



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년01월24일
(11) 등록번호 10-0798203
(24) 등록일자 2008년01월18일

(51) Int. Cl.

C07H 15/203 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7012976

(22) 출원일자 2002년09월28일

심사청구일자 2006년02월14일

번역문제출일자 2002년09월28일

(65) 공개번호 10-2003-0007488

(43) 공개일자 2003년01월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/010092

국제출원일자 2001년03월29일

(87) 국제공개번호 WO 2001/74834

국제공개일자 2001년10월11일

(30) 우선권주장

60/193,094 2000년03월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 9931036 A

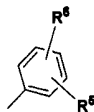
EP 0598359 A

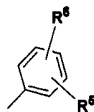
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이재정

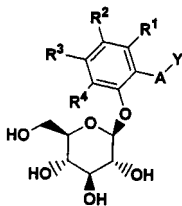
(54) O-아릴 글루코시드 SGLT2 억제제 및 방법

(57) 요약



본 발명은 Y가  또는 헤테로아릴이고; A가 $-O(CH_2)_m$, S, $-NH(CH_2)_m$ 또는 $(CH_2)_n$ 이며, 이 때 n이 0 내지 3이고, m이고 0 내지 2이고; R^1 내지 R^6 이 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 SGLT2 억제량을 단독으로, 또는 또는 1종, 2종 또는 그 이상의 다른 항당뇨제 및(또는) 1종, 2종 또는 그 이상의 저지질혈제와 조합하여 사용하는 당뇨병 및 관련 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



(81) 지정국

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

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

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

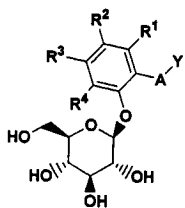
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키

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

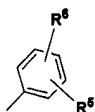
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 구조를 갖는 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 모든 입체 이성질체.



상기 식 중,



Y가 이거나, 또는 N, O 또는 S에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 포함하고, 페닐에 융합될 수 있는 5원 또는 6원 방향족 고리인 경우;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소, OH, OR^7 , C_1-C_{10} 알킬 또는 할로겐으로부터 선택되거나, 또는 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 2개는 그들이 결합된 탄소와 함께, N, O 또는 S에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 포함할 수 있는 고리화된 5원 또는 6원 방향족 고리를 형성할 수 있고;

R^5 및 R^6 은 서로 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소, OH, OR^{7a} , -O아릴, -OCH₂아릴, C_1-C_8 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, CF₃, 아릴알케닐, -OCHF₂, -OCF₃, 할로젠, -CN, -CO₂ R^{7b} , -CO₂H, COR^{8f}, CHOHR^{8g}, CH(OR^{7h})R^{8h}, -CONR^{8a}, -NHCOR^{7c}, -NHSO₂R^{7d}, -NHSO₂아릴, -SR^{7e}, -SOR^{7f}, -SO₂R^{7g}, -SO₂아릴, -OCH₂CO₂R⁷ⁱ, -OCH₂CO₂H, -OCH₂CONR^{8b, 8c} 또는 -OCH₂CH₂NR^{8d, 8e}으로부터 선택되거나, 또는

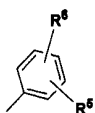
R^5 및 R^6 은 그들이 결합된 탄소와 함께 N, O 또는 S에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 포함할 수 있는 고리화된 5원 또는 6원 방향족 고리를 형성하고;

여기서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이고;

R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{7h} 및 R^{7i} 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬이고;

R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{8g} 및 R^{8h} 는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬로부터 선택되고;

A는 $O(CH_2)_m$, S, $NH(CH_2)_m$ 또는 $(CH_2)_n$ 이며, 이 때 n은 0 내지 3이고, m은 0 내지 2이되,



단, A가 CH₂이고, Y가 이면,

1) R^1 이 OH이고, R^3 이 알킬인 경우, R^1 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

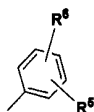
2) R^2 및 R^3 이 OH인 경우, R^1 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

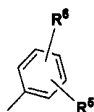
3) R^2 가 메틸이고, R^5 가 OH이고, R^6 이 알킬인 경우, R^1 , R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

4) R^2 가 염소인 경우, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 수소가 아니며;

A가 $O(CH_2)_m$ 인 경우, Y는 할로젠화 페닐이 아니다.

청구항 2



제1항에 있어서, Y가 인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Y가 N, O 또는 S에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 포함하고, 페닐에 융합될 수 있는 5원 또는 6원 방향족 고리인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, A가 $O(CH_2)_m$ 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, A가 S인 화합물.

청구항 6

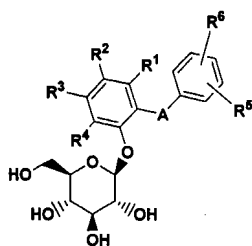
제1항에 있어서, A가 $NH(CH_2)_m$ 인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, A가 $(CH_2)_n$ 인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물.



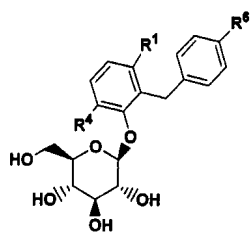
상기 식 중, A는 CH_2 , O 또는 S이다.

청구항 9

제8항에 있어서, A가 CH_2 이고; R^1 이 H, 할로젠 또는 알킬이고, R^2 , R^3 및 R^5 가 각각 수소인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물.



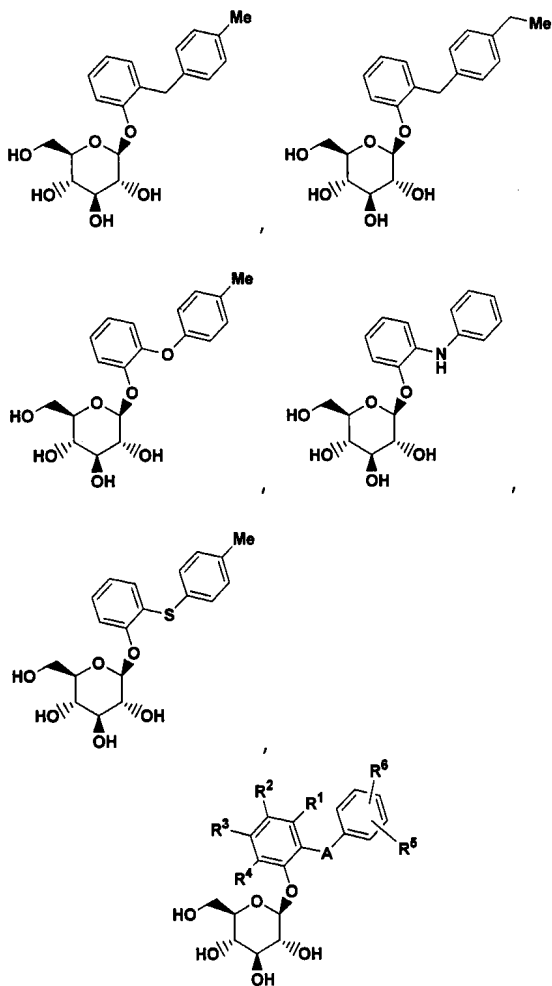
상기 식 중,

R¹은 수소, 할로젠 또는 알킬이거나, 또는 R¹ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

R^6 은 수소, 알킬, $R^{7a}O$, CHF_2O , CF_3O 또는 $R^{7e}S$ 이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물.

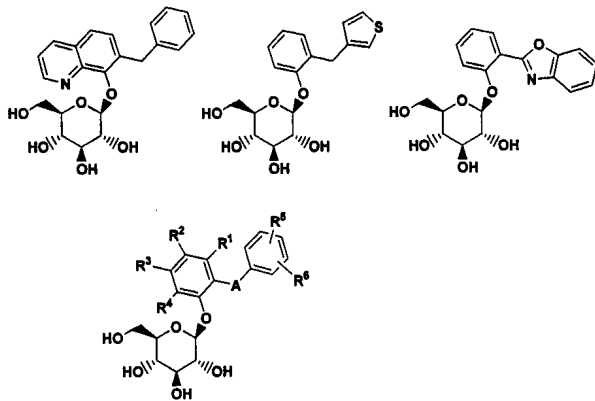


(상기 식 중, R^6 은 달리 표시하지 않는 한 H이고, A 및 R^1 내지 R^5 는 하기 표와 같다

A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
CH ₂	H	H	H	H	H
CH ₂	H	H	H	H	2-HO
CH ₂	H	H	H	H	4-MeO

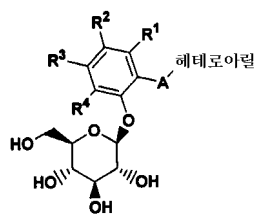
A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
CH ₂	H	H	H	H	4-tBu
CH ₂	H	H	H	H	4-MeS
CH ₂	H	H	H	H	4-Ph
CH ₂	H	H	H	H	4-BnO
CH ₂	H	H	H	H	4-iPr
CH ₂	H	H	H	H	4-Cl
CH ₂	H	H	H	H	4-MeSO ₂
CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃
CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃ O
CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CO ₂ H
CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CO ₂ Me
CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CONEt ₂
CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂
CH ₂	H	H	H	H	4-스테레닐
CH ₂	H	H	H	H	3-Me
CH ₂	H	H	H	H	3-MeO
CH ₂	H	H	H	H	2-MeO
CH ₂	H	H	H	H	2-Et
CH ₂	H	H	H	H	2,4-Me ₂
CH ₂	H	H	H	H	3-Cl, 4-Me
CH ₂	H	H	H	H	3,4-OCH ₂ O
CH ₂	Cl	H	H	H	H
CH ₂	Me	H	H	H	H
CH ₂	H	Me	H	H	H
CH ₂	H	F	H	H	H
CH ₂	H	Cl	H	H	H
CH ₂	H	(p-MeBn)	H	H	H
CH ₂	H	Cl	H	H	2-HO, 5-Cl
CH ₂	H	Cl	H	Br	H
CH ₂	H	Br	H	Br	H
CH ₂	H	(1,1,3,3-Me ₄ -Bu)	H	H	2,4-Cl ₂
CH ₂	H	H	MeO	H	H
CH ₂	H	H	MeO	H	4-Me
CH ₂	H	H	PrO	H	H
CH ₂	H	H	Me	H	H

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂	H	H	Cl	H	H
CH ₂	H	H	H	Cl	H
CH ₂	H	H	H	Me	4-MeS
CH ₂	H	H	H	Me	4-HO
CH ₂	H	H	H	Me	4-Me
CH ₂	H	H	H	Me	4-MeSO ₂
결합	H	H	H	H	H
(CH ₂) ₂	H	H	H	H	H
(CH ₂) ₃	H	H	H	H	H
OCH ₂	H	H	H	H	H
OCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	4-MeO
NH	H	H	H	H	4-Me
NHCH ₂	H	H	H	H	H
NHCH ₂	H	H	H	H	4-Me
NHCH ₂	H	H	H	H	2,3-벤조
NHCH ₂	H	H	H	H	4-MeO
NHCH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃
NHCH ₂	H	H	H	H	3-Me
NHCH ₂	H	H	H	H	4-Me ₂ N
NHCH ₂	H	H	H	H	4-MeS
NHCH ₂	H	H	H	H	2-Me
NHCH ₂	H	H	H	H	2,3-OCH ₂ O
NHCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H



(상기 식 중, R⁶은 달리 표시하지 않는 한 H이고, A 및 R¹ 내지 R⁵는 하기 표와 같다

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂	Me	H	H	H	4-Me
CH ₂	Me	H	H	H	4-Et
CH ₂	Me	H	H	H	4-Cl
CH ₂	Me	H	H	H	4-MeS
CH ₂	Me	H	H	H	4-MeO
CH ₂	Me	H	H	H	4-HO
CH ₂	Me	H	H	H	4-MeSO ₂
CH ₂	Me	H	H	H	4-CF ₃ O
CH ₂	Me	H	H	H	4-CF ₃
CH ₂	Me	H	H	H	4-Ac
CH ₂	Me	H	H	H	4-HOCH ₂
CH ₂	Me	H	H	H	4-CHF ₂ O
CH ₂	H	H	H	Me	4-Et
CH ₂	H	H	H	Me	4-CHF ₂ O
CH ₂	H	H	H	Me	H
CH ₂	H	H	H	Me	4-Cl
CH ₂	H	H	H	Me	4-AC
CH ₂	H	H	H	Me	4-HOCH ₂
CH ₂	H	H	H	Me	4-CF ₃ O
CH ₂	H	H	H	H	4-Ac
CH ₂	H	H	H	H	4-HOCH ₂
CH ₂	H	H	H	H	4-CHF ₂ O

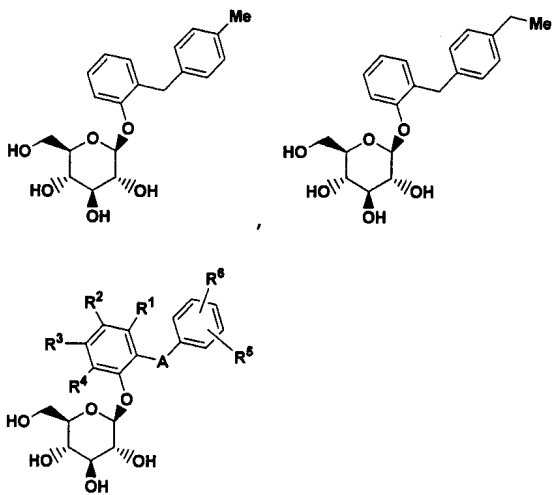


(상기 식 중, 헤테로아릴, A, 및 R¹ 내지 R⁴는 하기 표와 같다

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	헤테로아릴
CH ₂	H	H	H	H	2- 피리딘
CH ₂	H	H	H	H	3- 피리딘
CH ₂	H	H	H	H	2- 옥사졸
CH ₂	H	H	H	H	2- 티아졸
CH ₂	H	H	H	H	2- 벤즈티아졸
CH ₂	H	H	H	H	3- 퀴놀린
CH ₂	H	Me	H	H	2- 옥사졸
CH ₂	H	H	H	Me	2- 티아졸
CH ₂	H	H	H	Me	2- 옥사졸

청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물.



상기 식 중, R⁶은 달리 표시하지 않는 한 H이고, A 및 R¹ 내지 R⁵는 하기 표와 같다.

