에 발행된 미국 특허 제5,856,535호 및 2008년 9월 8일에 출원된 미국공개공보 제 2010-0324004호와 연관되는 것으로, 상기 두 특허문헌들은 그 명세서 전체가 본 명세서에서 통합된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 당뇨병과 같은 PTP1B 연관 질병의 치료를 위한, 포유류에서 PTP1B 효소의 선택적 억제를 위한 아미노스테로이드 화합물의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 단백질 인산화(protein phosphorylation)는 세포 기능의 여러 단계들 동안에 신호를 변환하고 조절하기 위한 공지된 세포내의 메카니즘이다(예를 들면, Hunter, Phil, Trans. R. Soc. Lond. B. 353: 583-605 (1998); Chan et al, Annu. Rev. Immunol. 12: 555-592 (1994); Zhang, Curr. Top. Cell. Reg. 35: 21-68 (1997); Matozaki and Kasuga, Cell. Signal. 8: 113-1 19 (1996) 참조). 포스파타아제(phosphatase)는 적어도 두개의 알려진 주요 종류들이 있다: (1) 세린 또는 트레오닌 부분에 포스페이트기(들)을 포함하는 단백질들을 탈인산화(dephosphrylate)하는 것들(Ser/Thr 포스파타아제 또는 이중 특이성(dual specificity) 포스파타아제(DSPs)로 지칭됨), (2) 아미노산 티로신으로부터 포스페이트기(들)을 제거하는 것들(단백질 티로신 포스파타아제(PTPases 또는 PTPs)로 지칭됨).

[0006] 몇몇 연구에서는 오토-인산화된 인슐린-유도 리셉터 티로신 키나아제(IRTK)의 활성이, PTPases에 대해 가장 민감한 타겟인 트리-인산화 티로신-1150 도메인에 대한 생체 외(in vitro)에서의 탈인산화에 의해 역전될 수 있다는 것을 명백하게 나타내고 있다. 상기 트리-인산화 티로신-1150 도메인은 IRTK 활성의 조절 스위치로서 기능을 나타내고, IRTK는 생체 내(in vivo)에서 PTP-매개된 탈인산화에 의해 엄격하게 조절되는 것으로 여겨진다(Faure et al, J. Biol. Chem. 267: 1 1215-1 1221 (1992)).

[0007] PTP1B 중화 항체들을 사용하여 생체 외(Seely et al, Diabetes 45: 1379-1385 (1996)) 및 생체 내 양쪽에서 유도된 연구들을 통하여, PTP1B는 IRTK 조절에 관련된 주요 포스파타아제들 중의 적어도 하나인 것으로 확인되었

다(Ahmad et al, J. Biol. Chem. 270: 20503-20508 (1995)). 세계의 독립된 연구들은, 고지방 식이요법 시 PTP1B 녹아웃(knock out) 마우스들은 글루코오스 내성과 인슐린 민감성이 증가하고, 체중 증가가 감소하는 것을 나타냈다(Elchebly et al, Science 283: 1544-1548 (1999), Klamon et al, Mol. Cell. Biol. 20: 5479-5489 (2000), 및 Bence et al, Nature Med (2006)). 티로신 포스파타아제 PTP1B의 과발현 또는 변화된 활성은 인슐린 내성과 당뇨병을 포함한 각종 질환의 진행에 기여할 수 있다(Ann. Rev. Biochem. 54: 897-930 (1985)). 또한, 단백질 티로신 포스파타아제 PTP1B의 억제제는 타입 I 및 II 당뇨병, 비만, 자가 면역 질환, 급성 및 만성 염증 및 골다공증과 같은 질환의 치료를 위해 치료적으로 유익한 것으로 제안하는 증거가 있다(Zhang Z. Y. et al, Expert Opin. Investig. Drugs 2: 223-33 (2003); Taylor S. D. et al, Expert Opin. Investig. Drugs 3: 199-214 (2004); J. Natl. Cancer Inst. 86: 372-378 (1994); Mol. Cell. Biol. 14: 6674-6682 (1994); The EMBO J. 12: 1937-1946 (1993); J. Biol. Chem. 269: 30659-30667 (1994); 및 Biochemical Pharmacology 54: 703-711 (1997)).

[0008]

PTPase 효소 패밀리는 다음의 두가지 서브 그룹으로 분류할 수 있다: (1) 세포내 또는 비-막관통(non-transmembrane) PTPases 및 (2) 수용체 타입 또는 막관통 PTPases. 대부분의 공지된 세포내 타입 PTPases는 220-240 아미노산 잔기들로 이루어지는 하나의 보존된 포스파타아제 촉매 도메인을 함유한다. PTPase 도메인의 바깥쪽 영역은 세포내 PTPases를 세포 하에 위치시키는데 있어 중요한 역할을 하는 것으로 믿어진다(Mauro, L. J. and Dixon J. E., TIBS 19: 151-155 (1994)). 정제되고 특징화된 첫번째 세포내 PTPases는 PTP1B이다(Tonks et al, J. Biol. Chem. 263: 6722-6730 (1988)). 세포내 PTPases의 다른 예들은, (1) T-세포 PTPase (TCPTP) (Cool et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5257-5261 (1989)), (2) 뉴런 포스파타아제 STEP(Lombroso et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7242-7246 (1991)), (3) PTP1C/SH-PTP1/SHP-1 (Plutzky et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1123-1127 (1992)), (4) PTP1D/Syp/SH-PPT2/SHP-2 (Vogel et al, Science 259: 1611-1614 (1993); Feng et al, Science 259: 1607-1611(1993))를 포함한다.

