



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0105364
(43) 공개일자 2007년10월30일

(51) Int. Cl.

C07D 277/34(2006.01) C07D 277/36(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7021343

(22) 출원일자 2007년09월17일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년09월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/005846

국제출원일자 2006년02월17일

(87) 국제공개번호 WO 2006/089225

국제공개일자 2006년08월24일

(30) 우선권주장

11/096,718 2005년03월31일 미국(US)

347/DEL/2005 2005년02월17일 인도(IN)

(71) 출원인

백셀 파마슈티컬즈 인코퍼레이티드

미국, 캘리포니아 94587, 유니온 시티, 슈이트
910, 알바라도 나일즈 로드 32990

(72) 발명자

넥, 비쉬와지트

미국, 캘리포니아 94587, 유니온 시티, 브릿지 포
인테 플레이스4952

넥, 아브히지트

미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 저스틴 테라
스 5083

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

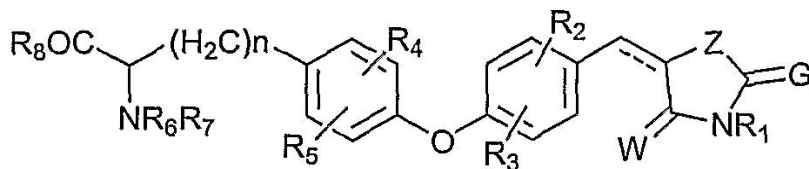
강명구

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 플라즈마 내 글루코오스, 콜레스테롤 및 트리글리세리드수준을 감소시키기 위한5-[4-(4-(2-아미노-2-메톡시카르보닐에틸)페녹시)벤질리덴]-2,4-디온 유도체 및 관련 화합물

(57) 요약

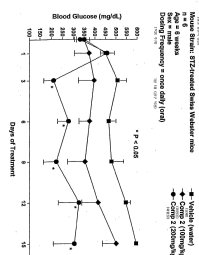
화학식 (I)의 디페닐 에테르 화합물이 제공되며, 본 화합물은 플라즈마 내 글루코오스, 콜레스테롤, 및/또는 트리글리세리드 수준을 감소시키는데 유용한 활성을 나타내며, 비만, 염증, 면역 질환, 자가면역 질환s, 당뇨병 및 인슐린 저항성 관련 질환의 치료에 유용한 활성을 나타낸다. 화학식 (I)에 있어서,



(I)

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며; W는 O 또는 S를 나타내며; Z는 CR₁₀, O 또는 S를 나타내며; G는 O, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며; R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고 나머지 치환기들은 특허청구범위에서 정의된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

데이, 드벤드라나티

미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 어그리 테라스 34683

아가왈, 시브 쿠마르

인도, 첸나이 60019, 타밀 나두, 쇼링가날루, 올드 마하바리푸람로드, 476/14, 오키드 케미칼스 앤드 팜 엘티디.

네오기, 파르타

미국, 캘리포니아 94539, 프리몬트, 팀버 크릭 테라스 41470

레디, 갓담 음

인도, 첸나이 60019, 타밀 나두, 쇼링가날루, 올드 마하바리푸람로드, 476/14, 오키드 케미칼스 앤드 팜 엘티디.

바디거, 상가메쉬

인도, 첸나이 60019, 타밀 나두, 쇼링가날루, 올드 마하바리푸람로드, 476/14, 오키드 케미칼스 앤드 팜 엘티디.

싱그, 가젠드라

인도, 첸나이 60019, 타밀 나두, 쇼링가날루, 올드 마하바리푸람로드, 476/14, 오키드 케미칼스 앤드 팜 엘티디.

판데이, 수렌드라 쿠마르

인도, 첸나이 60019, 타밀 나두, 쇼링가날루, 올드 마하바리푸람로드, 476/14, 오키드 케미칼스 앤드 팜 엘티디.