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂	H	H	H	H	4-MeO
CH ₂	H	H	H	H	4-tBu
CH ₂	H	H	H	H	4-MeS
CH ₂	H	H	H	H	4-iPr
CH ₂	H	H	H	H	4-Cl
CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃
CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃ O
CH ₂	Me	H	H	H	H
CH ₂	H	H	H	Me	4-MeS
CH ₂	H	H	H	Me	4-Me
CH ₂	Cl	H	H	H	H

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

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 장 및 신장에서 발견되는 나트륨 의존성 글루코스 수송체(SGLT2)의 억제제인 0-아릴 글루코시드, 및 이와 같은 0-아릴 글루코시드를 단독으로, 또는 1종, 2종 또는 그 이상의 다른 유형의 항당뇨병제 및(또는) 고지혈증제와 같은 다른 유형의 치료제와 조합하여 사용하는, 당뇨병, 구체적으로 II형 당뇨병, 뿐만 아니라 과혈당증, 인슐린과잉혈증, 비만, 파트리글리세리드혈증, 증후군 X, 당뇨 합병증, 아테롬성경화증 및 이와 관련된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 전세계 인구 중 약 1억 명이 간장 글루코스 과잉 생성 및 말초 인슐린 내성에 기인한 과혈당증을 특징으로 하는 II형 당뇨병(NIDDM)을 앓고 있으며, 이에 대한 발병 원인은 아직까지 알려지지 않고 있다. 과혈당증은 당뇨 합병증의 전개에 대한 주요 위험 인자로 여겨지고, 진단된 NIDDM에서 나타나는 인슐린 분비의 손상에 직접적으로 기여하는 것 같다. NIDDM 환자의 플라즈마 글루코스의 정상화는 인슐린 작용을 향상시키고, 당뇨 합병증의 전개를 상쇄하는 것으로 예측된다. 신장내에 존재하는 나트륨 의존성 글루코스 수송체 SGLT2의 억제제는 글루코스의 배출을 증진시킴으로써 플라즈마 글루코스 수준 및 아마도 체중의 정상화를 도울 것으로 기대된다.
- <3> 또한, 술폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 메트포르민 및 인슐린을 비롯한 현존하는 치료제를 보충하고, 다른 제제의 사용과 관련된 잠재적인 부작용을 피하기 위해서 신규하고 안전한 경구 활성의 항당뇨병제의 개발이 요구된다.
- <4> 과혈당증은 II형 당뇨병(NIDDM)의 인증된 증상이며, 당뇨병에서 플라즈마 글루코스의 수준을 일관되게 조절하면 진단된 질환에 나타나는 베타 세포의 파손 및 당뇨 합병증의 전개를 상쇄할 수 있다. 플라즈마 글루코스는 일반적으로 신장의 사구체에서 여과되고, 근위요세관에서 활성적으로 재흡수된다. SGLT2는 상기 위치에서 글루코스의 재흡수에 대한 책임이 있는 주요 수송체인 것으로 여겨진다. SGLT 특이성 억제제인 플로리진 또는 밀접하게 관련있는 동족체는 당뇨병이 있는 설치류 및 개의 상기 재흡수 과정을 억제하고, 그 결과 과혈당증 부작용 없이 글루코스의 배출을 촉진시킴으로써 플라즈마 글루코스의 수준을 정상화시킨다. 주커(Zucker) 당뇨병이 있는 래트의 SGLT2 억제제에 의한 장기(6 개월) 치료는 신장 질환의 발견 및 플라즈마내 전해질의 불균형 없이도

혈당증에 대한 인슐린 반응을 증진시키고, 인슐린 민감성을 증진시키고, 이들 동물에게 신장병증 및 신경병증이 발병하는 것을 지연시키는 것으로 보고된 바 있다. 당뇨 환자에게 있는 SGLT2의 선택적 억제제는 글루코스의 소변내 배출을 증진시켜 플라즈마 글루코스를 정상화시킴으로써 인슐린 민감성을 증진시키고 당뇨 합병증의 전개를 지연시킬 수 있을 것으로 기대된다.

<5> 신장에서 재흡수된 글루코스의 90%가 신피질 근위요세관의 초기 S1 단편의 상피세포에서 발생하고, SGLT2는 상기 재흡수에 대해 책임있는 주요 수송체인 것 같다. SGLT2는 신장 근위요세관의 초기 S1 단편에서 우세하게 발현되는 14 막-스패닝(spanning) 단편을 함유한 672 아미노산 단백질이다. 기질 특이성, 나트륨 의존성 및 SGLT2 편재화는 인간 신피질 신장 근위요세관을 특징으로 하는 고 용량, 저 친화성, 나트륨 의존성 글루코스 수송체의 특성과 일치한다. 또한, 래트의 신장 피층으로부터 mRNA에 코딩된 모든 나트륨 의존성 글루코스 수송체 활성이 래트 SGLT2에 특이적인 안트센스(antisense) 올리고뉴클레오타이드에 의해 실질적으로 억제되기 때문에, 혼성 결핍(hybrid depletion) 연구는 근위요세관의 S1 단편에서 우세한 Na^+ /글루코스 공수송체(cotransporter)로서 SGLT2와 관련된다. SGLT2는 신장의 글루코스 재흡수가 다양한 정도로 손상된 유전적으로 비정상인, 잘 알려진 당뇨의 일부 형태에 대한 후보 유전자이다. 현재까지 조사된 이들 증후군 중에서 염색체 16 상의 SGLT2 위치를 맵핑한 적은 없다. 그러나, 고 상동성 설치류 SGLT의 연구는 글루코스의 주요 신장 나트륨 의존성 수송체로서 SGLT2를 강하게 연루시키고, 맵핑된 당뇨 위치에 SGLT2 조절자가 코딩되어 있음을 시사하고 있다. SGLT2의 억제는 당뇨 환자의 증진된 글루코스 배출을 통해 플라즈마 글루코스의 수준을 감소시킬 것으로 예상된다.

<6> 또다른 Na 의존성 글루코스 공수송체인 SGLT1 (아미노산 농도가 SGLT2와 60% 일치함)은 소장 및 신장 근위요세관의 보다 말단의 S3 단편에서 발현된다. 서열 유사성에도 불구하고, 인간 SGLT1 및 SGLT2는 생화학적으로 구별될 수 있다. SGLT1의 경우, Na^+ 대 수송된 글루코스의 몰비는 2:1인 반면, SGLT2의 경우 상기 몰비는 1:1이다. Na^+ 에 대한 K_m 은 SGLT1 및 SGLT2에 대하여 각각 32 mM 및 250 내지 300 mM이다. 글루코스 및 비(非)대사성 글루코스 동족체 α -메틸-D-글루코피라노시드(AMG)의 흡수에 대한 K_m 값은 SGLT1 및 SGLT2에 유사하다(즉, SGLT1 및 SGLT2 수송체에 대하여 각각 0.8 및 1.6 mM(글루코스), 및 0.4 및 1.6 mM(AMG)임). 그러나, 상기 두 수송체는 단지 SGLT1에 대한 기질인, 갈락토스와 같은 당에 대한 기질 특이성이 변한다.

<7> SGLT 활성의 특이적 억제제인 플로리진의 투여는 당뇨병이 있는 몇몇 설치류 모델과 하나의 개과류 당뇨 모델에 있어서 생체내에서 과혈당증 부작용 없이 글루코스의 배출을 촉진시키고, 공복 및 식후의 플라즈마 글루코스를 감소시키고, 글루코스 활용을 촉진시키는 개념을 입증한다. 2 주 동안의 플로리진 치료 결과로부터 플라즈마 이온 균형, 신장 기능 또는 신장 형태에 대한 불리한 영향이 관찰되지 않았다. 또한, 플로리진을 정상 동물에게 투여하는 경우 당뇨의 존재하에서도 과혈당증 또는 다른 불리한 영향이 관찰되지 않았다. 6 개월 동안 신장 SGLT의 억제제를 투여하는 것은 비만 NIDDM 래트 모델내의 공복 및 식후의 플라즈마 글루코스, 인슐린 배출 및 활용을 증진시키고, 과혈당증 또는 신장 부작용 없이 신장병증과 신경병증의 전개를 상쇄시킨다고 보고되었다(Tanabe Seiyaku).

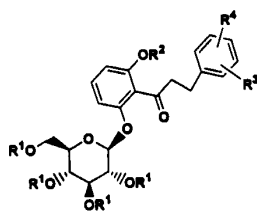
<8> 플로리진이 소화관에서 그의 아글리콘 플로레틴(글루코스의 용이한 수송에 대한 유력한 억제제임)으로 가수분해되는 비특이적 SGLT1/SGLT2 억제제이기 때문에, 플로리진 자체는 경구 약물로서 관심을 끌지 못한다. 용이한 글루코스 수송체(GLUT)의 동시발생 억제는 이와 같은 억제제가 말초 인슐린 내성을 악화시키고, CNS에서 과혈당증을 촉진시키는 것으로 예상되기 때문에 바람직하지 않다. 또한, SGLT1의 억제는, SGLT1 공수송체의 돌연변이가 내장에서 글루코스의 흡수를 열화시키고 치명적인 설사 및 탈수증상을 야기하는 유전성 증후군 글루코스/갈락토스 흡수장애(GGM)으로 설명되는 바와 같은 심각하게 불리한 결과를 낳을 수 있다. SGLT2와 SGLT1 사이의 생화학적 차이, 뿐만 아니라 이들 사이의 서열 차이의 정도는 선택성 SGLT2 억제제의 동정을 가능케 한다.

<9> 통상의 당뇨 증후군은 장내 글루코스 수송 및 다른 이온과 아미노산의 신장내 수송이 정상인 상태이다. 통상의 당뇨 환자는 배출되는 글루코스의 수준이 때때로 매우 높다(110 내지 114 g/일)하더라도, 정상 발육하여, 플라즈마 글루코스 수준이 정상이고, 이 질병의 결과로 나타나는 건강상의 주요 결함은 없는 것으로 보인다. 이들 환자에게 있어서, 주요 증후군의 증거로는 폴리파기아, 폴리우리아 및 폴리디프시아가 포함되고, 신장의 구조와 기능은 정상인 것으로 보인다. 따라서, 지금까지의 입수가 가능한 증거로부터, 글루코스의 신장 재흡수 결함은 다른 정상 개체에게에서 장기간의 부정적 결과가 최소인 것으로 나타난다.

<10> 하기 참고문헌은 당뇨병을 치료하기 위한 0-아릴 글루코시드 SGLT2 억제제를 개시한다.

<11> EP 제598359A1호 (또한, JP 제035988호) (Tanabe Seiyaku)는 하기 화학식 A의 화합물을 개시한다.

화학식 A

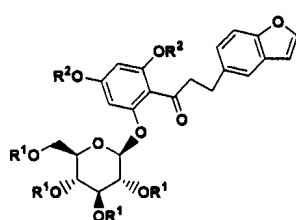


<12>

<13> (상기 식에서, R¹은 H 또는 아실이고, R²는 H 또는 Me이고, R⁴는 다양한 치환체일 수 있다)

<14> EP 제0850948A1호는 하기 화학식 B의 화합물을 개시하고 있다.

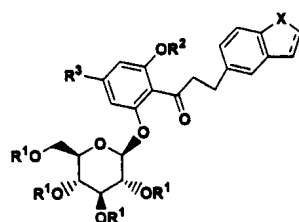
화학식 B



<15>

<16> (상기 식에서, R¹은 H, 아실 또는 CO(O알킬)이고, R²는 H 또는 알틸이고, R³은 H 또는 Me이다)

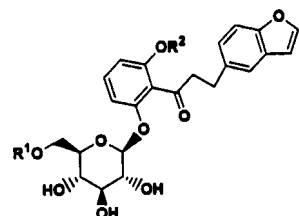
<17> JP 제09188625A는 R³이 H이고, 5원 고리는 포화된 화학식 B의 예, 뿐만 아니라 벤조티오펜(O=S) 및 인텐(O=CH₂)의 대응부를 포함하는 아래 화학식 B의 구조를 부연한다.



<18>

<19> (상기 식에서, R¹은 H, 아실 또는 CO(O알킬)이고, R²는 H 또는 알틸이고, R³은 H 또는 Me이다)

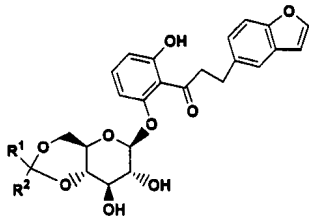
<20> JP 제09124685A호는 모노 아실화 C6 히드록실의 유도체(여기서, 아실기는 포화 벤조산 또는 피리딜 카르복실산 임) 또는 대응하는 페놀로부터 제조된 우레탄을 포함하는 아래 화학식 B(RH)를 부연한다.



<21>

<22> (상기 식에서, R¹은 H, 아실아릴 또는 CO(O아릴)이고, R²는 H이다)

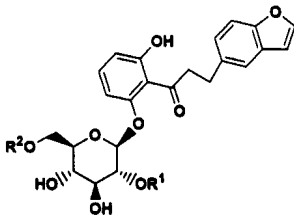
<23> JP 제09124684호는 아래 화학식 B의 유도체를 개시하고 있다.



<24>

<25> (상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 H, 알킬, 알콕시 또는 아릴이거나, 또는 함께 옥소를 구성한다)

<26> EP 제773226-A1호는 아래 화학식 B의 유도체를 개시하고 있다.



<27>

<28> (R^2 가 H인 경우 R^1 은 알카노일이고, R^1 이 H인 경우 R^2 는 알콕시카르보닐이다)

<29> JP 제08027006-A호는 글루코스 히드록실의 다양한 배합물이 아실화된 화학식 A의 유도체를 개시하고 있으며, EP 제598359A1호와 유사하게 보인다.

<30> EP 제684254-A1호는 JP 제09188625A호에 개시된 화학식 B의 유도체를 포함하는 것으로 보인다.

<31> SGLT2 억제제를 개시하는 다른 개시물 및 출판물에는 하기 문헌이 포함된다:

<32> K. Tsujihara 등, Chem. Pharm. Bull. 44, 1174-1180 (1996)

<33> M. Hongu 등, Chem. Pharm. Bull. 46, 22-33 (1998)

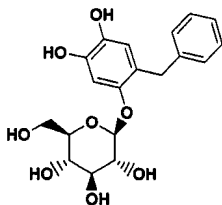
<34> M. Hongu 등, Chem. Pharm. Bull. 46, 1545-1555 (1998)

<35> A. Oku 등, Diabetes, 48, 1794-1800 (1999)

<36> JP 제10245391호(Dainippon)는 당뇨병을 치료하기 위한 과혈당증제로서 500 가지 구조를 갖는 화합물들을 개시하고 있다. 이들은 수산화된 코우마린의 O-글루코시드이다.

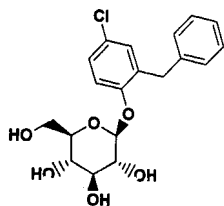
<37> 본 명세서에 개시된 종류와 친밀하게 관련되고, 하기에 나타난 O-아릴글루코시드의 구조를 개시하는 다른 참조 문헌은 하기와 같다.

<38> 1) G. K. Jain 등, Indian J. Chem., 26B, 163-166 (1989)



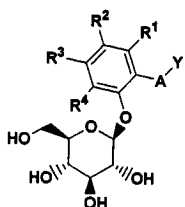
<39>

<40> 2) A. Levai 등, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 84, 99-107 (1975)



<41>

<42> 3) H. Kaemmerer 등, Makromol. Chem., 182, 1351-1361 (1981)

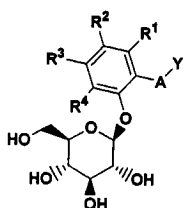


<43>

발명의 상세한 설명

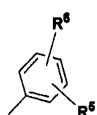
<44> 본 발명에 따르면, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 O-아릴 글루코시드 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 모든 입체이성질체 및 에스테르 프로드러그가 제공된다.

화학식 I



<45>

<46> 상기 식 중,



<47> Y가 또는 헤테로아릴인 경우;

<48> R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소, OH, OR^7 , 저급 알킬 또는 할로겐으로부터 선택되거나, 또는 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 2개는 그들이 결합된 탄소와 함께 고리화된 5원, 6원 또는 7원 탄소환 또는 헤테로환 (이 때, 이 탄소환 또는 헤테로환은 고리 중에 N, O, S, SO 및(또는) SO_2 인 헤테로 원자 1개 내지 4개를 함유할 수 있다)을 형성할 수 있고;

<49> R^5 및 R^6 은 서로 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소, OH, OR^{7a} , -O아릴, -OCH₂아릴, 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, CF₃, 아릴알케닐, -OCHF₂, -OCF₃, 할로젠, -CN, -CO₂R^{7b}, -CO₂H, COR^{8f}, CHOHR^{8g}, CH(OR^{7h})R^{8h}, -CONR^{8a}, -NHCOR^{7c}, -NHSO₂R^{7d}, -NHSO₂아릴, -SR^{7e}, -SOR^{7f}, -SO₂R^{7g}, -SO₂아릴, -OCH₂CO₂R⁷ⁱ, -OCH₂CO₂H, -OCH₂CONR^{8b, 8c}, -OCH₂CH₂NR^{8d, 8e}, 또는 5원, 6원 또는 7원 헤테로환 (이 때, 이 헤테로환은 고리 중에 N, O, S, SO 및(또는) SO_2 인 헤테로 원자 1개 내지 4개를 함유할 수 있다)으로부터 선택되거나, 또는

<50> R^5 및 R^6 은 그들이 결합된 탄소와 함께 고리화된 5원, 6원 또는 7원 탄소환 또는 헤테로환(이 때, 이 탄소환 또는 헤테로환은 고리 중에 N, O, S, SO 및(또는) SO_2 인 헤테로 원자 1개 내지 4개를 함유할 수 있다)을

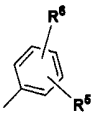
형성하고;

<51> R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{7h} 및 R^{7i} 는 독립적으로 저급 알킬이고;

<52> R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{8g} 및 R^{8h} 는 서로 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 시클로알킬로부터 선택되거나, 또는 그들이 결합된 질소와 함께 고리화된 5원, 6원 또는 7원 헤테로환 (이 때, 이 헤테로환은 고리 중에 N, O, S, SO 및(또는) SO_2 인 헤테로 원자 1개 내지 4개를 함유할 수 있다)을 형성하고;

<53> A는 $O(CH_2)_m$, S, $NH(CH_2)_m$ 또는 $(CH_2)_n$ 이며, 이 때 n은 0 내지 3이고, m은 0 내지 2이다.