[0009]

수용체-타입 PTPases는, (a) 추정되는 리간드-결합 세포의 도메인, (b) 막관통 세그먼트, 및 (c) 세포내 촉매 영역으로 이루어져 있다. 수용체-타입 PTPases의 추정 리간드-결합 세포의 도메인들의 구조 및 크기는 매우 다양하다. 반면에, 수용체-타입 PTPases의 세포내 촉매 영역들은 서로 매우 상동성이고, 또한 세포내 PTPase 도메인과의 상동성이다. 대부분의 수용체-타입 PTPases는 2개의 직렬 중복된(tandemly duplicated) 촉매 PTPase 도메인들을 갖는다. 최초로 동정된 PTPase 수용체 서브 타입들은, (1) CD45 (Ralph, S. J., EMBO J. 6: 1251-1257 (1987)) 및 (2) LAR (Streuli et al, J. Exp. Med. 168: 1523-1530 (1988))로 확인되었다. 그 이후, 보다 많은 수용체 서브 타입들, 예를 들어, PTPalpha, PTPbeta, PTPdelta, PTPepsilon 및 PTPxi가 확인되었고, 특징화되었다(Krueger et al. EMBO J. 9: 3241-3252 (1990)).

[0010]

WO 01/19831, WO 01/19830 및 WO 01/117516에 기재된 헤테로아릴-아미노아세트산 및 아릴-아미노아세트산과 같은 시약들이 PTP1B 억제제 용도로 사용가능한 것으로 확인되었지만, 이들 시약들은 PTP1B 및 TCPTP에 대한 억제 활성이 구분되지 않는다는. 나아가, TCPTP 억제제로 인한 잠재적인 면역억제 효과 때문에, TCPTP에 비해 PTP1B를 선택적으로 억제하는 시약들은 비선택성으로 인해 나타나는 원치않는 부작용을 감소시키거나 또는 배제시킬 수 있으므로, 이러한 시약들이 신약 개발에 더욱 적합하다.

[0011]

그러므로, PTP1B를 선택적으로 억제할 수 있는 의약의 개발이 요구된다. 또한, 뉴런 PTP1B가 억제되면, 비만 상태의 개인들에게 있어서 빠른 체중 감량을 유도할 수 있고, 따라서 비만을 치료하고, 신경퇴화 또는 알츠하이머를 방지할 수 있다. 이러한 타입의 약물은 비만, 타입 II 당뇨의 비만, 고 혈청 콜레스테롤, 수면성 무호흡증(특히, 피크워이크증후군), 비알콜성 지방간염 및 비만 환자를 위한 외과 수술에 기인한 합병증의 치료를 위해 유용할 것이다.

발명의 내용

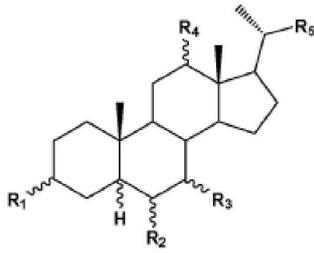
과제의 해결 수단

[0012]

본 발명은 단백질 포스파타아제 1B(PTP1B)를 억제하는 다양한 아미노스테로이드에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 조성물들과 같은, 상기 아미노스테로이드들을 포함하는 조성물들에 관한 것이고, 포유류, 특히 인간의 PTP1B 관련 질병을 치료하기 위해 상기 아미노스테로이드들의 사용 방법에 관한 것이다.

[0013]

하나의 측면에서, 본 발명은 효소 PTP1B의 억제제인 하기 화학식의 아미노스테로이드 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그들의 염에 관한 것이다:



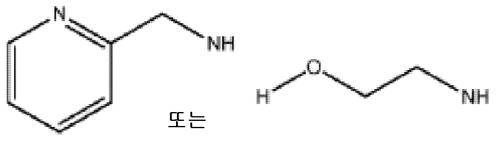
[0014]

[0015]

여기에서:

[0016]

$R_1 = -\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}-R_6, \text{H},$



[0017]

[0018]

$R_6 = -(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}-R_7$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_1-\text{C}_5$ 알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_3-\text{C}_7$ 시클로알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_3-\text{C}_6$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -아로마틱 또는 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -헤테로아로마틱 또는 H;

[0019]