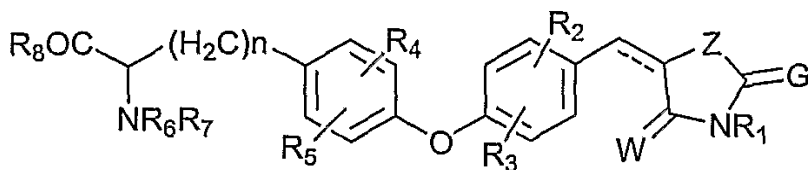
치트라, 산타나고팔란

인도, 첸나이 60019, 타밀 나두, 쇼링가날루, 올드 마하바리푸람로드, 476/14, 오키드 케미칼스 앤드 팜 엘티디.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 디페닐 에테르 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate):

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 O 또는 S를 나타내며;

Z는 CR₁₀, O 또는 S를 나타내며;

G는 O, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R₁은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R₁₀은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 2

제 1항에 있어서, --- 는 결합을 나타냄을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, --- 가 없음을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 2항에 있어서, W 및 G는 O를 나타내며; Z는 S를 나타내며; R₁₃은 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬 및 짝이온

으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고 R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 4항에 있어서, R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, 할로, 니트로, 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 3항에 있어서, W 및 G는 O를 나타내며; Z는 S를 나타내며; R_{13} 은 H, 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 6항에 있어서, R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 2항에 있어서, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; 그리고 R_{13} 은 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 3항에 있어서, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; 그리고 R_{13} 은 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 2항에 있어서, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; 그리고 R_{13} 은 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R_{14} 은 $-CH_2COOR$ 를 나타냄을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 12항에 있어서, R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 3항에 있어서, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; 그리고 R_{13} 은 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고 R_{14} 은 $-CH_2COOR$ 를 나타냄을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제 14항에 있어서, R_2 및 R_3 은 독립적으로 H 및 치환 및 비치환 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택됨을

특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 4항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-메톡시-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-니트로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디포타슘 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디소듐 염.

청구항 17

제 6항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

(S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-2-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디소듐 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디포타슘 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-N,N-디메틸-프로피온아마이드하이드로클로릭 애시드 염.

청구항 18

제 8항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

(R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에

스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[3-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-메톡시-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염.

청구항 19

제 10항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

(S)-2-아미노-3-{4-[2-메톡시-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[3-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[2-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염.

청구항 20

제 12항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

(R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-클로로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-클로로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-메톡시-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염.

청구항 21

제 14항에 있어서, 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물:

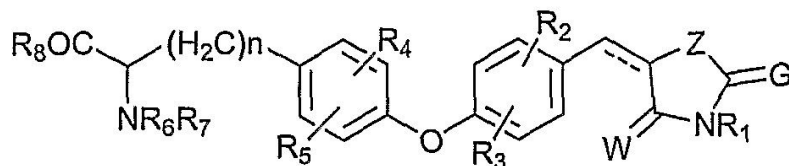
(R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염;

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염.

청구항 22

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 플라즈마 내 글루코오스 감소 방법;

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 O 또는 S를 나타내며;

Z는 CR10, O 또는 S를 나타내며;

G는 O, S를 나타내거나, 또는 R10과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R1은 수소, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일, $-CH_2COOR$, (C_5-C_{14}) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R2, R3, R4 및 R5는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, 및 치환 및 비치환 ($G-C_{20}$) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

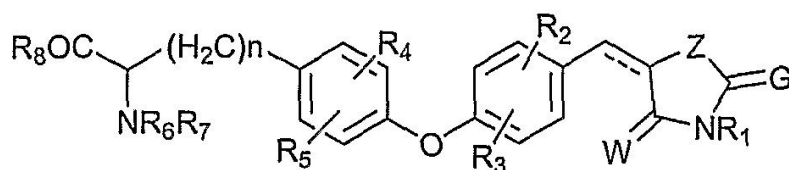
R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R₁₀은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 23

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 플라즈마 내 유리 지방산 감소 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 O 또는 S를 나타내며;

Z는 CR₁₀, O 또는 S를 나타내며;

G는 O, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R₁은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

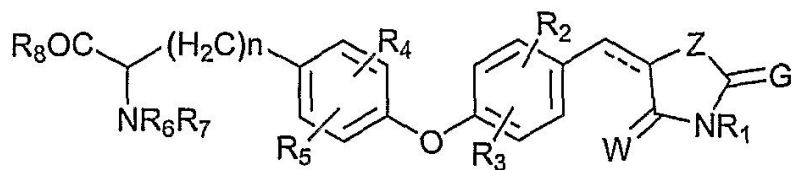
R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R₁₀은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 24