<54> 또한, 상기에 정의된, 본 발명의 화학식 I의 화합물에는

<55> A가 CH_2 이고, Y가  이고,

<56> 1) R^1 이 OH이고, R^3 이 알킬인 경우, R^1 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 바람직하게는 4- R^6 이 수소가 아니고;

<57> 2) R^2 및 R^3 이 OH인 경우, R^1 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 바람직하게는 4- R^6 이 수소가 아니고;

<58> 3) R^2 가 메틸이고, R^5 가 OH이고, R^6 이 알킬인 경우, R^1 , R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

<59> 4) R^2 가 염소인 경우, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 수소가 아니고, 바람직하게는 4- R^6 이 수소가 아닌 것

<60> 인 단서가 포함된다.

<61> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 포유류의 장 및 신장 내에서 발견되는 나트륨 의존성 글루코스 수송체의 억제제로서 활성을 가지고, 당뇨병, 및 당뇨병의 미소- 및 거대혈관계 합병증(예를 들면, 망막병증, 신경병증 및 신장병증)의 치료와 창상 치유에 유용하다.

<62> 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이와 같은 화합물을 사용하는 제약 조성물 및 이와 같은 화합물의 사용 방법을 제공한다.

<63> 또한, 본 발명에 따르면, 본 발명의 화학식 I의 구조를 갖는 화합물을 치료가 필요한 인간 환자에게 치료 유효량 투여하는, 당뇨 합병증(망막병증, 신경병증, 신장병증 및 창상 치유를 포함함)을 비롯한 당뇨병, 구체적으로 II형 당뇨병 및 관련 질환, 및 인슐린 저항, 과혈당증, 인슐린과잉혈증, 증후군 X, 지방산 또는 글리세롤의 혈중 농도 상승, 비만, 과트리글리세리드혈증, 아테롬성경화증 및 고혈압 등의 관련된 질병의 치료 또는 고밀도 지단백질 수준의 증대 방법을 제공한다.

<64> 또한, 본 발명의 방법에 따르면, 본 발명의 화학식 I의 화합물과 1종 또는 2종 이상의 다른 형태의 항당뇨병제 및(또는) 1종 또는 2종 이상의 다른 형태의 치료제와의 배합물을 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량 투여하는, 상기 및 이하에 정의되는 바와 같은 당뇨병 및 이와 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다.

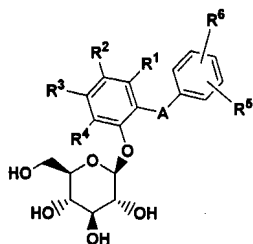
<65> "증후군 X(대사 증후군으로도 알려짐)"로 총칭하는 신체 이상, 질환 및 질병은 요한손(Johannsson)의 문헌(J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997))에 상술되어 있다.

<66> 본 명세서에 사용되는 용어 "다른 형태의 치료제"는 1종 이상의 항당뇨병제(화학식 I의 SGLT2 억제제 제외), 1종 이상의 항비만제 및(또는) 1종 이상의 지질 강하제(항아테롬성경화증제를 포함)를 칭한다.

<67> 본 발명의 상기 방법에서, 화학식 I의 화합물은 항당뇨병제, 및(또는) 저지질혈제 (그의 운용 방식에 따라 변함)에 대해 약 0.01:1 내지 약 300:1, 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 100:1, 보다 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 10:1의 중량비로 사용될 것이다.

<68> 하기 화학식 IA의 화합물이 바람직하다.

화학식 IA



<69>

<70> 상기 식에서,

<71> A는 CH₂, O 또는 S이다.

<72> A가 CH₂이고;

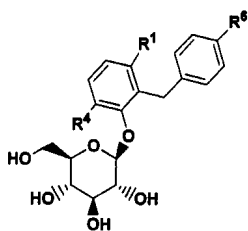
<73> R¹이 H, 할로젠 또는 알킬이고;

<74> R² 및 R³이 각각 H이고;

<75> R⁵가 H인 화학식 IA의 화합물이 더욱 바람직하다.

<76> 하기 화학식 IB의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물이 가장 바람직하다.

화학식 IB



<77>

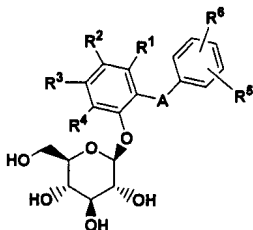
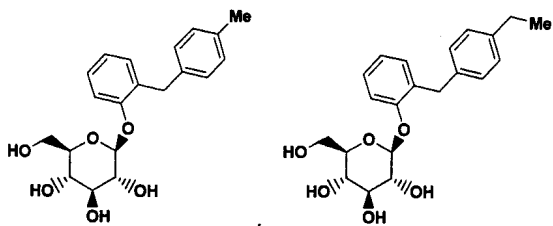
<78> 상기 식 중,

<79> R¹은 수소, 할로젠 또는 알킬이거나, 또는

<80> R¹ 및 R⁴는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

<81> R⁶은 수소, 알킬, R^{7a}O, CHF₂O, CF₃O 또는 R^{7e}S이다.

<82> 본 발명의 화학식 I의 바람직한 화합물의 예에는 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물이 포함된다.



<83>

<84> 상기 식 중,

<85> R^6 은 달리 지시되지 않은 경우 H이고, A 및 R 내지 R⁵는 하기 표와 같다.

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂	H	H	H	H	4-MeO
CH ₂	H	H	H	H	4-tBu
CH ₂	H	H	H	H	4-MeS
CH ₂	H	H	H	H	4-iPr
CH ₂	H	H	H	H	4-Cl
CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃
CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃ O
CH ₂	Me	H	H	H	H
CH ₂	H	H	H	Me	4-MeS
CH ₂	H	H	H	Me	4-Me
CH ₂	Cl	H	H	H	H

<86>

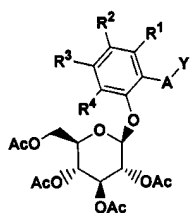
<87> <발명의 상세한 설명>

<88> 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이와 같은 화합물을 사용하는 제약 조성물 및 이와 같은 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

<89> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 온도를 섭씨로 나타내는 하기 반응식들과 이들의 설명에서 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

<90> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물을 MeOH/H₂O(3:1) 또는 MeOH/THF/H₂O(3:2:1)와 같은 용매 중에 LiOH 또는 NaOH와 같은 염기로 처리하여 화학식 II의 화합물로부터 제조할 수 있다.

화학식 II

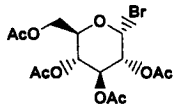


<91>

<92> 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 III의 시판 입수가 가능한 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실

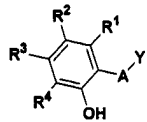
을 루티딘 또는 퀴놀린과 같은 용매 중의 Ag_2O , 또는 2,6-디-*t*-부틸-4-메틸피리딘과 같은 염기를 함유한 CH_2Cl_2 와 같은 용매 중의 실버 트리플레이트의 존재하에 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 III



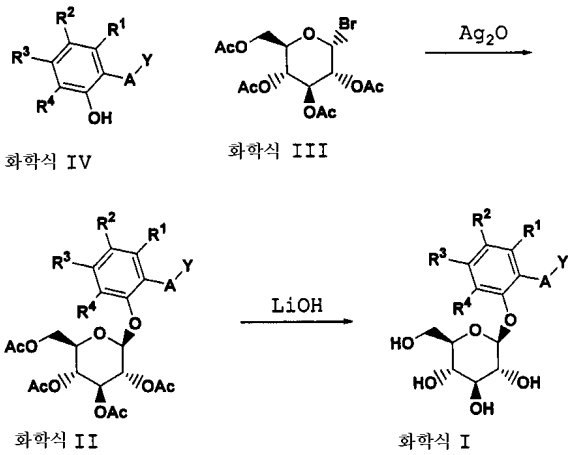
<93>

화학식 IV



<94>

반응식 1

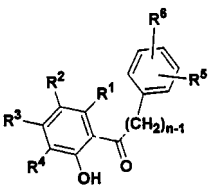


<95>

<96>

A가 $(CH_2)_n$ (이 때, n은 1 내지 3임)인 화학식 IV의 화합물은 Pd/C와 같은 촉매의 존재하에 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매 중의 H_2 로 처리하여 하기 화학식 V의 화합물로부터 제조할 수 있다.

화학식 V

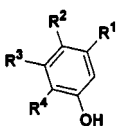


<97>

<98>

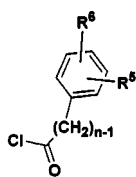
화학식 V의 화합물은 시판 입수가가능하거나, 또는 당업자에게 친숙한 각종 방법으로 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물로 아실화하여 용이하게 제조한다.

화학식 VI



<99>

화학식 VII

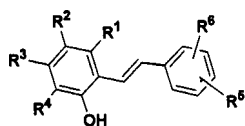


<100>

<101>

A가 $(CH_2)_2$ 인 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 VIII의 화합물을 Pd/C와 같은 촉매의 존재하에 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매 중의 H_2 로 처리하여 시판 입수가 가능한 화학식 VIII의 화합물로부터 제조할 수 있다.

화학식 VIII



<102>

<103>

A가 CH_2 인 화학식 IV의 화합물은 톨루엔과 같은 용매 및 NaH와 같은 염기를 사용하여 화학식 VI의 화합물을 시판 입수가 가능한 하기 화학식 IX의 화합물로 알킬화하여 제조할 수 있으며, 이 때 화학식 IX의 화합물의 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 전자 결핍 상태가 아닌데, 즉, 치환체 R^5 및 R^6 에 대한 총 하메트(Hammett) σ 가 약 +0.3 미만이다.

화학식 IX

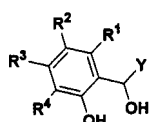


<104>

<105>

또한, A가 CH_2 인 화학식 IV의 화합물은 Pd/C와 같은 촉매의 존재하에 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매 중의 H_2 , 또는 TFA 또는 $BF_3 \cdot Et_2O$ 와 같은 루이스산을 함유하는 MeCN과 같은 용매 중의 Et_3SiH 와 같은 실란으로 하기 화학식 X의 화합물을 환원시켜 화학식 X의 화합물로부터 제조할 수 있다.

화학식 X

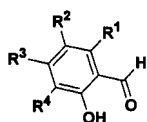


<106>

<107>

화학식 X의 화합물은 당업자에게 입수가 가능한 방법을 사용하며 시판 입수가 가능한 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 화학식 XII의 브롬화 또는 염화 아릴 또는 헤테로아릴로부터 제조된 Mg^{+2} 또는 Li^+ 유기금속과 반응시켜 용이하게 수득하였다.

화학식 XI



<108>

화학식 XII

Br-Y

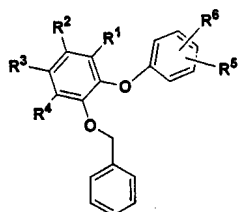
<109>

<110>

반응식 2에 나타내는 바와 같이, A가 O인 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물을 Pd/C와 같은 촉매

를 사용하며 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매 중의 H₂O로 처리하여 또한 제조할 수 있다.

화학식 XIII

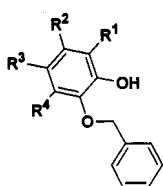


<111>

<112>

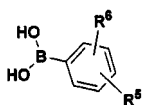
화학식 XIII의 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물을 Et₃N, 분자 체 및 Cu(OAc)₂를 함유한 피리딘과 같은 용매 중에서 하기 화학식 XV의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XIV



<113>

화학식 XV

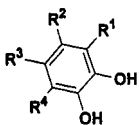


<114>

<115>

화학식 XIV의 화합물은 시판 입수가능하거나, 또는 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하며 하기 화학식 XVI의 화합물을 1 당량의 브롬화벤질 또는 염화벤질로 알킬화시켜 대응하는 화학식 XVI의 카테콜로부터 제조할 수 있다.

화학식 XVI

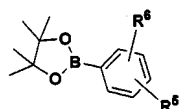


<116>

<117>

화학식 XV의 화합물은 시판 입수가능하거나, 또는 하기 화학식 XVII의 화합물을 -75 °C에서 CH₂Cl₂와 같은 용매 중에서 처리하여 수득할 수 있다.

화학식 XVII

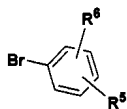


<118>

<119>

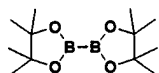
화학식 XVII의 화합물은 PdCl₂ · dppf와 같은 촉매 및 KOAc와 같은 염기를 함유한 DMSO와 같은 용매 중에서 하기 화학식 XVIII의 화합물과 함께 하기 화학식 XII의 화합물을 가열하여 제조할 수 있다.

<120> <화학식 XII>



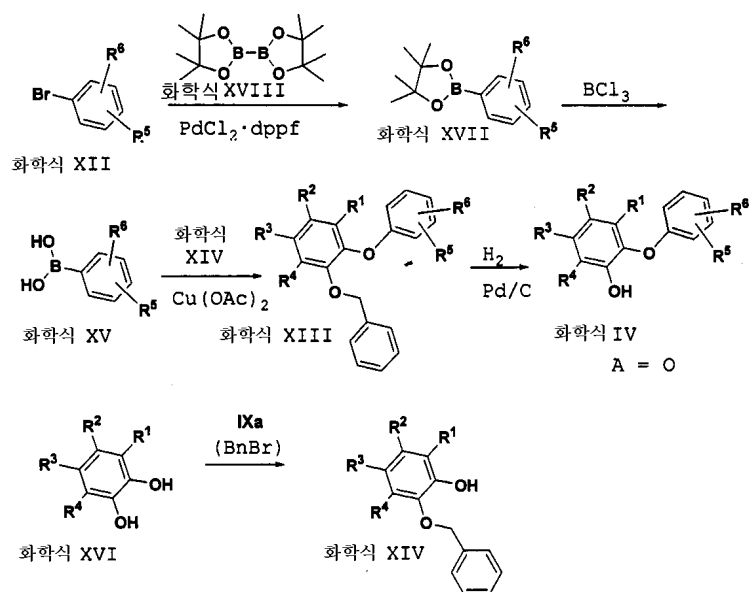
<121>

화학식 XVIII



<122>

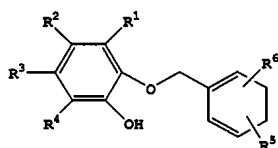
반응식 2



<123>

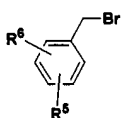
<124> 하기 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물(이 때, A가 OCH₂임)은 화학식 XVI의 화합물을 Na₂CO₃과 같은 염기 및 NaI와 같은 촉매를 함유한 DMF 또는 아세톤과 같은 극성 용매 중에서 하기 화학식 IXa의 할로겐화벤질과 반응시켜 제조할 수 있다.

<125> <화학식 IV>



<126>

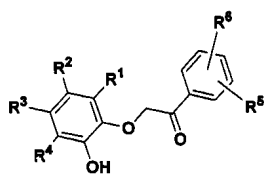
화학식 IXa



<127>

<128> A가 O(CH₂)₂인 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물을 Pd/C와 같은 촉매를 사용하며 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매 중의 H₂와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 XIX

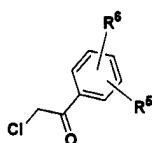


<129>

<130>

화학식 XIX의 화합물은 시판 입수가가능하거나, 또는 화학식 XVI의 화합물을 K_2CO_3 과 같은 염기를 함유한 아세톤과 같은 용매 중에서 하기 화학식 XX의 시판 입수가가능한 염화펜아실 또는 브롬화펜아실로 알킬화시켜 제조할 수 있다.