$R_7 = -(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}_2$, 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 알킬})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_6 \text{ 헤테로시클로알킬})$ 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}$ -아로마틱 또는 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NH}$ -헤테로아로마틱 또는 H;

[0020]

$R_2 = -\text{OH}$ 또는 H;

[0021]

$R_3 = -\text{OH}$ 또는 $\text{NH}-R_8$ 또는 메틸술폰 또는 메틸설피드 또는 H;

[0022]

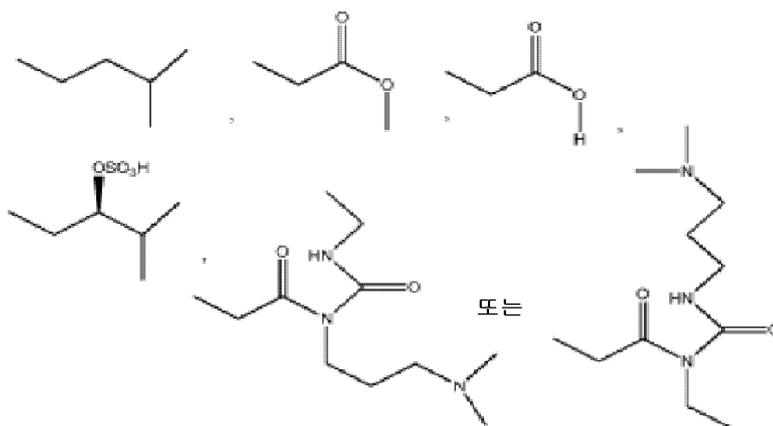
$R_8 = \text{아세틸}, -\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

[0023]

$R_4 = -\text{OH}$ 또는 H;

[0024]

$R_5 =$



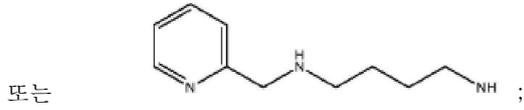
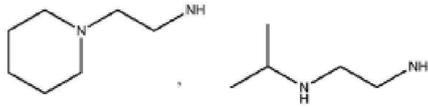
[0025]

[0026]

본 발명의 예시적 구체예에서, 상기 화합물은 상기 화학식에 있어서,

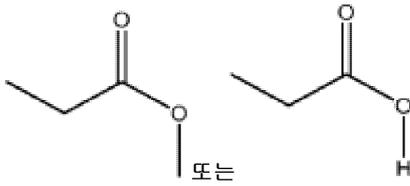
[0027]

$R_1 =$



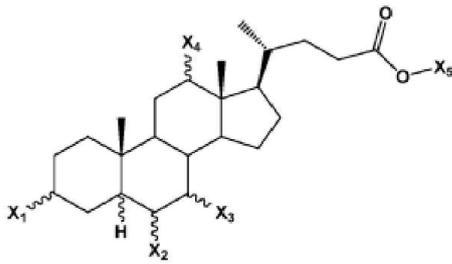
R₃ = -OH 또는 -NH-SO₂CH₃; 그리고

R₅ =



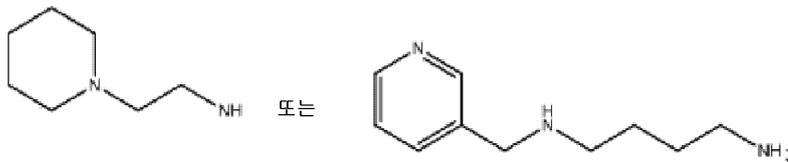
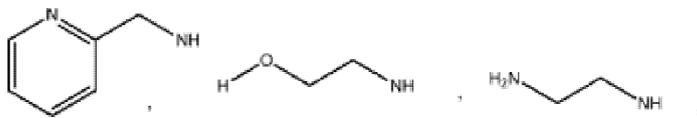
의 화합물이다.

본 발명의 일구체에는, 효소 PTP1B의 억제제인 하기 화학식의 아미노스테로이드 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그들의 염에 관한 것이다:



여기에서:

X₁ =



X₂ = -OH 또는 H;

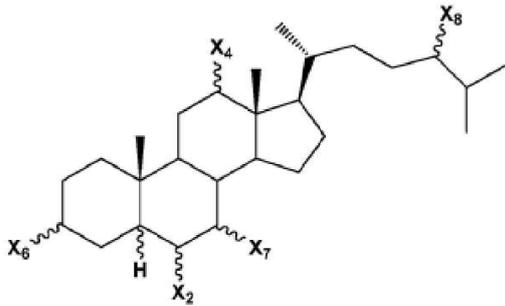
[0038] $X_3 = H, -OH, -S(O)_2-CH_3, -NHC(O)-CH_3, -NHC(O)-OCH_3, -NHC(O)-SCH_3,$

[0039] $-NH-SO_2CH_3$ 또는 $-SCH_3$;

[0040] $X_4 = -OH$ 또는 H ; 그리고

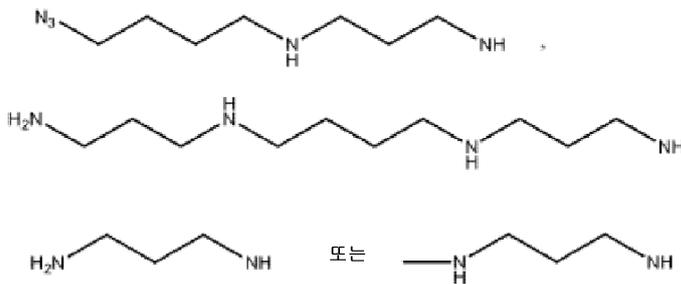
[0041] $X_5 = H$ 또는 $-CH_3$.