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 플라즈마 내 콜레스테롤 감소 방법;

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 0 또는 S를 나타내며;

Z는 CR10, 0 또는 S를 나타내며;

G는 0, S를 나타내거나, 또는 R10과 함께, 0, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R1은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

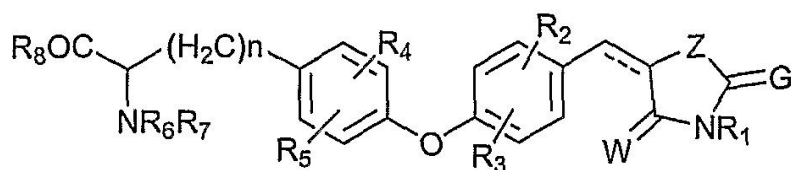
R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR12, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R12는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R8은 OR13 또는 NR14R15를 나타내며; 여기서 R13은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R14 및 R15는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R10은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 25

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용

가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 플라즈마 내 트리글리세리드 수준 감소 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 0 또는 S를 나타내며;

Z는 CR10, 0 또는 S를 나타내며;

G는 0, S를 나타내거나, 또는 R10과 함께, 0, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R1은 수소, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일, $-CH_2COOR$, (C_5-C_{14}) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

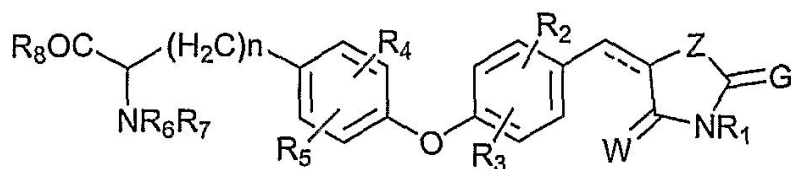
R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR12, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일, (C_5-C_{14}) 아릴, (C_1-C_{13}) 헤테로아릴 및 (C_1-C_{11}) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R12는 H, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일, (C_5-C_{14}) 아릴, (C_2-C_{20}) 알켄일옥시, (C_5-C_{14}) 아릴옥시, (C_1-C_{20}) 알콕시 및 (C_6-C_{34}) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R8은 OR13 또는 NR14R15를 나타내며; 여기서 R13은 수소, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일, (C_5-C_{14}) 아릴, (C_6-C_{34}) 아랄킬, (C_1-C_{13}) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R14 및 R15는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일 및 (C_5-C_{14}) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R10은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 26

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만 치료 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 0 또는 S를 나타내며;

Z는 CR10, 0 또는 S를 나타내며;

G는 0, S를 나타내거나, 또는 R10과 함께, 0, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R1은 수소, 치환 및 비치환 (C_1-C_{20}) 알킬, (C_2-C_{20}) 알켄일, $-CH_2COOR$, (C_5-C_{14}) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹

으로부터 선택되며, 여기서 **R**은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

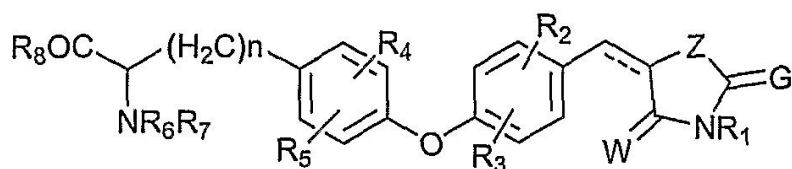
R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R₁₀은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 27

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환 치료 방법;

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 O 또는 S를 나타내며;

Z는 CR₁₀, O 또는 S를 나타내며;

G는 O, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R₁은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 **R**은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

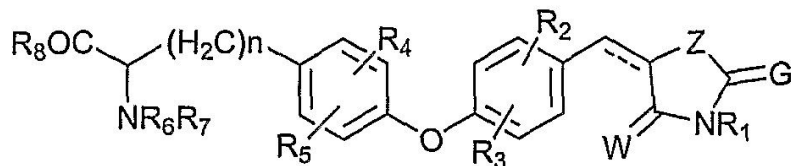
R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터

선택되며; 그리고

R10은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 28

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증 치료 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 O 또는 S를 나타내며;

Z는 CR10, O 또는 S를 나타내며;

G는 O, S를 나타내거나, 또는 R10과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R1은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