화학식 XX

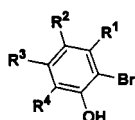


<131>

<132>

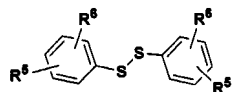
A가 S인 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 XXI의 화합물을 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 THF와 같은 용매 중에서 2 당량의 t-BuLi으로 처리하고, 하기 화학식 XXII의 화합물을 첨가하여 제조할 수 있다.

화학식 XXI



<133>

화학식 XXII

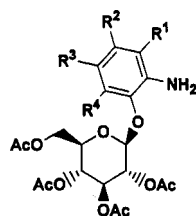


<134>

<135>

반응식 3에서 나타내는 바와 같이, A가 NH인 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 XXIII의 화합물을 $Cu(OAc)_2$ 및 분자 체를 함유한 Et_3N 과 같은 용매 중에서 화학식 XV의 화합물로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 XXIII

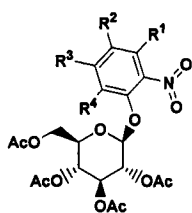


<136>

<137>

화학식 XXIII의 화합물은 하기 화학식 XXIV의 화합물을 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매 중의 Pd/C와 같은 촉매를 사용하며 H_2 로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 XXIV

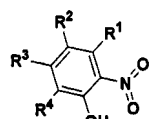


<138>

<139>

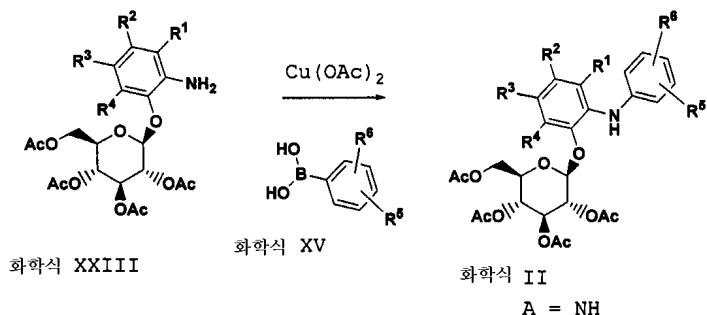
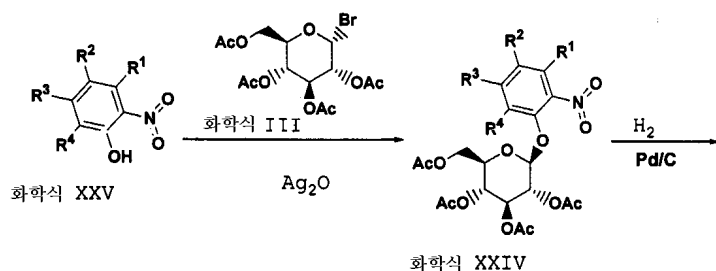
화학식 XXIV의 화합물은 화학식 III의 화합물을 Ag_2O 를 함유한 루티딘 또는 퀴놀린과 같은 용매 중에서 하기 화학식 XXV의 화합물과 커플링시켜 제조할 수 있다.

화학식 XXV



<140>

반응식 3

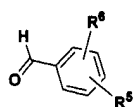


<141>

<142>

A가 $NHCH_2$ 인 화학식 II의 화합물은 HOAc와 같은 용매 중에서 $NaCNBH_3$ 과 같은 환원제와 함께 교반함으로써 화학식 XXIII의 화합물을 하기 화학식 XXVI의 화합물과 커플링시켜 제조할 수 있다.

화학식 XXVI

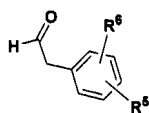


<143>

<144>

A가 $NHCH_2CH_2$ 인 화학식 II의 화합물은 HOAc와 같은 용매 중에서 $NaCNBH_3$ 과 같은 환원제와 함께 교반함으로써 화학식 XXIII의 화합물을 하기 화학식 XXVII의 화합물과 커플링시켜 제조할 수 있다.

화학식 XXVII



<145>

<146> 하기 목록은 본 발명의 설명에 사용되는 각종 용어의 정의이다. 이들 정의는 이들이 달리 특정 예로 한정되지 않는 한 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 명세서 전체에 사용된 바와 같은 용어에 적용된다.

<147> 본 명세서에는 하기 약어가 사용된다.

<148> Ph = 페닐;

Bn = 벤질;

<149> t-Bu = 3급 부틸;

Me = 메틸;

<150> Et = 에틸;

TMS = 트리메틸실릴;

<151> TMSN₃ = 트리메틸실릴 아자이드; TBS = tert-부틸디메틸실릴;

<152> THF = 테트라히드로푸란;

Et₂O = 디에틸 에테르;

<153> EtOAc = 에틸 아세테이트;

DMF = 디메틸 포름아미드;

<154> MeOH = 메탄올;

EtOH = 에탄올;

<155> i-PrOH = 이소프로판올;

HOAc 또는 AcOH = 아세트산;

<156> TFA = 트리플루오로아세트산;

i-Pr₂NEt = 디이소프로필에틸아민;

<157> Et₃N = 트리에틸아민;

DMAP = 4-디메틸아미노피리딘;

<158> NaBH₄ = 수소화붕소나트륨;

LiAlH₄ = 수소화알루미늄리튬;

<159> n-BuLi = n-부틸리튬;

Pd/C = 탄소상 팔라듐;

<160> KOH = 수산화칼륨;

NaOH = 수산화나트륨;

<161> LiOH = 수산화리튬;

K₂CO₃ = 탄산칼륨;

<162> NaHCO₃ = 중탄산나트륨;

<163> EDC (또는 EDC.HCl) 또는 EDCI (또는 EDCI.HCl) 또는 EDAC = 3-에틸-3'-(디메틸아미노)프로필-카르보디이미드 히드로클로라이드 (또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드);

<164> HOBT 또는 HOBT.H₂O = 1-히드록시벤조트리아졸 수화물;

<165> HOAT = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸;

<166> Ph₃P = 트리페닐포스핀;

Pd(OAc)₂ = 아세트산 팔라듐;

<167> (Ph₃P)₄Pd⁰ = 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐;

<168> Ar = 아르곤;

N₂ = 질소;

<169> min = 분;

h 또는 hr = 시간;

<170> L = 리터;

mL = 밀리리터;

<171> μl = 마이크로리터;

g = 그램;

<172> mg = 밀리그램;

mol = 몰;

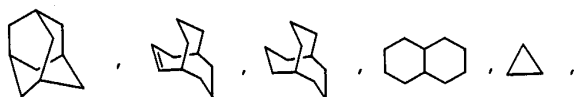
<173> mmol = 밀리몰;

meq = 밀리당량;

- <174> RT = 실온; sat 또는 sat'd = 포화;
- <175> aq. = 수성; TLC = 박층 크로마토그래피;
- <176> HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피;
- <177> LC/MS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광법;
- <178> MS 또는 Mass Spec = 질량 분광법; NMR = 핵 자기 공명;
- <179> mp = 융점; dppf = 디페닐포스피노페로센.
- <180> DCE=1,2-디클로로에탄

<181> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "저급 알킬", "알킬" 또는 "알크"는 일반 쇠 중에 1개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 1개 내지 10개의 탄소, 더 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소를 함유한 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 모두를 포함하고, 이들의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 이들의 각종 분지쇄 이성질체 등, 및 할로(예, F, Br, Cl, 또는 I) 또는 CF₃, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴(아릴) 또는 디아릴, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬옥시, 임의로 치환된 아미노, 히드록시, 히드록시알킬, 아실, 옥소, 알카노일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 시클로헤테로알킬, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 알킬아미도, 알카노일아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 할로알킬, 트리할로알킬 및(또는) 알킬티오와 같은 치환체를 1개 내지 4개 포함하는 상기 기가 있다.

<182> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알킬"로는 1개 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 (1개 또는 2개의 이중 결합을 가짐) 환식 탄화수소기(고리를 형성하는 총 탄소수가 3 내지 20개, 바람직하게는 3개 내지 10인 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬을 포함함)를 들 수 있는데, 이 환식 탄화수소기는 아릴에 대해 기재한 바와 같이 1개 또는 2개의 방향족 고리에 융합될 수 있고, 그 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐,



<183> 이 포함되며, 이들은 임의로 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미도, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 및(또는) 알킬티오, 및(또는) 임의의 알킬 치환체와 같은 치환체 1개 내지 4개로 치환될 수 있다.

<184>

<185> 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알케닐"는 3개 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 5개 내지 10개의 탄소, 및 1개 또는 2개의 이중 결합을 갖는 환식 탄화수소를 칭한다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로알킬에 대하여 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로헥사디에닐 및 시클로헵타디에닐을 들 수 있다.

<186> 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "알카노일"은 카르보닐기에 연결된 알킬을 칭한다.

<187> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이 용어 "저급 알케닐" 또는 "알케닐"은 본 명세서에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이 보통의 쇠 중에 2개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2개 내지 12개의 탄소, 더 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소를 가진 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 칭하고, 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐, 4,8,12-테트라메카트리에닐 등과 같이 보통의 쇠 중에 1개 내지 6개의 이중 결합을 포함하고, 1개 내지 4개의 치환체, 즉 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 히드록시, 헤테로아릴, 시클로헤테로알킬, 알카노일아미노, 알킬아미도, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 알킬

티오 및(또는) 본 명세서에 개시된 임의의 알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

<188>

달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이 용어 "저급 알킬닐" 또는 "알킬닐"은 보통 쇠 중의 탄소수가 2개 내지 20개, 바람직하게는 2개 내지 12개, 더 바람직하게는 2개 내지 8개이고 하나의 3중 결합을 지닌 직쇄 또는 분지쇄 라디칼, 예를 들면 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐, 4-도데시닐 등을 칭하는데, 이들은 1개 내지 4개의 치환체, 즉 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 헤테로아릴, 시클로헤테로알킬, 히드록시, 알카노일아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 및(또는) 알킬티오, 및(또는) 본 명세서에서 개시된 임의의 알킬 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

<189>

본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴알킬", "아릴알케닐" 및 "아릴알킬닐"은 상기 기재된 바와 같이 아릴 치환체를 지닌 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 칭한다.

<190>

2개의 상이한 탄소 원자 위치에서 다른 기에 결합하기 위한 단일 결합을 가지는, 상기 정의된 바와 같은 알킬기는 "알킬렌"기라 하고, "알킬"에 대하여 상기에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

<191>

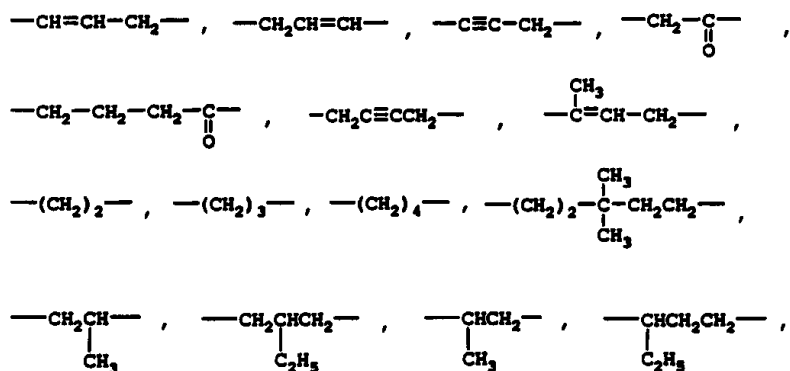
각각, 2개의 상이한 탄소 원자 위치에서 결합을 위한 단일 결합을 가지는, 상기 정의된 바와 같은 알케닐기 및 알킬닐기는 각각 "알케닐렌기" 및 "알킬닐렌기"라 하고, "알케닐" 및 "알킬닐"에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

<192>

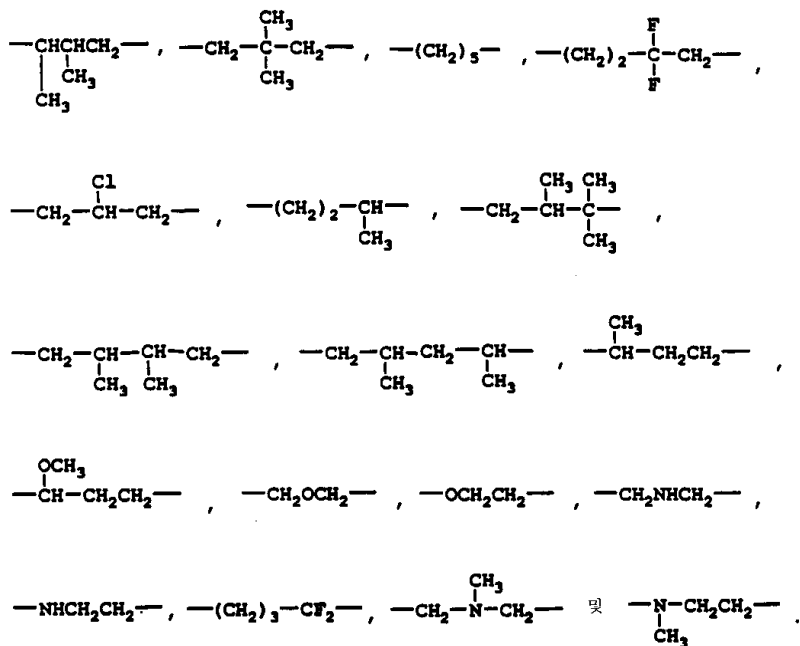
본 명세서에서 정의된 바와 같이, 적절한 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 알킬닐렌기, 또는 $(CH_2)_m$ 또는 $(CH_2)_p$ (여기서, p는 1내지 8, 바람직하게는 1 내지 5이고, 본 명세서에 정의된 바와 같이 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 알킬닐렌기가 포함됨)는 임의로 1개, 2개 또는 3개의 알킬, 알케닐, 할로젠, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아미노, 티오알킬, 케토, C_3-C_6 시클로알킬, 알킬카르보닐아미노 또는 알킬카르보닐옥시를 비롯한 치환체를 포함할 수 있다.

<193>

$(CH_2)_m$ 또는 $(CH_2)_p$, 알킬렌, 알케닐렌 및 알킬닐렌의 예로는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,



<194>



<195>

를 들 수 있다.

<196>

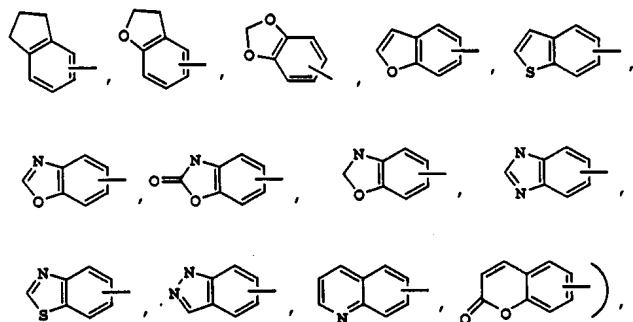
본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 칭하는데, 염소 또는 불소가 바람직하다.

<197>

용어 "금속 이온"은 나트륨, 칼륨 또는 리튬과 같은 알칼리 금속 이온, 및 마그네슘 및 칼슘과 같은 알칼리 토 금속 이온, 뿐만 아니라 아연 및 알루미늄을 칭한다.

<198>

달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴 (aryl 또는 Aryl)"은 고리 부에 6개 내지 10개의 탄소를 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 방향족기(예를 들면, 페닐, 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 비롯한 나프틸)를 칭하고, 탄소환 고리 또는 헤테로환 고리 (예, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리, 예를 들면



에 융합된 1개 내지 3개의 추가 고리를 임의로 포함할 수 있고, 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬닐, 시클로알킬-알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 치환된 아미노(여기서, 아미노는 1개 또는 2개의 치환체를 포함하고, 상기 치환체는 알킬, 아릴 또는 정의부에서 언급된 임의의 다른 아릴 화합물임), 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술피닐아미노 및 아릴술피닐아미노카르보닐 및(또는) 본 명세서에서 개시된 임의의 알킬 치환체로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기를 지닌 이용가능한 탄소 원자를 통해 임의로 치환될 수 있다.

<199>

달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "저급 알콕시", "알콕시", "아릴옥시" 또는 "아르알콕시"는 산소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아

릴기를 포함한다.