[0042] 본 발명의 일구체에는, 효소 PTP1B의 억제제인 하기 화학식의 아미노스테로이드 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그들의 염에 관한 것이다:



[0043] 여기서:

[0045] $X_6 =$



[0046] $X_2 = -OH$ 또는 H ;

[0047] $X_7 = -OH$ 또는 H ;

[0048] $X_4 = -OH$ 또는 H ; 그리고

[0049] $X_8 = -OH$ 또는 H .

[0051] 본 명세서에서 표시된 모든 화학 구조식에서 로 표시된 결합은 특정 탄소 원자가 결합하는 양쪽 입체이성질 위치, 즉, 결합 및 결합의 모두를 나타내는 것이다.

[0052] 본 발명의 다른 측면은 표 1에 기재된 특정한 화합물들로부터 선택되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.

[0053] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 표시된 화학식들 중의 어느 하나 또는 표 1에 기재된 특정 화합물로부터 선택되는 화합물, 및 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0054] 본 발명의 다른 측면은 상기 표시된 화학식들 중의 어느 하나 또는 표 1의 특정 화합물로부터 선택되는 화합물의 치료적 유효량을, 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 단백질 티로신 포스파타아제 PTP1B의 억제에 의해 포유류 내의 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0055] 예시적 구체예에서, 상기 표시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 또는 표 1의 특정 화합물을 투여함으로써 치

료되는 질환은 타입II 당뇨병 비만, 고혈청 콜레스테롤, 수면성 무호흡증 및 비알코올성 지방간염을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 상세한 설명

상기 화학식들로 표시되는 화합물들 및 표 1에 기재된 화합물들은 리스트된 화합물들의 약학적으로 허용가능함 염들을 모두 포함하는 의미이다. 또한, 어떤 주어진 탄소원자에서의 입체화학은 특정되지 않고, 각각의 입체 이성질체 뿐 아니라, 라세미 혼합물도 포함하는 것을 의미한다. 화학구조식으로 입체 화학을 표시할 때에, 굵은 선은 종이의 평면으로부터 튀어나오는 결합을 나타내고, 반면에 해쉬 라인(hashed line)은 종이의 평면 쪽으로 들어가는 결합을 나타내는 것이다.

본 명세서에서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸 및 이소프로필과 같은 직쇄 및 분지된 탄화수소를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에서, 헤테로시클로알킬은 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로푸란, 디옥산 및 모르폴린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에서, 아로마틱은 벤젠, 나프탈렌 및 안트라센을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에서, 헤테로아로마틱은 피리딘, 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸 및 이미다졸을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

본 발명의 아미노스테로이드는 단독으로 또는 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 생체의 또는 생체내 사용을 위한 약학적 조성물은 약학적으로 사용가능한 제조법으로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 통상의 방법으로 제조화될 수 있다.

담체 또는 부형제의 예들로는, 갈슘카보네이트, 갈슘포스페이트, 다양한 당류, 전분류, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌글리콜을 포함하는 폴리알킬렌글리콜과 같은 폴리머를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

담체 이외에, 본 발명의 약학적 조성물은 또한 선택적으로 안정제, 보존제 및/또는 보조제를 포함할 수 있다.

당분야의 당업자들에게 공지된 통상적인 담체, 안정제 및 보조제의 예는 본 명세서에 통합된 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)를 참고한다.

임의로, 당 분야의 당업자에게 공지된 다른 치료제들이 본 발명의 아미노스테로이드의 투여와 함께 조합될 수 있다. 하나 이상의 아미노스테로이드가 단일 조성물 내에 존재할 수 있다. 본 발명의 아미노스테로이드의 발명의 생체 내 투여는 치료 과정 전반에 걸쳐 1회 투여, 수 회 투여, 연속적 또는 간헐적 투여로 수행될 수 있다. 투여량은 1일당 1회 또는 분할 투여량으로 약 0.01mg/kg~약 10mg/kg, 예를 들면 0.01mg/kg~약 1mg/kg, 예를 들면 0.1mg/kg~약 1mg/kg의 범위이다. 투여를 위한 가장 효과적인 수단 및 투여량을 결정하는 방법들은 당업자에게 잘 알려져 있고, 치료에 사용되는 조성물, 치료의 목적, 치료되어질 표적 세포 및 치료 대상에 따라 다양할 수 있다. 단일 또는 다중 투여는 투여량 수준과, 치료 의사에 의해 선택되는 패턴에 따라 실시될 수 있다.

본 발명의 아미노스테로이드를 함유하는 약학 조성물은 경구, 직장, 비강 내, 국소(경피, 에어로졸, 눈, 구강 및 설하 포함), 비경구(피하, 근육 내 및 정맥 내 포함), 복강 내 및 폐를 포함하는 적절한 어떤 경로에 의해 투여될 수 있다. 바람직한 투여 경로는 치료 대상자의 상태와 나이, 및 치료되어질 특성의 질병에 따라 달라질 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 경구 투여의 경우, 본 발명의 아미노스테로이드는 당업계에 공지된 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 그들을 조합함으로써 용이하게 제형화 될 수 있다. 그러한 담체들은 본 발명의 화합물들을, 치료될 환자에 의한 경구 섭취를 위해, 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화 될 수 있게 한다. 경구용 약학 제제는, 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위해, 원하는 경우, 적절한 보조제를 첨가한 후, 고체 부형제와 활성 화합물을 조합시키고, 임의로 결과의 혼합물을 분쇄하고, 과립 혼합물을 가공처리함으로써 얻을 수 있다. 적절한 부형제는, 예를 들면, 락토오스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트검, 메틸셀

셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐카복시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로오스 제제를 포함한다. 원하는 경우, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 그의 염 등의 붕해제가 첨가될 수 있다.

[0069] 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 아미노스테로이드는 적당한 추진제(예로서, 1,1-, 1,2-테트라플루오로에탄), 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스를 사용하여, 압축팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 프리젠테이션의 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량은 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 본 발명의 화합물의 분말 혼합물과 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스를 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0070] 상기 아미노스테로이드는 예를 들면, 볼러스(bolus) 주사 또는 연속 주입과 같은 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화 될 수 있다. 주사용 제형은 보존제의 첨가와 함께, 예를 들면 앰플 또는 다중-투여 용기와 같은 단위 투여 형태로 제공될 수도 있다. 본 발명의 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 버퍼, 세균 발육 저지제, 현탁제, 안정화제, 증점제, 분산제 또는 그들의 혼합물과 같은 제형화제를 함유할 수 있다.

[0071] 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친유성 용매 또는 비히클은, 예를 들어 참기름, 또는 에틸올레이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜과 같은 합성 지방산 에스테르와 같은 지방 오일을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 상기 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다. 예시적인 구체예에서, 본 발명의 아미노 스테로이드는 비경구적으로 투여되기 전에, 텍스트로오스와 같은 5% 당 용액에 용해된다.

[0072] 주사의 경우, 본 발명의 아미노스테로이드는 예컨대 행크스 용액, 링거액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 적합한 완충제 중의 수성 용액으로 제제화 될 수 있다. 점막 투여를 위해, 침투되는 장벽에 적절한 침투제가 제제화에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0073] 또한, 본 발명의 아미노스테로이드들은, 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기제를 함유하는 좌제 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물로 제제화 될 수 있다.

[0074] 또한, 본 발명의 아미노스테로이드들은 적어도 하나의 부가적인 치료제와 조합될 수 있다.

[0075] 추가의 설명 없이, 당업자는, 상기의 발명의 상세한 설명 및 다음의 예시들을 사용하여 본 발명의 화합물 및 청구된 방법들을 제조 및 활용할 수 있을 것이다. 다음의 실시예들은 본 발명의 특정 구체예들을 예시하는 것으로, 어떤 식으로든 본 발명의 전반적인 개시 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0076] **실시예**

[0077] **실시예 1 - 아미노스테로이드 유사체들(analogues)에 의한 PTP1B의 억제**

[0078] 아미노스테로이드 유사체들에 의한, 상업적으로 이용가능한 전체 길이 티로신 포스파타아제 PTP1B에 대한 억제 실험을 수행하였다. PTP1B의 활성을 억제하기 위한 각 유사체의 능력은 아미노스테로이드 유사체 5 μM의 존재 하에서 측정하였다. 분석은 포스파타아제 활성을 평가하기 위한 비특이적 기질(substrate)인 파라-니트로-페닐포스페이트(pNPP)를 사용하여 수행하였다. 포스파타아제 활성은 pNPP의 p-니트로페놀(PNP)로의 가수분해를 촉매하는 PTP1B의 성능을 기초로 하였다. 상기 활성은 405nm(발색 생성물인 파라-니트로페놀(pNP)의 흡광도)에서 단일 지점 분광광도 흡광도를 사용하여 측정하였다. 아미노스테로이드 유사체에 의한 티로신 포스파타아제 활성의 억제 백분율은 억제제의 부재 하에서 관찰된 pNP 형성의 최대 반응에 대한 억제제의 존재하에서의 pNP 형성의 반응 분율(fractional response)에 의해 결정되었다. 이들 분석의 결과를 표 1에 나타내었고, 5 μM의 농도에서 50% 초과 억제율을 일으키는 여러 유사체들을 나타내었다.