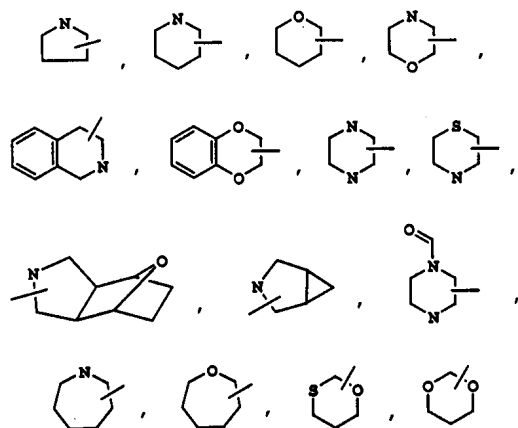
<200> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된 아미노"는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 아미노를 칭하는데, 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 그 예로는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 티오알킬이 있다. 이들 치환체는 카르복실산 및(또는) 상기에 개시된 바와 같은 임의의 알킬 치환체로 추가 치환될 수 있다. 또한, 아미노 치환체는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로, 트리플루오로메틸 또는 히드록시로 임의로 치환되는 1-피롤리딘, 1-피페리딘, 1-아제피닐, 4-모르폴리닐, 4-티아모르폴리닐, 1-피페라지닐, 4-알킬-1-피페라지닐, 4-아릴알킬-1-피페라지닐, 4-디아릴알킬-1-피페라지닐, 1-피롤리딘, 1-피페리딘 또는 1-아제피닐을 형성한다.

<201> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "저급 알킬티오", "알킬티오", "아릴티오" 또는 "아르알킬티오"는 황 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴기를 포함한다.

<202> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "저급 알킬아미노", "알킬아미노", "아릴아미노" 또는 "아릴알킬아미노"는 질소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아릴 또는 아릴알킬기를 포함한다.

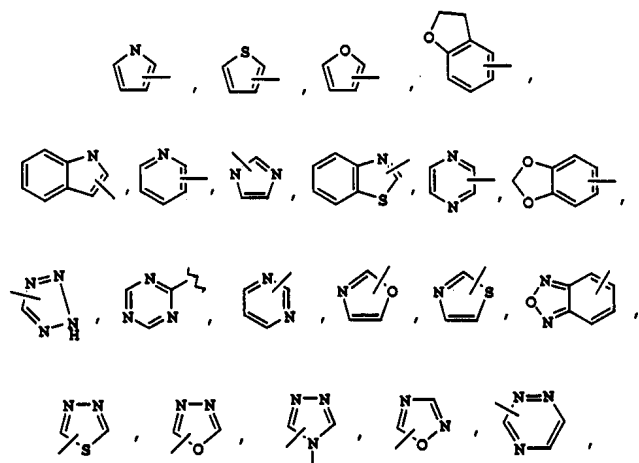
<203> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 본 명세서에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아실"은 카르보닐($\text{C}=\text{O}$) 기에 연결된 유기 라디칼을 칭하는데, 아실기의 예에는 카르보닐에 결합된 임의의 알킬 치환체, 예를 들면, 알카노일, 알케노일, 아로일, 아르알카노일, 헤테로아로일, 시클로알카노일, 시클로헤테로알카노일 등이 포함된다.

<204> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로헤테로알킬"은 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 부분 불포화 고리를 칭하는데, 상기 고리는 1개 내지 2개의 헤테로 원자(예를 들면 질소, 산소 및(또는) 황)를 포함하고, 상기 헤테로 원자는 탄소 원자 또는 헤테로원자, 가능하다면 임의로 연결기 $(\text{CH}_2)_p$ (여기서, p는 1, 2 또는 3임)를 경유하여 연결되며, 이러한 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 부분 불포화 고리의 예로는



<205> 등이 있다. 상기 기는 1 내지 4개의 치환체, 예를 들면 알킬, 할로, 옥소 및(또는) 본 명세서에 개시되는 임의의 알킬 치환체를 포함한다. 또한, 임의의 시클로헤테로알킬 고리는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리에 융합될 수 있다.

<206> 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로 원자(예를 들면, 질소, 산소 또는 황)를 함유한 5원 또는 6원 방향족 고리를 칭하고, 이 고리는 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리(예, 벤조티오펜 또는 인돌릴)에 융합되고, 가능한 N-산화물을 포함한다. 헤테로아릴기는 임의로 1개 내지 4개의 치환체, 예를 들면 상기 개시된 임의의 알킬 치환체를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기의 예에는



<207> 등이 있다.

<208> 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로헥테로알킬알킬"은 C 원자 또는 헤테로원자를 통해 $(CH_2)_p$ 쇠에 연결된, 상기에서 정의된 시클로헥테로알킬기를 칭한다.

<209> 본 명세서에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알케닐"은 상기 정의된 바와 같이, C 원자 또는 헤테로원자를 통해 $-(CH_2)_p-$ 쇠, 알킬렌 또는 알케닐렌에 연결된, 상기 정의된 헤테로아릴기를 칭한다.

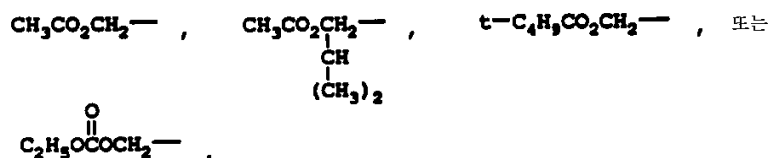
<210> 본 명세서에 사용되는 용어 "5원, 6원 또는 7원 탄소환 또는 헤테로환"은 상기 정의된 시클로알킬 또는 시클로알케닐기, 또는 상기 정의된 헤테로아릴기 또는 시클로헥테로아릴기, 예를 들면 티아디아자올, 테트라졸, 이미다졸 또는 옥사졸을 칭한다.

<211> 본 명세서에 사용되는 용어 "폴리할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 2개 내지 9개, 바람직하게는, 2개 내지 5개의 할로 치환체, 예를 들면 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 "알킬"기를 칭하는데, 예를 들면 CF_3CH_2 , CF_3 또는 $CF_3CF_2CH_2$ 를 들 수 있다.

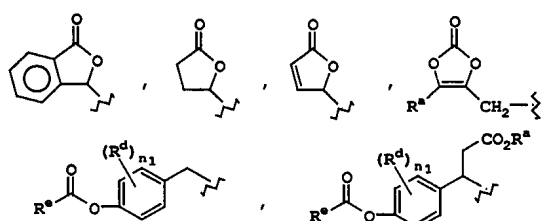
<212> 본 명세서에 사용되는 용어 "폴리할로알킬옥시"는 상기 정의된 바와 같이 2개 내지 9개, 바람직하게는 2개 내지 5개의 할로 치환체, 예를 들면 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 "알콕시" 또는 "알킬옥시"기를 칭하는데, 예를 들면 CF_3CH_2O , CF_3O 또는 $CF_3CF_2CH_2O$ 를 들 수 있다.

<213> 본 명세서에 사용되는 용어 "에스테르 프로드러그"는 아세테이트, 피발레이트, 메틸카르보네이트, 벤조에이트 등을 제조하는 데 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 히드록실을 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환 아실화체와 반응시킴으로서 형성된 에스테르 및 탄산염을 포함한다. 또한, 카르복실산 및 인산 에스테르에 대해 당업계에 공지된 에스테르 프로드러그, 예를 들면 메틸, 에틸, 벤질 에스테르 등이 있다.

<214> 이와 같은 에스테르 프로드러그의 예에는



<215> 이 포함된다.



<216> 적절한 에스테르 프로드러그의 다른 예에는 가 포함되며, 이

때 R^a 는 H, 알킬 (예, 메틸 또는 t-부틸), 아릴알킬 (예, 벤질) 또는 아릴 (예, 페닐)일 수 있고; R^d 는 H, 알킬, 할로젠 또는 알콕시이고, \bar{R} 는 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 알콕실이고, n 은 0, 1 또는 2이다.

- <217> 화학식 I의 화합물이 산성 형태인 상기 에스테르 프로드러그는 알칼리 금속 염(예, 리튬, 나트륨 또는 칼륨), 알칼리 토 금속 염(예, 칼슘 또는 마그네슘), 뿐만 아니라 아연 또는 알루미늄, 및 다른 양이온, 예를 들면 암모늄, 염소, 디에탄올아민, 라이신 (D 또는 L), 에틸렌디아민, t-부틸아민, t-옥틸아민, 트리스-(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS), N-메틸 글루코사민 (NMG), 트리에탄올아민 및 데히드로아비에틸아민과 같은 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다.
- <218> 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물, 순수 또는 실질적인 순수 형태로 고려된다. 본 발명의 화합물은 임의의 하나의 R 치환체를 포함하는 임의의 탄소 원자에서 비대칭 중심을 가질 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 그의 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 제조 공정에 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 출발 물질로서 사용될 수 있다. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 생성물을 제조하는 경우, 이들은 통상적인 방법, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분별 결정화로 분리할 수 있다.
- <219> 원한다면, 화학식 I의 화합물은 동일한 투여 형태 또는 별도의 경구 투여 형태로 경구 투여되거나 또는 주사 투여 될 수 있는 1종 이상의 다른 유형의 항당뇨병제 및(또는) 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.
- <220> 화학식 I의 SGLT2 억제제와 조합하여 임의로 사용될 수 있는 다른 유형의 항당뇨병제는 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 증감제, 바람직하게는 SGLT2 억제제와 상이한 작용의 메커니즘을 가지는 다른 항당뇨병제를 비롯한, 1종, 2종, 3종 또는 그 이상의 항당뇨병제 또는 항과혈당증제일 수 있고, 비구아니드, 술폰일 우레아, 글루코시다제 억제제, 티아졸리딘디온과 같은 PPAR γ 작용제, α 2 억제제, PPAR α/γ 이중(duel) 작용제, 디펩티딜 펩티다제 IV (DP4) 억제제, 및(또는) 메글리티니드, 뿐만 아니라 인슐린 및(또는) 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1)을 들 수 있다.
- <221> 화학식 I의 SGLT2 억제제와 조합하여 임의로 사용할 수 있는 다른 유형의 치료제에는 항비만제, 항고혈압제, 항혈소판제, 항아테롬성경화증제 및(또는) 지질 강하제가 포함된다.
- <222> 또한, 화학식 I의 SGLT2 억제제는 당뇨 합병증 치료제와 조합하여 임의로 사용될 수 있다. 이들 당뇨 합병증 치료제에는 PKC 억제제 및(또는) AGE 억제제가 포함된다.
- <223> 1종, 2종, 3종 또는 그 이상의 항당뇨병제와 조합하여 화학식 I의 화합물을 사용하는 것은 이들 각각의 약제를 단독으로 사용하여 얻을 수 있는 효과보다 더 크고, 이들 약제에 의해 얻어지는 부가 항과혈당증 효과의 합보다 더 큰 것으로 여겨진다.
- <224> 다른 항당뇨병제는 경구용 항과혈당증제, 바람직하게는 비구아니드, 예를 들면 메트포르민 또는 펜포르민, 또는 이들의 염, 바람직하게는 메트포르민 HCl일 수 있다.
- <225> 다른 항당뇨병제가 비구아니드인 경우, 화학식 I의 화합물은 비구아니드에 대하여 약 0.01:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.1:1 내지 약 5:1의 중량비로 사용될 것이다.
- <226> 또한, 다른 항당뇨병제는 바람직하게는 술폰일 우레아, 예를 들면 글리부리드(글리벤클라미드로도 알려짐), 글리메피리드(미국 특허 제4,379,785호에 개시됨), 글리피지드, 글리클라자이드 또는 클로르프로파미드, 다른 공지된 술폰일우레아 또는 다른 항과혈당증제 (β -세포의 ATP 의존 채널에서 작용함)일 수 있고, 글리부리드 및 글리피지드가 바람직하며, 동일 또는 별도 경구 투여형으로 투여 될 수 있다.
- <227> 화학식 I의 화합물은 술폰일 우레아에 대하여 약 0.01:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.2:1 내지 약 10:1의 중량비로 사용될 것이다.
- <228> 또한, 경구용 항당뇨병제는 글루코시다제 억제제, 예를 들면 아카르보제 (미국 특허 제4,904,769호에 개시됨) 또는 미글리톨 (미국 특허 제4,639,436호에 개시됨)일 수 있으며, 동일 또는 별도 경구 투여형으로 투여 될 수 있다.
- <229> 화학식 I의 화합물은 글루코시다제 억제제에 대하여 약 0.01:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.5:1 내지 약 50:1의 중량비로 사용될 것이다.

- <230> 화학식 I의 화합물은 티아졸리딘디온과 같은 PPAR γ 작용제, 경구용 항당뇨병제 또는 다른 인슐린 증감제 (NIDDM 환자에게서 인슐린 민감성 효과를 가짐) 예를 들면 트로글리타존 (워너 램버트(Warner-Lambert)제 레줄린(Rezulin(등록상표)), 미국 특허 제4,572,912호에 개시됨), 로시글리타존 (SKB), 피오글리타존 (Takeda), 미쯔비시(Mitsubishi)제 MCC-555 (미국 특허 제5,594,016호에 개시됨), 글락소-웰컴(Glaxo-Wellcome)제 GL-262570, 앵글리타존 (CP-68722, Pfizer) 또는 다르글리타존 (CP-86325, Pfizer), 이사글리타존 (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), 또는 YM-440 (Yamanouchi), 바람직하게는 로시글리타존 및 피오글리타존과 조합하여 사용될 수 있다.
- <231> 화학식 I의 화합물은 티아졸리딘디온에 대하여 약 0.01:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.2:1 내지 약 10:1의 중량비로 사용될 것이다.
- <232> 경구용 항당뇨병제인 술폰일 우레아 및 티아졸리딘디온은 약 150 mg 미만의 양으로 화학식 I의 화합물과 함께 단일 정제에 혼합될 수 있다.
- <233> 또한, 화학식 I의 화합물은 인슐린과 같은 항과혈당증제, 또는 GLP-1 (1-36) 아미드, GLP-1 (7-36) 아미드, GLP-1 (7-37)과 같은 글루카곤 유사 펩티드-1 (GLP-1) (하베너(Habener)의 미국 특허 제5,614,492호에 개시됨, 개시 내용이 본 명세서에 참고문헌으로 포함됨), 뿐만 아니라 AC2993 (Amylen) 및 LY-315902 (Lilly)와 함께 조합하여 사용될 수 있으며, 주사, 비강내, 또는 경피 또는 구강 장치를 통해 투여될 수 있다.
- <234> 존재한다면, 메트포르민, 술폰일 우레아, 예를 들면 글리부리드, 글리메피리드, 글리피리드, 글리피지드, 클로르프로파미드 및 글리클라지드, 및 글루코시다제 억제제 아카르보제 또는 미글리톨 또는 인슐린 (주사투여용, 또는 펌, 구강 또는 경구 투여용)은 상기 기재된 바와 같은 제제로 의사 탁상용 참고문헌(Physician's Desk Reference;PDR)에 지시된 바와 같은 양 및 투여량으로 사용될 수 있다.
- <235> 존재한다면, 메트포르민 또는 그의 염은 매일 약 500 내지 약 2000 mg의 양으로 사용되며, 단일 투여되거나 또는 매일 1회 내지 4회의 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.
- <236> 존재한다면, 티아졸리딘디온 항당뇨병제는 매일 약 0.01 내지 약 2000 mg 이내의 양으로 사용될 수 있으며, 단일 투여되거나 또는 매일 1회 내지 4회의 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.
- <237> 존재한다면, 인슐린은 의사 탁상용 참고문헌에 지시된 바와 같은 제제, 양 및 투여량으로 사용될 수 있다.
- <238> 존재한다면, GLP-1 펩티드는 경구 구강 제제로 투여되거나, 비강내 투여되거나 또는 본 명세서에 참고문헌으로 인용되는 미국 특허 제5,346,701호 (TheraTech), 동 제5,614,492호 및 동 제5,631,224호에 기재된 바와 같이 비경구 투여 될 수 있다.
- <239> 또한, 다른 항당뇨병제는 PPAR α/γ 이중 작용제, 예를 들면 AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), 뿐만 아니라 무라카미(Murakami)등의 문헌["A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha]에 개시된 것인 PPAR 알파 및 PPAR 감마일 수 있다. 본 명세서에 참고문헌으로 인용되는 문헌 [Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats], [Diabetes 47, 1841-1847 (1998)] 및 미국 가출원 제60/155,400호(1999년 9월 22일 출원, 대리인 서류 LA29)은 상기 문헌에 개시된 투여량을 사용한다. 상기 미국 출원에 바람직한 것으로 지적된 화합물이 바람직하다.
- <240> 다른 항당뇨병제는 예를 들면, 미국 출원 제09/391,053호(1999년 9월 7일 출원) 및 미국 가출원 제60/127,745호 (1999년 4월 5일 출원, 대리인 서류 LA27*)에 개시된, 이 출원에 개시된 바와 같은 투여량으로 사용되는 aP2 억제제일 수 있다. 상기 출원에서 바람직한 것으로 지적된 화합물이 바람직하다.
- <241> 다른 항당뇨병제는 WO 제99/38501호, WO 제99/46272호, WO 제99/67279호(프로바이오드러그(PROBIODRUG)), WO 제99/67278호(프로바이오드러그) 및 WO 제99/61431호(프로바이오드러그)에 개시된 바와 같은 DP4 억제제, 후그레스(Hughes)등의 문헌[Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999]에 개시된 바와 같은 NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘],(Novartis) (바람직함), TSL-225 (트리프트필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 (야마다(Yamada)등의 문헌[Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540]에 개시됨), 아쉬워트(Ashworth)등의 문헌[Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996)]에 개시된 바와 같은 2-시아노피롤리디드 및 4-시아노피롤리디드 일 수 있으며, 상기 참고문헌에 개시된 바와 같은 투여량으로 사용될 수 있다.
- <242> 본 발명의 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 메글리티니드는 레파글리니드, 나테글리니드

(Novartis) 또는 KAD1229 (PF/Kissei)일 수 있으며, 레파글리니드가 바람직하다.