[0079] **실시예 2- 아미노스테로이드 유사체들에 의한 PCPTP의 억제**

[0080] 아미노스테로이드 유사체들은, 면역 반응의 억제에 의한 잠재적 독성의 지표로서 티로신 포스파타아제 TCPTP을

억제하는 그들의 능력에 대해 또한 시험되었다. 상기 TCPTP 억제 분석은, 효소로서 전체 길이의 TCPTP를 사용하고, 억제제의 농도를 200 μ M로 한 것을 제외하고는, 상기 PTP1B 분석과 동일한 방식으로 실시하였다. TCPTP 억제 분석의 결과를 표 1의 컬럼 4에 나타내었고, 20배 더 높은 농도에서도 50% 미만으로 TCPTP를 억제하는 3개의 화합물을 나타내었다.

[0081] 실시예 3 - 당뇨병 마우스의 체중, 혈당 수준 및 경구 포도당 내성 시험(OGTT)에 대한 아미노스테로이드 유사체들의 효과

[0082] 아미노스테로이드 유사체들의 생체 내 효능을 결정하기 위해, ob/ob(Lep^{ob}) 마우스 모델을 사용하였다. ob/ob 마우스는 항당뇨제 및/또는 항-비만제의 선별 검사에 광범위하게 사용된다. ob/ob 마우스는 정맥내(ip) 주사를 통해 3일 마다 식염수, 또는 5mg/kg 또는 10mg/kg의 아미노스테로이드 유사체로 총 4회 투여 처리하였다. 연구 기간 동안 각 그룹에 대해, 체중, 포도당 내성 및 공복 혈당 수준을 측정하였다. 각 그룹의 동물수는 적어도 4마리 이었다. 모든 시약 및 실험 동물들은 상업적으로 입수가 가능하다.

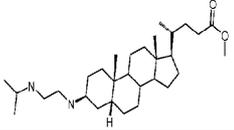
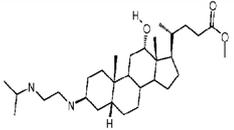
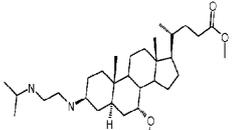
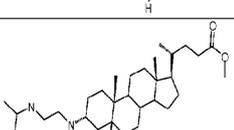
[0083] 연구 0일에 시작하여, 체중측정은 최대 30일까지 각각의 그룹에 대해 실시되었다. 체중의 백분율 변화는 연구 0일에 측정된 원래 체중에 대한 연구 X일 제의 체중의 비율로서 계산되었다. 체중 감소를 나타내는 동물은, 아미노스테로이드 유사체가, MSI-1436(미국특허출원 제12/676,701호)에 대하여 나타난 바와 같이, 뉴런 PTP1B를 억제한다는 것을 보여주는 것이다. 표 1의 컬럼 7은 생체 내에서 시험된 아미노스테로이드들에 의한 체중 변화율을 나타낸다. 시험관 내에서 PTP1B를 억제하는 능력에도 불구하고, 체중 감량은 발생시킬 수 없었는데, 이는 아미노스테로이드 유사체들이 뉴런 PTP1B와 상호 작용하지 않는다는 것을 시사한다.

[0084] 연구 13일째에, 모든 동물 그룹은 하룻밤 금식했다. 연구 14일째에, 25 μ L의 전혈(whole blood)을 회수하여 글루코오스 분석기를 이용하여 혈당 수준(mg/dL)에 대해 분석하였다. 표 1의 컬럼 16에 나타난 바와 같이, 테스트된 어떤 아미노스테로이드들도 식염수 대조군과 비교하여 공복 혈당(FBG) 수준의 감소를 나타내지 않았다.

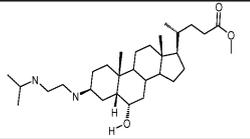
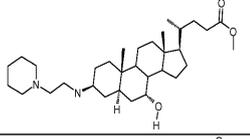
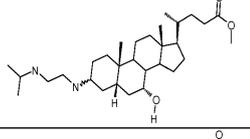
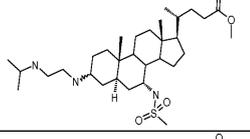
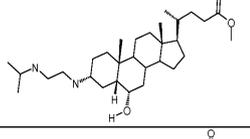
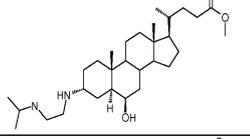
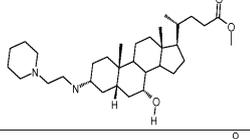
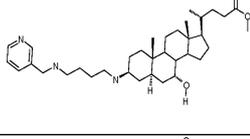
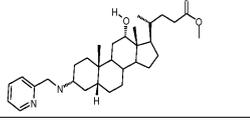
[0085] 연구 14일째에, 글루코오스 내성을 평가하기 위해, 경구 글루코오스 내성 시험(OGTT)을 수행하였다. 0 시간에, 구강 위관 영양(gavage)에 의해 경구 글루코오스 투여분(1.5g/kg)을 경구투여하였다. 글루코오스 투여후, 0, 15, 30, 60, 90 및 120분 제에, 25 μ L의 전혈을 동물의 꼬리 정맥으로부터 회수하였고, 글루코오스 수준은 글루코오스 분석기로 측정되었다. 시간대 별로 글루코오스 농도를 플롯팅하고, 글루코오스 변위-시간 곡선의 곡선(AbAUC) 하의 상기 기준 영역(baseline area)은 분석 사다리꼴 공식(trapezoidal rule) 분석을 사용하여 결정하였다. 표 1의 컬럼 5에 나타난 바와 같이, 식염수 대조군에 비해 MSI-2520, -2527, -2507, -2511, -2510 및 -2532에 대해 AbAUC에 있어서의 현저한 감소(p<0.05)가 나타났다.