<243> 화학식 I의 SGLT2 억제제는 메글리티니드, PPAR γ 작용제, PPAR α/γ 이중 작용제, aP2 억제제 또는 DP4 억제제에 대하여 약 0.01:1 내지 약 100:1, 바람직하게는 약 0.2:1 내지 약 10:1의 중량비로 사용될 것이다.

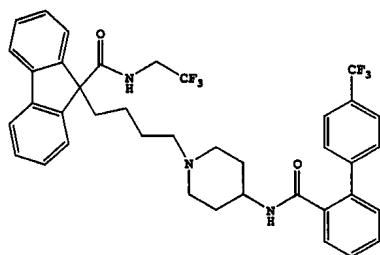
<244> 본 발명의 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 고지방혈증제 또는 지질 강하제에는 1종, 2종, 3종 또는 그 이상의 MTP 억제제, HMG CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성효소 억제제, 프브르산 유도체, ACAT 억제제, 리폭시게나제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 회장 Na⁺/담즙산 공수송체 억제제, LDL 수용체 활성의 증진조절제(upregulator), 담즙산 격리제 및(또는) 니코틴산, 및 그의 유도체가 포함될 수 있다.

<245> 본 명세서에 사용되는 MTP 억제제에는 미국 특허 제5,595,872호, 동 제5,739,135호, 동 제5,712,279호, 동 제5,760,246호, 동 제5,827,875호 및 동 제5,885,983호, 및 미국 출원 제09/175,180호(1998년 10월 20일 출원, 현재 미국 특허 제5,962,440호로 허여됨)에서 개시된 MTP 억제제가 포함된다. 상기 각각의 특허 및 출원에 개시된 바람직한 각각의 MTP 억제제가 바람직하다.

<246> 상기 미국 특허 및 출원의 모든 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 인용된다.

<247> 본 발명에 따라 사용되는, 가장 바람직한 MTP 억제제에는 미국 특허 제5,739,135호, 동 제5,712,279호 및 동 제5,760,246호에 제시된, 바람직한 MTP 억제제가 포함된다.

<248> 가장 바람직한 MTP 억제제는 하기 화학식의 9-[4-[4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조일]아미노]-1-피페리딘닐]부틸]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-9H-플루오렌-9-카르복사미드이다.



<249>

<250> 고지방혈증제에는, 메바스타틴 및 이와 관련된 화합물 (미국 특허 제3,983,140호에 개시됨), 로바스타틴(메비놀린) 및 이와 관련된 화합물 (미국 특허 제4,231,938호에 개시됨), 파라바스타틴 및 이와 관련된 화합물 (미국 특허 제4,346,227호에 개시됨), 및 심바스타틴 및 이와 관련된 화합물 (미국 특허 제4,448,784호 및 동 제4,450,171호에 개시됨)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는 HMG CoA 환원효소 억제제일 수 있다. 본 명세서에 사용될 수 있는 다른 HMG CoA 환원효소 억제제에는 플루바스타틴(미국 특허 제5,354,772호에 개시됨), 세리바스타틴(미국 특허 제5,006,530호 및 동 제5,177,080호에 개시됨), 아토르바스타틴(미국 특허 제4,681,893호, 동 제5,273,995호, 동 제5,385,929호 및 동 제5,686,104호에 개시됨), 아타바스타틴 (닛산/산쿄(Nissan/Sankyo)제 니스바스타틴 (NK104), 미국 특허 제5,011,930호에 개시됨), 쉬오노기-아스트라/제네카(Shionogi-Astra/Zeneca) 비사스타틴 (ZD-4522) (미국 특허 제5,260,440호에 개시됨), 및 스타틴 관련 화합물 (미국 특허 제5,753,675호에 개시됨), 메발로놀락톤 유도체의 피라졸 동족체 (미국 특허 제4,613,610호에 개시됨), 메발로놀락톤 유도체의 인덴 동족체(PCT 출원 WO 제86/03488호에 개시됨), 6-[2-(치환-피롤-1-일)-알킬]피란-2-온 및 그의 유도체(미국 특허 제4,647,576호에 개시됨), 세아를(Searle)제 SC-45355 (3-치환 펜타네디오산 유도체) 디클로로아세테이트, 메발로놀락톤의 이미다졸 동족체(PCT 출원 WO 제86/07054호에 개시됨), 3-카르복시-2-히드록시-프로판-포스포산 유도체(프랑스 특허 제2,596,393호에 개시됨), 2,3-이치환 피롤, 푸란 및 티오펜 유도체(유럽 특허 출원 제0221025호에 개시됨), 메발로놀락톤의 나프틸 동족체 (미국 특허 제4,686,237호에 개시됨), 옥타히드로나프탈렌(미국 특허 제4,499,289호에 개시됨), 메비놀린의 케토 동족체 (로바스타틴) (유럽 특허 출원 제0,142,146 A2호에 개시됨), 및 퀴놀린 및 피리딘 유도체 (미국 특허 제5,506,219호 및 동 제5,691,322호에 개시됨)이 포함되며, 이로써 제한되지는 않는다.

<251> 또한, 본 명세서에 사용하기에 적절한 HMG CoA 환원효소의 억제에 유용한 포스핀산 화합물은 GB 제2205837호에 개시되고 있다.

<252> 본 명세서에 사용하기에 적절한 스쿠알렌 합성효소 억제제에는 α -포스포노-술포네이트(미국 특허 제5,712,396호에 개시됨), 빌러(Biller)등의 문헌[J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871]에 개시된 것과, 이소프레노이드 (포스포닐-메틸) 포스포네이트를 포함하며, 뿐만 아니라 다른 공지된 스쿠알렌 합성효소

억제제, 예를 들면 미국 특허 제4,871,721호 및 동 제4,924,024호, 및 빌러(Biller, S.A.), 네우엔쉬완더(Neuenschwander, K.), 폰피폼(Ponpipom, M.M.), 및 포울터(Poulter, C.D.)의 문헌[Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)]에 개시된 것이 포함되지만, 이로써 제한되지는 않는다.

<253> 또한, 본 명세서에 사용하기에 적절한 다른 스쿠알렌 합성효소 억제제에는 테르페노이드 피로포스페이트(피. 오르티즈 데 몬텔라노(P. Ortiz de Montellano)등의 문헌(J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249)에 개시됨), 파르네실 디포스페이트 동족체 A 및 프리스쿠알렌 피로포스페이트(PSQ-PP) 동족체(코레이 및 볼란테(Corey and Volante)의 문헌(J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293에 개시됨), 포스피닐포스포네이트(맥클라드(McClard, R.W.)등의 문헌(J.A.C.S., 1987, 109, 5544)에 보고됨) 및 시클로프로판(카프슨(Capson, T.L.)의 문헌(PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary)에 보고됨)이 포함된다.

<254> 본 명세서에 사용하기에 적절한 다른 고지방혈증제는 페노피브레이트, 겐피프로질, 클로피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트 등과 같은 피브르산 유도체, 및 프로부콜 및 그와 관련된 화합물(미국 특허 제3,674,836호에 개시됨)(프로부콜 및 겐피프로질이 바람직함), 콜레스티르아민과 같은 담즙산 격리제, 콜레스티폴 및 DEAE-세파덱스(Spadex)(세콜렉스(Sechalex(등록상표))), 폴리섹시데(Policexide(등록상표))), 뿐만 아니라 리포스타빌(론-포울렌크(Rhone-Poulenc)), 에이사이(Eisai) E-5050(N-치환 에탄올아민 유도체), 이마닉실(HOE-402), 테트라히드로리프스타틴(THL), 이스티그마스타닐포스포릴콜린(SPC, 로체(Roche)), 아미노시클로렉스트린(Tanabe Seiyoku), 아지노모토(Ajinomoto) AJ-814(아줄렌 유도체), 쉐린아미드(Sumitomo), 산도즈(Sandoz) 58-035, 아메리칸 시아나미드(American Cyanamid) CL-277,082 및 CL-283,546(이치환 우레아 유도체), 니코틴산, 아시피록스, 아시프란, 네오마이신, p-아미노살리실산, 아스피린, 폴리(디알릴메틸아민) 유도체(미국 특허 제4,759,923호에 개시됨), 4기로 된 아민 폴리(디알릴디메틸암모늄 클로라이드) 및 이오넨(미국 특허 제4,027,009호에 개시됨), 및 다른 공지된 혈청 콜레스테롤 강하제가 포함되지만, 이로써 제한되지는 않는다.

<255> 다른 고지방혈증제에는 예를 들면, 문헌 [Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe)]; ["The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi 등, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85]; ["The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30]; ["RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., 등, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50]; ["ACAT inhibitor: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause 등, Editor (s): Ruffolo, Robert R., Jr.]; [Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.]; ["ACAT inhibitor: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic 등, Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204-25]; ["inhibitor of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase(ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout 등, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, 또는 TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd))]에 개시된 바와 같은 ACAT 억제제일 수 있다.

<256> 고지방혈증제는 LD2 수용체 활성의 증진조절제, 예를 들면 MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 및 LY295427 (Eli Lilly)일 수 있다.

<257> 고지방혈증제는 콜레스테롤 흡수 억제제, 바람직하게는 셰링-플라우(Schering-Plough)제 SCH48461, 뿐만 아니라 문헌 [Atherosclerosis 115, 45-63 (1995)] 및 문헌(J. Med. Chem. 41, 973 (1998)]에 개시된 것들 일 수 있다.

<258> 고지방혈증제는 예를 들면 문헌 [Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)]에 개시된 바와 같은 회장 Na⁺/담즙산 공수송체 억제제일 수 있다.

<259> 바람직한 고지방혈증제에는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타

틴, 아타바스타틴 및 ZD-4522이 있다.

- <260> 상기 언급한 미국 특허의 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 인용된다. 양과 투여량은 의사 탁상용 참고문헌 및 (또는) 상기 제시한 특허에 지시된 바와 같이 사용될 것이다.
- <261> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 고지방혈증제(존재한다면)에 대하여 약 500:1 내지 약 1:500, 바람직하게는 약 100:1 내지 약 1:100의 중량비로 사용될 것이다.
- <262> 투여량은 환자의 연령, 체중 및 신체 상태, 뿐만 아니라 투여 경로, 투여 형태, 및 섭생 및 원하는 결과에 따라 조심스럽게 조정되어야 한다.
- <263> 고지방혈증제에 대한 투여량과 제형은 상기 여러 특허 및 출원에서 개시된 바와 같을 것이다.
- <264> 응용될 경우, 사용될 다른 고지방혈증제에 대한 투여량 및 제형은 의사 탁상용 참고문헌의 최신판에 제시된 바와 같을 것이다.
- <265> 경구 투여의 경우, 만족스런 결과는 MTP 억제제를 약 0.01 내지 약 500 mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100 mg/kg의 양으로 매일 1회 내지 4회에 걸쳐 사용하여 얻을 수 있다.
- <266> 바람직한 경구 투여 형태, 예를 들면 정제 또는 캡슐제는 매일 1회 내지 4회에 걸쳐 약 1 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 2 내지 약 400 mg, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 250 mg의 양의 MTP 억제제를 함유할 것이다.
- <267> 경구 투여의 경우, 만족스런 결과는 HMG CoA 환원효소 억제제, 예를 들면, 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴 또는 세리바스타틴을 의사 탁상용 참고문헌에 지시된 투여량, 예를 들면 약 1 내지 2000 mg, 바람직하게는 약 4 내지 약 200 mg의 양으로 사용하여 얻을 수 있다.
- <268> 스쿠알렌 합성효소 억제제는 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 약 25 mg 내지 약 200 mg 범위의 투여량으로 사용될 것이다.
- <269> 바람직한 경구 투여 형태, 예를 들면 정제 또는 캡슐제는 HMG CoA 환원효소 억제제를 약 0.1 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 5 내지 약 80 mg, 더 바람직하게는 약 10 내지 약 40 mg의 양으로 함유할 것이다.
- <270> 바람직한 경구 투여 형태, 예를 들면 정제 또는 캡슐제는 스쿠알렌 합성효소 억제제를 약 10 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 25 내지 약 200 mg의 양으로 함유할 것이다.
- <271> 또한, 다른 고지방혈증제는 벤즈이미다졸 유도체와 같은 15-리폭시게나제 (15-LO) 억제제 (WO 제97/12615호에 개시됨), 15-LO 억제제 (WO 제97/12613호에 개시됨), 이소티아졸론(WO 제96/38144호에 개시됨), 및 15-LO 억제제 (센도브리(Sendobry)등의 문헌 ["Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206] 및 코르니셀리(Cornicelli)등의 문헌 ["15-lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20]에 개시됨)을 비롯한 리폭시게나제 억제제일 수 있다.
- <272> 화학식 I의 화합물 및 고지방혈증제는 함께 동일한 경구 투여 형태 또는 동시에 섭취되는 개별적인 경구 투여 형태로 사용될 수 있다.
- <273> 상기에 기재한 조성물은 단일 투여 또는 매일 1회 내지 4회의 분할된 투여로 상기 기재된 바와 같은 투여량으로 투여될 수 있다. 환자에게는, 낮은 투여 배합량에서 시작하여 점진적으로 높은 투여 배합량으로 처방하는 것이 타당할 것이다.
- <274> 바람직한 고지방혈증제로는 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴 또는 세리바스타틴이 있다.
- <275> 화학식 I의 SGLT2 억제제와 함께 임의로 사용될 수 있는 치료제의 다른 유형이 1종, 2종, 3종 또는 그 이상의 항비만제이며, 이 항비만제에는 베타 3 아드레날린성 작용제, 리파제 억제제, 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제, 티로이드 수용체 베타 약물 및(또는) 식욕 감퇴제가 포함될 수 있다.
- <276> 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 베타 3 아드레날린성 작용제는 AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), 또는 CP331648 (Pfizer), 또는 다른 공지된 베타 3 작용제(미국 특허 제 5,541,204호, 동 제 5,770,615호, 동 제5,491,134호, 동 제5,776,983호 및 동 제5,488,064호에 개시됨)일

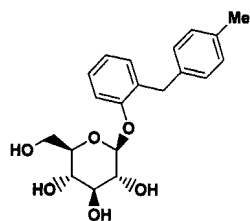
수 있으며, AJ9677, L750, 355 및 CP331648이 바람직하다.

- <277> 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 리파제 억제제는 오를리스타트 또는 ATL-962 (Alizyme)일 수 있으며, 오를리스타트가 바람직하다.
- <278> 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제는 시부트라민, 토피라메이트 (Johnson & Johnson) 또는 악소킨 (Regeneron)일 수 있으며, 시부트라민 및 토피라메이트가 바람직하다.
- <279> 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 티로이드 수용체 베타 화합물은 티로이드 수용체 리간드 (WO 제97/21993호 (U. Cal SF), WO 제99/00353호 (카로바이오(KaroBio)) 및 GB 제98/284425호 (KaroBio)일 수 있으며, 카로바이오 출원의 화합물이 바람직하다.
- <280> 화학식 I의 화합물과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 식욕 감퇴제는 텍삼페타민, 펜테르민, 페닐프로판올아민 또는 마진돌일 수 있으며, 텍삼페타민이 바람직하다.
- <281> 상기 기재한 다양한 항비만제는 당업계 또는 PDR에 일반적으로 공지된 바와 같은 투여량 및 섭생으로 화학식 I의 화합물과 동일한 투여 형태 또는 상이한 투여 형태로 사용될 수 있다.
- <282> 당뇨병 및 관련 질환의 치료를 위해 본 발명의 방법의 수행시에는, 화학식 I의 화합물을 다른 항당뇨병제 및(또는) 다른 항고지혈증제, 및(또는) 다른 유형의 치료제의 존재 또는 부재하에 제약상 비히클 또는 희석제와 함께 함유하는 제약 조성물을 사용할 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 고상 또는 액상의 비히클 또는 희석제, 및 원하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약상 첨가제, 예를 들면 제약상 허용되는 담체, 부형제, 결합제 등을 사용하여 제제화될 수 있다. 화합물은 인간, 원숭이, 개 등을 포함하는 포유류에 경구 경로로, 예를 들면 정제, 캡슐제, 비드(bead), 과립제 또는 산제 형태로 투여될 수 있거나, 주사용 제제 형태로 비경구 투여될 수 있거나, 또는 비강내 또는 경피 패치로 투여될 수 있다. 전형적인 고상 제제는 화학식 I의 화합물 약 10 내지 약 500 mg을 함유할 것이다. 성인에 대한 투여량은 바람직하게는 매일 10 내지 2,000 mg이며, 단일 투여 또는 매일 1 내지 4회로 분할된 투여 형태로 투여될 수 있다.
- <283> 전형적인 주사용 제제는 화학식 I의 화합물 250 mg을 바이알 내에 무균식으로 담고, 무균 동결건조시키고, 봉해서 제조한다. 사용하기 위해선, 바이알의 내용물을 생리 식염수 2 mL와 혼합하여 주사용 제제를 제조한다.
- <284> 본 발명의 화합물의 SGLT2 억제제 활성은 하기에 개시된 평가 시스템을 사용하여 측정할 수 있다.
- <285> SGLT2 활성의 평가
- <286> 인간 SGLT2 (GenBank #M95549)에 대한 mRNA 서열을 인간 신장 mRNA로부터 역전사 및 증폭을 통해 표준 분자생물학 기술을 사용하여 클로닝하였다. cDNA 서열을 CHO 세포에 안정적으로 형질도입시키고, 클론을 사실상 리안(Ryan)등의 문헌(1994)에 기재된 바와 같이 SGLT2 활성을 평가하였다. 클론으로 선택된 세포주의 SGLT2 활성 억제의 평가를 사실상 리안의 문헌에 기재된 바와 같이 아래와 같이 조절하면서 수행하였다. 세포를 2 내지 4 일 동안 96-웰 플레이트에서 F-12 영양 혼합물 (Ham's F12), 10% 소 태아 혈청, 300 $\mu\text{g/mL}$ 제네티신 (Geneticin) 및 페니실린-스트렙토마이신 중에 1웰 당 75,000 또는 30,000 세포로 배양하였다. 합류 (confluence)에서, 세포를 HEPES/Tris(pH 7.4) 10 mM, N-메틸-D-글루카민 137 mM, KCl 5.4 mM, CaCl_2 2.8 mM, MgSO_4 1.2 mM로 2회 세척하였다. 이어서, 세포를 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5 시간 동안 [^{14}C] AMG 10 μM , 및 HEPES/Tris(pH 7.4) 10 mM중의 10 μM 억제제 (최종 DMSO 농도는 0.5%임), NaCl 137 mM, KCl 5.4 mM, CaCl_2 2.8 mM, MgSO_4 1.2 mM로 인큐베이션시켰다. 평가물을 연도로 취하여 빙냉된 1xPBS(0.5 mM 플로리진을 함유함)로 급냉시키고, 이어서 세포를 0.1% NaOH로 용해시켰다. 마이크로스킨트(MicroScint) 섬광액을 첨가한 후, 세포를 1 시간 동안 진탕시키고, 이어서 [^{14}C] AMG를 탑카운트(TopCount) 섬광계수기로 측정하였다. 대조군을 NaCl의 존재 또는 부재하에 수행하였다. EC_{50} 값을 결정하기 위해, 10배 농축 억제제를 적절한 반응 범위 내에서 2 로그 간격에 걸쳐 사용하고, 3개의 플레이트로 평균을 내었다.
- <287> 리안(Ryan MJ), 존슨(Johnson G), 키르크(Kirk J), 푸에르스텐베르그(Fuerstenberg SM), 자거(Zager RA) 및 토로크-스토르브(Torok-Storb B)의 문헌 [1994. HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney. Kidney International 45: 48-57].
- <288> 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타낸다. 모든 온도는 달리 지시되지 않는 경우 섭씨 온도로

나타낸다.

실시예

실시예 1

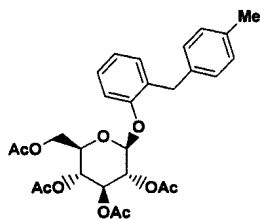


A. 4-메틸-2'-히드록시벤즈히드롤

Ar 하에 THF 100 ml를 담은 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 시판 1 M 브롬화 p-메틸페닐망간/Et₂O (100 ml, 100 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 살리실알데히드 (4.9 g, 40.3 mmol)를 2 시간에 걸쳐 균등하게 4 등분하여 적가하였다. 20 분 후에, HPLC 분석이 알데히드가 소모되었음을 나타내면, 포화 NH₄Cl/H₂O 26 ml를 적가하여 반응물을 급랭시킴으로써 백색 페이스트를 제조하였다. 이 현탁액에 PhMe 200 ml 및 충분한 H₂O를 첨가하여 교반하였다. 유기층을 기울여 따라낸 후, 백색 페이스트를 THF/PhMe(1:1)로 2회 연화시켰다. 기울여 따라낸 후에, 합쳐진 유기층을 회전식 증발기를 사용하여 농축하여 조질 4-메틸-2'-히드록시벤즈히드롤 9.7 g을 수득하였다.

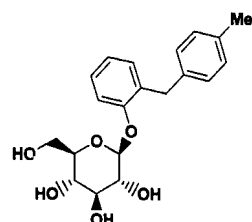
B. 2-(4'-메틸벤질)페놀

MeOH 175 ml 중의 조질 파트 A 4-메틸-2'-히드록시벤즈히드롤 (9.7 g, 40 mmol 미만 함유)의 용액에 10% Pd/C 0.59 g 및 TFA 1.75 ml를 첨가하였다. 상기 현탁액을 H₂ 1 기압 하에 40 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 농축하여 조질 2-(4'-메틸벤질)페놀 8.6을 오일로서 수득하였다.



C.

CH₂Cl₂ 270 ml 중의 파트 B 2-(p-메틸벤질)페놀 (8.6 g, 37 mmol 미만 함유), 2,6-디-t-부틸-4-메틸피리딘 (10.6 g, 52 mmol), 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실 (17.5 g, 43 mmol)의 혼합물을 균질해질 때까지 교반하고, 0 °C로 냉각시켰다. AgOTf (12.2 g, 47 mmol)를 냉각 용액에 첨가한 후, 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 추가로 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실 (7.6 g, 18 mmol) 및 AgOTf (6.5 g, 25 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 희석하기 위해 교반을 유지하면서 CH₂Cl₂가 추가로 100 ml가 요구되었다. 30 분 후에, 현탁액을 실리카 겔 칼럼 상에 직접 부가하고, 초기에 25% EtOAc/헥산으로 용리시켰다. 원치않는 작은 α아노머 생성물이 최초 용리되고, 이어서 목적하는 표제의 β-O-글루코시드 테트라아세테이트가 25 내지 35% EtOAc/헥산으로부터 증가되는 용리액으로서 용리되었다. 농축 후에, 최소의 EtOAc 중에 용해시킨 조생성물에 헥산을 첨가하여 결정화를 유도하였다. 목적하는 표제의 순수한 베타 이성질체 총 8.25 g과 불순한 물질 약 3 g을 수득하였다.



D.

<298> CH₂Cl₂ 35 ml 중의 파트 C 화합물 (8.25 g, 15 mmol)의 용액에 MeOH (200 ml)을 첨가하고, 이어서 H₂O중의 1 N NaOH 0.7 ml를 첨가하였다. 2 시간 후에, HPLC로 반응이 완료되었음이 결정되었을 때, 회전식 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 제거하였다. H₂O/CH₂Cl₂/MeOH (1:10:10) (42 ml)의 혼합물에 용해시킨 잔사를 CH₂Cl₂ (400 ml)로 희석하고, 이어서 실리카 겔 칼럼 상에 부가하였다. 5 내지 7% MeOH/CH₂Cl₂로 용리시키고, 휘발성 물질을 제거한 후, 목적하는 생성물 (5.68 g)을 백색 고상물로서 분리하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.08 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 4.93 (d, 1H, 불명료함), 4.04 (d, 1H, J=14 Hz), 3.95 (d, 1H, J=14 Hz), 3.88 (d, 1H, J=12 Hz), 3.68 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

<299>

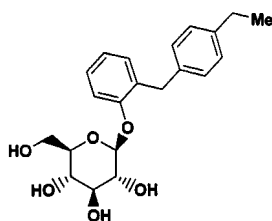
<300> HPLC 체류 시간 : 6.88 분, 조르박스(Zorbax) C-18 4.6 x 75 mm, 2.5 ml/분, 220 nm에서 검출, 0 내지 100% B의 8 분 구배, 100% B에서 3 분 유지. 용매 A : 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄. 용매 B : 90% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

<301>

C₂₀H₂₄O₆ LC-MS에 대한 분석 이론치; (M+Na) 383

<302>

실시예 2



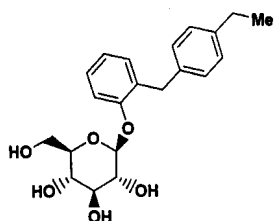
<303>

<304>

A. 2-(4'-에틸벤질)페놀

<305>

Ar 하에 NaH/광유 (144 mg, 3.6 mmol)의 60% 분산물을 PhMe (15 ml)중의 페놀 (284 mg, 3 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 10 분 후에, PhMe (2 ml)중의 p-에틸벤질 클로라이드 (1.23 g, 5.3 mmol)를 첨가하고, 80 °C에서 6 시간 동안 반응물을 가열하였다. 냉각시킨 후에, 회전식 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 MeOH 15 ml에 용해시켰다. MeOH 용액을 헥산으로 4회 추출하고, 농축하였다. 생성된 잔사를 EtOAc/H₂O (100 ml) (1:1)중에 용해시키고, pH를 5로 조정하고, 2개의 상을 분리하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, EtOAc를 제거시킨 후에, 조질 표제의 2-(4'-에틸벤질)페놀 390 mg을 수득하였다. 예비 HPLC로 청결한 2-(4'-에틸벤질)페놀 275 mg을 수득하였다.



<306>

B.

<307>

루티딘 4 ml중의 2-(4'-에틸벤질)페놀 (212 mg, 1 mmol), 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실 (822 mg, 2 mmol) 및 Ag₂O (232 mg, 2 mmol)의 현탁액을 20 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. HPLC로 전환이 80% 완료되었음을 측정 한 후에, 추가로 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실 (411 mg, 1 mmol) 및 Ag₂O (116 mg, 1 mmol)를 첨가하고, 24 시간 동안 계속 반응시켰다. 그 후에, H₂O (5 ml) 및 1N 수성 NaOH (2 ml)를 첨가하고, 현탁액을 16 시간 동안 교반하였다. 반응물 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. EtOAc 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔사를 예비 HPLC로 정제하여 최종 생성물 8.7 mg을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (m, 4H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 4.91 (d, 1H, 불명료함), 4.08 (d, 1H, $J=14$ Hz), 3.95 (d, 1H, $J=14$ Hz), 3.88 (d, 1H, $J=12$ Hz), 3.68 (dd, 1H, $J=12$, 3 Hz), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.57 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 1.18 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

<308>

<309>

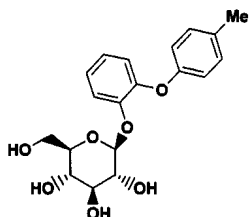
HPLC 체류 시간 : 7.32 분, 조르박스 C-18 4.6 x 75 mm, 2.5 ml/분, 220 nm에서 검출, 0 내지 100% B의 8 분 구배, 100% B에서 3 분 유지. 용매 A : 10% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 . 용매 B : 90% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 .

<310>

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ LC-MS에 대한 분석 이론치; (M+Na) 397

<311>

실시예 3



<312>

<313>

A. 2-벤질옥시-4'-메틸디페닐 에테르

<314>

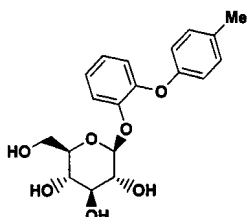
CH_2Cl_2 (8 ml)중의 2-벤질옥시페놀 (5 g, 2.49 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (452 mg, 2.49 mmol), p-메틸페닐보론산 (339 mg, 2.49 mmol) 및 활성화 4 Å 분자 체 (10 g)의 혼합물을 수 분 동안 교반하고, Et_3N (1.26g, 12.5 mmol)을 첨가하고, 이어서 피리딘 (0.99 g, 12.5 mmol)을 첨가하였다. 20 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, CH_2Cl_2 로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 4% EtOAc/헥산을 사용하며 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 목적하는 표제의 2-벤질옥시-4'-메틸디페닐 에테르 280 mg (39%)을 용리시켰다.

<315>

B. 2-히드록시-4'-메틸디페닐 에테르

<316>

Pd/C (30 mg)상의 MeOH (50 ml)중의 파트 A 화합물 (280 mg, 0.96 mmol)의 용액을 H_2 1 기압하에서 밤새 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 이어서 MeOH 및 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 용매를 제거하여 표제의 2-히드록시-4'-메틸디페닐 에테르 190 mg을 수득하였다.



<317>

C.

<318>

루티딘 1.0 ml 중의 파트 B 화합물 (94 mg, 0.47 mmol), 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-브롬화글루코피라노실 (185 mg, 0.45 mmol) 및 Ag_2O (62 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 현탁액을 65 $^\circ\text{C}$ 에서 19 시간 동안 교반하였다. HPLC 분석으로 반응이 50% 완료되었음을 확인한 후에, 추가로 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-브롬화글루코피라노실 (185 mg, 0.45 mmol) 및 Ag_2O (62 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 추가로 3 시간 동안 계속 반응시켰다. 냉각시킨 후에, 1 N HCl (25 ml)을 첨가하고, EtOAc로 3회 추출하였다 (총 부피 75 ml). 합쳐진 유기 추출물을 H_2O , 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 진공하에 용매를 제거한 후에, 조생성물 50 mg을 수득하였다. 정제 없이, 이 재료를 LiOH (4.7 mg, 0.17 mmol)을 함유한 H_2O /THF/MeOH (1 ml) (1:2:3)중에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔사를 예비 HPLC로 정제하였다. YMC S5 C18 역상 칼럼로부터 10 분 구배 용리 (30% 내지 90% MeOH/ H_2O)하여 최종 O-글루코시드 26 mg을 용리시키고, 동결건조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.29 (s, 3 H), 3.34-3.42 (m, 4 H), 3.67 (dd, 1H, J = 4.8, 11.3 Hz), 3.85 (dd, 1H, J = 2.2, 11.9 Hz), 4.95 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.82-7.29 (m, 8 H).