[0086]

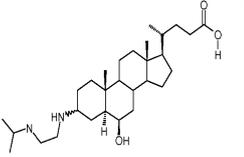
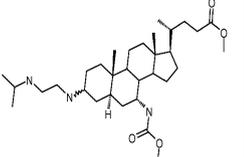
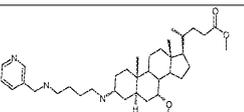
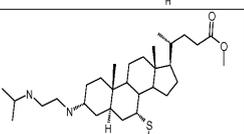
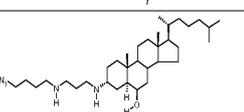
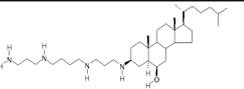
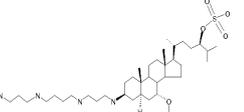
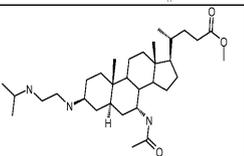
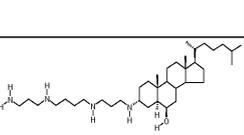
[표 1]

MSI #	화합물	PTP1B	TCPTP	AbAUC	FBG	% BW
		억제% (5 μ M)	억제% (200 μ M)	식염수 대비 변화%	식염수 대비 변화%	네이더
2522		104	50	NA	NA	NA
2526		104	NA	NA	NA	NA
2520		103	19	-30.1	34.7	0.5
2521		103	67	NA	NA	NA

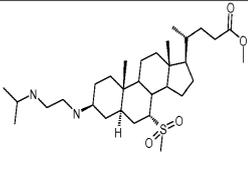
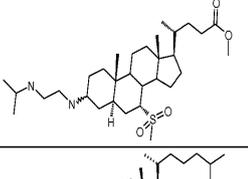
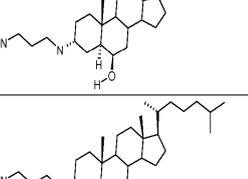
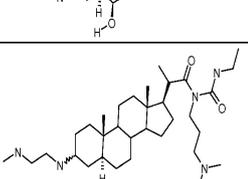
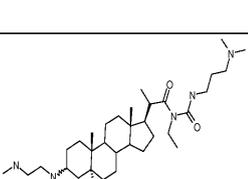
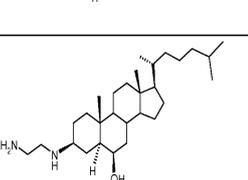
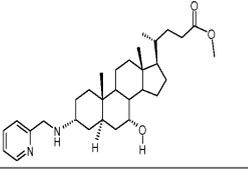
[0087]

2524		103	15	NA	NA	NA
2518		102	12	NA	NA	NA
2519		102	26	NA	NA	NA
2527		102	15	-33.0	32.2	0.0
2523		101	8	NA	NA	NA
2514		96	30	-11.6	9.2	-1.5
2507		94	-11	-45.8	-9.4	1.4
2511		93	0	-34.6	5.1	-0.9
2512		90	-2	-5.8	45.8	0.4

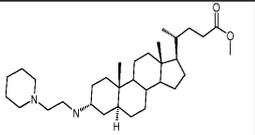
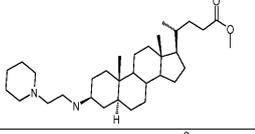
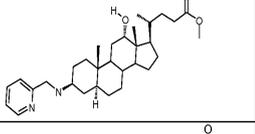
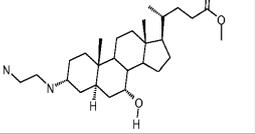
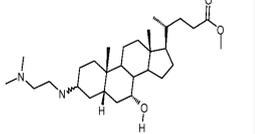
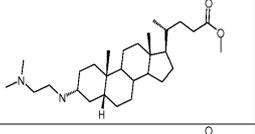
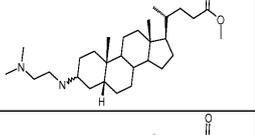
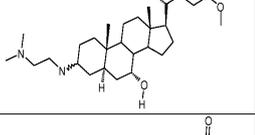
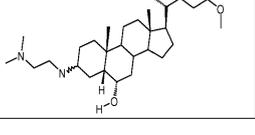
[0088]