<319>

<320>

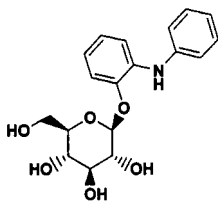
HPLC 체류 시간 : 6.47 분, 순도 93%, 조르박스 C-18 4.6 x 75 mm, 2.5 ml/분, 220 nm에서 검출, 0 내지 100% B의 8 분 구배, 100% B의 3 분 유지. 용매 A : 10% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 . 용매 B : 90% MeOH/ H_2O + 0.2% H_3PO_4 .

<321>

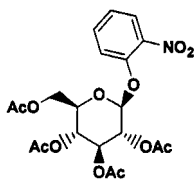
$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 에 대한 분석 이론치; 저해상도 MS $[\text{M}+\text{Na}] = 385$, $[\text{M}+\text{NH}_4] = 380$, $[\text{2M}+\text{NH}_4] = 742$, $[\text{M}-\text{H}] = 361$, $[\text{2M}-\text{H}] = 723$.

<322>

실시예 4



<323>

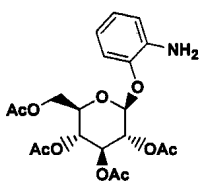


<324>

A.

<325>

루티딘 20 ml중의 2-니트로페놀 (1.67 g, 12 mmol), 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-브롬화글루코피라노실 (4.5 g, 10.9 mmol) 및 Ag_2O (1.6 g, 7.1 mmol)의 현탁액을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 250 ml로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트를 추가의 CH_2Cl_2 로 세척한 후에, 합쳐진 유기 분획을 농축하여 황색 잔사를 수득하였다. MeOH로 연화하여 대부분의 불순물을 용해시킴으로써 목적하는 표제의 2-니트로페닐-O-글루코시드 4.15를 수득하였다.

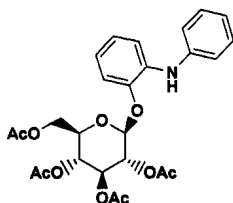


<326>

B.

<327>

10% Pd/C 0.2 g을 함유한 THF/DCE/MeOH(2:2:3) 35 ml에 부분적으로 용해시킨 조질 파트 A 화합물 (2g)을 H_2 1 기압하에 16 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 MeOH로 세척하는 것을 포함하며, 여액을 농축하여 표제의 o-아닐리노-O-글루코시드 1.8을 수득하였다.



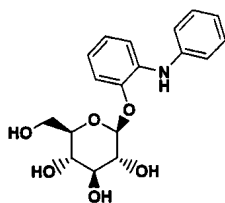
<328>

C.

<329>

파트 B 화합물 (100 mg, 0.23 mmol), Pd (OAc) $_2$ (2.5 mg, 0.01 mmol), BINAP (0.8 mg, 0.0014 mmol) 및 페닐 트리플레이트 (51 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 Et_3N 1 방울을 함유한 PhMe (1 ml)중에서 5 분 동안 교반하고,

Cs₂CO₃ (103 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 102 °C로 가열함과 동시에, 담황색 용액은 적색 용액이 되었다. 15 시간 후에, HPLC는 신규 피크와 잔여 피크를 나타냈다. 다른 반응 성분을 첨가하여 전환을 시도한 것은 성공하지 못 하였다. 반응물을 20 °C로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 EtOAc/헥산(3:7)을 사용하며 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 목적하는 표제의 생성물 10 mg을 용리하였다.



D.

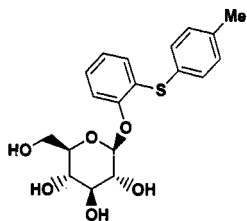
파트 C 테트라 아세테이트 (10 mg, 0.019 mmol)를 LiOH (1 mg, 0.023 mmol)를 함유한 H₂O/THF/MeOH (0.6 ml)중에 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 1 N HCl로 중성화시킨 후에 제거하였다. 잔사를 10 분 구배 용리 (30% 내지 90% MeOH/H₂O)하며 YMC S5 C18 역상 칼럼 상에서 예비 HPLC하여 정제함으로써, 최종 글루코시드 3 mg을 수득하고, 동결건조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.37-3.52 (m, 4 H), 3.72 (dd, 1 H, J = 5 Hz), 3.89 (dd, 1H, J = 2 Hz), 4.74 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6.77-7.28 (m, 9 H).

HPLC 체류 시간 : 6.2 분, 순도 100%, 조르박스 C-18 4.6 x 75 mm, 2.5 ml/분, 220 nm에서 검출, 0 내지 100% B의 8 분 구배, 100% B에서 3 분 유지. 용매 A : 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄. 용매 B : 90% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

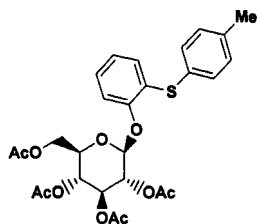
C₁₈H₂₁NO₆에 대한 분석 이론치; 저해상도 MS [M+H] = 348

실시예 5



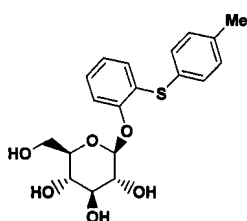
A. 2-히드록시-4'-디페닐 술피드

60% NaH/광유 (260 mg, 6.5 mmol)를 펜탄으로 2회 세척하고, 0 °C에서 Ar하에 THF (10 ml)중에 교반하면서 현탁하며, 순수한 o-브로모페놀 (500 μl, 746 mg, 4.3 mmol)을 첨가하였다. 20 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 1.28 M t-BuLi/헥산 (3.7 ml, 4.7 mmol)을 첨가하였다. 10 분 후에, p-톨릴 디술피드 (1.06 g, 4.3 mmol)의 THF 용액 3 ml를 첨가하였다. 반응물을 10 분 동안 교반하고, 0 °C로 가온하고, 이 온도에서 1 시간 동안 유지하였다. 포화 수성 NH₄Cl 2 ml를 첨가하여 반응물을 급랭시키고, EtOAc 150 ml로 희석하였다. EtOAc 상을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 황색 오일 (910 mg)을 수득하였다. 헥산/EtOAc(5:1)를 사용하며, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 2-히드록시-4'-디페닐 술피드 (555 mg)를 투명한 오일로서 수득하였다.



B.

CH₂Cl₂ 9 ml중의 파트 A 화합물 (300mg, 1.39 mmol), 2,6-디-*t*-부틸-4-메틸피리딘 (387 mg, 1.88 mmol), 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실 (661 mg, 1.61 mmol)의 용액을 균질해질 때까지 교반하고, 0 °C로 냉각시켰다. AgOTf (456 mg, 1.88 mmol)를 냉각 용액에 첨가한 후에, 반응물을 2.5 시간 동안 교반하고, 추가로 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-브롬화글루코피라노실 (274 mg, 0.66 mmol) 및 AgOTf (157 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 후에, 현탁액을 실리카 겔 칼럼 상에 직접적으로 부가하고, EtOAc/헥산 (1:2)으로 초기에 용리시켰다. 작은 원치않는 α-아노머 (99 mg)가 최초 용리되고, 이어서 목적하는 표제의 테트라-아세톡시-β-D-글루코시드 (660 mg)가 용리되었다.



C.

LiOH (40 mg, 1 mmol)를 함유한 H₂O/THF/MeOH (9.6 ml) (1:2:3) 중에 파트 B 테트라-아세테이트 (525 mg, 0.96 mmol)를 6 시간 동안 교반하였다. 1 N HCl로 중성시킨 후에 휘발성 물질을 제거하였다. 잔사 20%를 10 분 구배 용리 (50% 내지 90% MeOH/H₂O)를 사용하며 YMC S5 C18 역상 칼럼 상에서 예비 HPLC하여 최종 글루코시드 24 mg을 수득하고, 동결건조하였다.

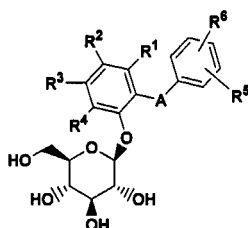
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.29 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.88 (m, 2H), 4.98 (d, 1H, J=7.0 Hz), 3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J=4.8, 11.9), 3.43 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

HPLC : 체류 시간 6.85 분; HI=100% ; YMC S3 칼럼 ODS 4.6 x 50 mm ; 2.5 ml/분, 220 nm에서 검출, 8 분에 걸친 0 내지 100% B, 5 분 동안의 유지. 용매 A : 10% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄. 용매 B : 90% MeOH/H₂O + 0.2% H₃PO₄.

C₁₉H₂₂O₆S LC-MS에 대한 분석 이론치: [M+H] 379, [M+Na] 401, [2M+Na] 779.

실시예 6 내지 99

실시예 1 내지 5의 방법과 유사한 방법으로, 하기 표의 본 발명의 화합물을 제조하였다.



<349>

상기 식 중, R^6 은 달리 표시하지 않는 한 H이고, A, R^1 내지 R^5 , 및 MS 또는 LC/MS $(M + H)^+$ 는 하기 표와 같다.

실시에 번호	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	MS 또는 LC/MS $(M + H)^+$
6	CH ₂	H	H	H	H	H	347
7	CH ₂	H	H	H	H	2-HO	363
8	CH ₂	H	H	H	H	4-MeO	377
9	CH ₂	H	H	H	H	4-tBu	403
10	CH ₂	H	H	H	H	4-MeS	393
11	CH ₂	H	H	H	H	4-Ph	423
12	CH ₂	H	H	H	H	4-BnO	453
13	CH ₂	H	H	H	H	4-iPr	389
14	CH ₂	H	H	H	H	4-Cl	381
15	CH ₂	H	H	H	H	4-MeSO ₂	425
16	CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃	415
17	CH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃ O	431
18	CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CO ₂ H	426
19	CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CO ₂ Me	435
20	CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CONEt ₂	476
21	CH ₂	H	H	H	H	4-OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	434

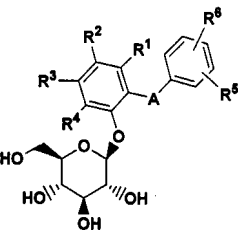
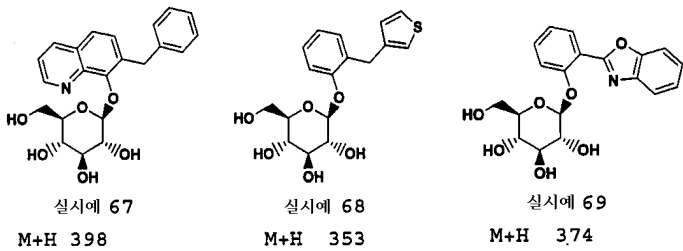
<350>

실시예 번호	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	MS 또는 LC/MS (M + H) ⁺
22	CH ₂	H	H	H	H	4-스티레닐	449
23	CH ₂	H	H	H	H	3-Me	361
24	CH ₂	H	H	H	H	3-MeO	377
25	CH ₂	H	H	H	H	2-MeO	377
26	CH ₂	H	H	H	H	2-Et	375
27	CH ₂	H	H	H	H	2,4-Me ₂	375
28	CH ₂	H	H	H	H	3-Cl, 4-Me	394
29	CH ₂	H	H	H	H	3,4-OCH ₂ O	391
30	CH ₂	Cl	H	H	H	H	381
31	CH ₂	Me	H	H	H	H	361
32	CH ₂	H	Me	H	H	H	361
33	CH ₂	H	F	H	H	H	365
34	CH ₂	H	Cl	H	H	H	381
35	CH ₂	H	(p- MeBn)	H	H	H	465
36	CH ₂	H	Cl	H	H	2-HO, 5-Cl	431
37	CH ₂	H	Cl	H	Br	H	459
38	CH ₂	H	Br	H	Br	H	503
39	CH ₂	H	(1,1,3, 3-Me ₄ - Bu)	H	H	2,4-Cl ₂	527
40	CH ₂	H	H	MeO	H	H	377
41	CH ₂	H	H	MeO	H	4-Me	391
42	CH ₂	H	H	PrO	H	H	405
43	CH ₂	H	H	Me	H	H	361
44	CH ₂	H	H	Cl	H	H	381
45	CH ₂	H	H	H	Cl	H	381
46	CH ₂	H	H	H	Me	4-MeS	407
47	CH ₂	H	H	H	Me	4-HO	377
48	CH ₂	H	H	H	Me	4-Me	375
49	CH ₂	H	H	H	Me	4-MeSO ₂	439
50	결합	H	H	H	H	H	333
51	(CH ₂) ₂	H	H	H	H	H	361
52	(CH ₂) ₃	H	H	H	H	H	375
53	OCH ₂	H	H	H	H	H	363
54	OCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	4-MeO	407

<351>

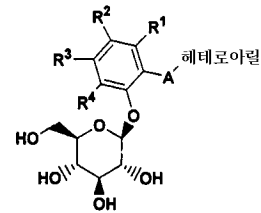
실시예 번호	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	MS 또는 LC/MS (M + H) ⁺
55	NH	H	H	H	H	4-Me	361
56	NHCH ₂	H	H	H	H	H	362
57	NHCH ₂	H	H	H	H	4-Me	376
58	NHCH ₂	H	H	H	H	2,3-벤조	412
59	NHCH ₂	H	H	H	H	4-MeO	392
60	NHCH ₂	H	H	H	H	4-CF ₃	430
61	NHCH ₂	H	H	H	H	3-Me	376
62	NHCH ₂	H	H	H	H	4-Me ₂ N	405
63	NHCH ₂	H	H	H	H	4-MeS	408
64	NHCH ₂	H	H	H	H	2-Me	376
65	NHCH ₂	H	H	H	H	2,3-OCH ₂ O	406
66	NHCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	376

<352>



상기 식 중, R⁶은 달리 표시하지 않는 한 H이고, A, R¹ 내지 R⁵, 및 MS 또는 LC/MS (M + H)⁺는 하기 표와 같다.

실시예 번호	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS 또는 LC/MS (M+H) ⁺
70	CH ₂	Me	H	H	H	4-Me	392 (M+NH ₄)
71	CH ₂	Me	H	H	H	4-Et	387 (M-H)
72	CH ₂	Me	H	H	H	4-Cl	
73	CH ₂	Me	H	H	H	4-MeS	
74	CH ₂	Me	H	H	H	4-MeO	
75	CH ₂	Me	H	H	H	4-HO	
76	CH ₂	Me	H	H	H	4-MeSO ₂	
77	CH ₂	Me	H	H	H	4-CF ₃ O	502 (M-H+MeCO ₂ ⁻)
78	CH ₂	Me	H	H	H	4-CF ₃	
79	CH ₂	Me	H	H	H	4-Ac	
80	CH ₂	Me	H	H	H	4-HOCH ₂	
81	CH ₂	Me	H	H	H	4-CHF ₂ O	
82	CH ₂	H	H	H	Me	4-Et	
83	CH ₂	H	H	H	Me	4-CHF ₂ O	
84	CH ₂	H	H	H	Me	H	378 (M+NH ₄)
85	CH ₂	H	H	H	Me	4-Cl	
86	CH ₂	H	H	H	Me	4-AC	
87	CH ₂	H	H	H	Me	4-HOCH ₂	
88	CH ₂	H	H	H	Me	4-CF ₃ O	
89	CH ₂	H	H	H	Me	4-CH ₃ O	408 (M+NH ₄)
90	CH ₂	H	H	H	H	4-Ac	
91	CH ₂	H	H	H	H	4-HOCH ₂	
92	CH ₂	H	H	H	H	4-CHF ₂ O	



<358> 상기 식 중, A, R¹ 내지 R⁴, 및 헤테로아릴은 하기 표와 같다.

실시예 번호	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	헤테로아릴
93	CH ₂	H	H	H	H	2-피리딘
94	CH ₂	H	H	H	H	3-피리딘
95	CH ₂	H	H	H	H	2-옥사졸
96	CH ₂	H	H	H	H	2-티아졸
97	CH ₂	H	H	H	H	2-벤즈티아졸
98	CH ₂	H	H	H	H	3-퀴놀린
99	CH ₂	Me	H	H	H	2-옥사졸
100	CH ₂	H	H	H	Me	2-티아졸
101	CH ₂	H	H	H	Me	2-옥사졸

<359>