2515		89	19	NA	NA	NA
2528		75	2	NA	NA	NA
2510		72	23	-32.9	12.0	1.6
2529		64	4	NA	NA	NA
2506		60	60	NA	NA	NA
2516		56	25	NA	NA	NA
1436		54	0	-55.9	-51.3	-52.6
2532		53	4	-56.6	-0.7	-0.8
2517		51	11	NA	NA	NA

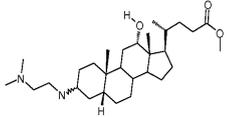
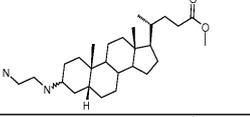
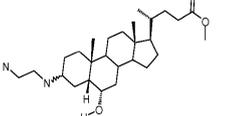
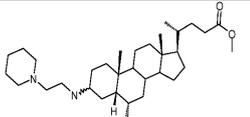
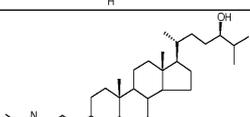
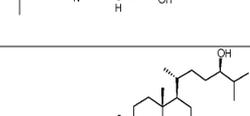
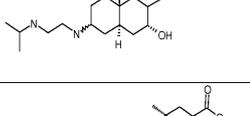
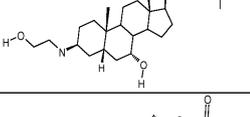
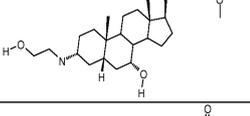
[0089]

2531		48	1	NA	NA	NA
2530		46	1	NA	NA	NA
2504		43	22	NA	NA	NA
2505		39	NA	NA	NA	NA
2500		0	NA	NA	NA	NA
2501		0	NA	NA	NA	NA
2502		0	NA	NA	NA	NA
2503		NA	NA	NA	NA	NA

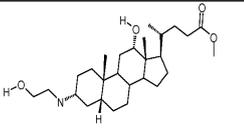
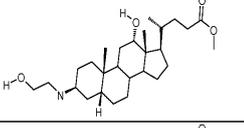
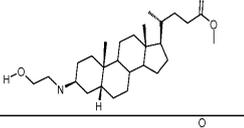
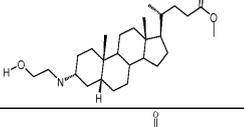
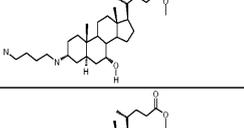
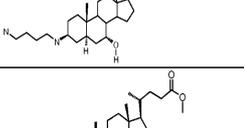
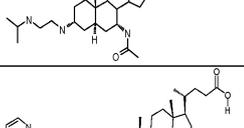
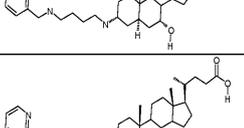
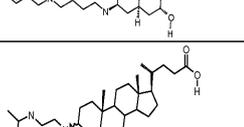
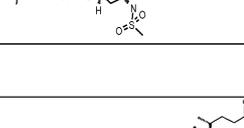
[0090]

2508		NA	NA	NA	NA	NA
2509		NA	NA	NA	NA	NA
2513		NA	NA	NA	NA	NA
2525		NA	NA	NA	NA	NA
2533		NA	5	NA	NA	NA
2534		NA	0	NA	NA	NA
2535		NA	8	NA	NA	NA
2536		NA	NA	NA	NA	NA
2537		NA	NA	NA	NA	NA

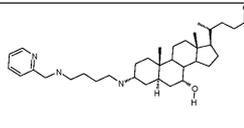
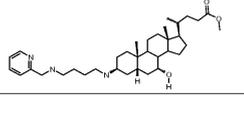
[0091]

2538		NA	NA	NA	NA	NA
2539		NA	NA	NA	NA	NA
2540		NA	NA	NA	NA	NA
2541		NA	NA	NA	NA	NA
2542		NA	NA	NA	NA	NA
2543		NA	NA	NA	NA	NA
2544		NA	NA	NA	NA	NA
2545		NA	NA	NA	NA	NA
2546		NA	NA	NA	NA	NA

[0092]

2547		NA	NA	NA	NA	NA
2548		NA	NA	NA	NA	NA
2549		NA	NA	NA	NA	NA
2550		NA	NA	NA	NA	NA
2551		NA	NA	NA	NA	NA
2552		NA	NA	NA	NA	NA
2553		NA	NA	NA	NA	NA
2554		NA	NA	NA	NA	NA
2555		NA	NA	NA	NA	NA
2556		NA	NA	NA	NA	NA

[0093]

2557		NA	NA	NA	NA	NA
2558		NA	NA	NA	NA	NA

[0094]