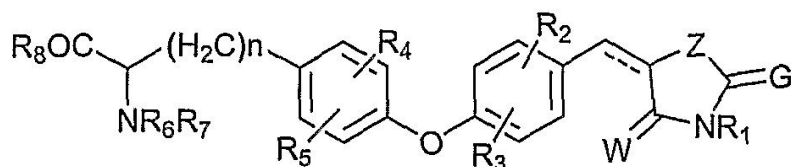
R₆ 및 R₇는 독립적으로 H, COR12, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R12는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R8은 OR13 또는 NR14R15를 나타내며; 여기서 R13은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R14 및 R15는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R10은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 29

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 질환 치료 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 O 또는 S를 나타내며;

Z는 CR¹⁰, O 또는 S를 나타내며;

G는 O, S를 나타내거나, 또는 R¹⁰과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R¹은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR¹², 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R¹²는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R⁸은 OR¹³ 또는 NR¹⁴R¹⁵를 나타내며; 여기서 R¹³은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R¹⁰은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 30

제 27항에 있어서, 상기 자가면역질환은 다발성경화증(Multiple Sclerosis)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 27항에 있어서, 상기 자가면역질환은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

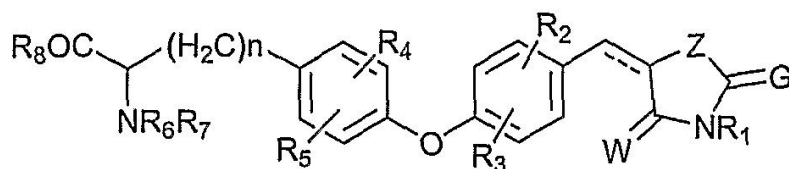
제 28항에 있어서, 상기 염증은 사이클로옥시게나제에 의해 매개됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 29항에 있어서, 상기 면역질환은 사이토카인에 의해 매개됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 저항성 관련 질환 치료 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 0 또는 S를 나타내며;

Z는 CR₁₀, 0 또는 S를 나타내며;

G는 0, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, 0, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R₁은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

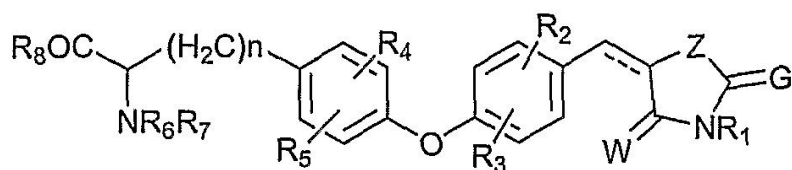
R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R₁₀은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 35

화학식 (I)의 화합물



(I)

이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료 방법:

여기서

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

W는 0 또는 S를 나타내며;

Z는 CR₁₀, 0 또는 S를 나타내며;

G는 0, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, 0, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원

자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

R₁은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, -CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, 여기서 R은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 직쇄 및 측쇄, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 및 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, COR₁₂, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클일로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 여기서 R₁₂는 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시 및 (C₆-C₃₄) 아랄콕시로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고

R₁₀은 선택적으로 G와 함께 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성함.

청구항 36

제 1항에 있어서, 상기 약제학적 수용가능한 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포타슘 및 마그네슘 염으로 구성된 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

플라즈마 내 글루코오스, 지방산, 콜레스테롤 또는 트리글리세리드의 수준을 감소시키기에 충분한 치료상 유효량으로, 제 1항 내지 제 15항 및 제 36항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 화합물의 혼합물; 및 약제학적 수용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 38

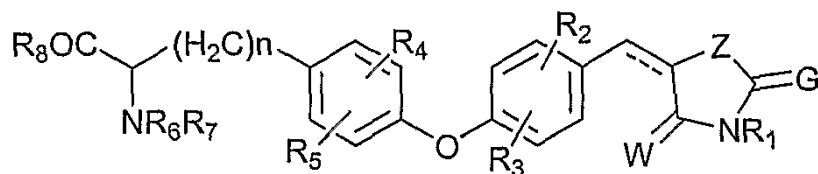
치료대상 내 비만, 자가면역 질환, 염증, 면역 질환, 당뇨병 또는 인슐린 저항성 관련 질환을 치료하기에 충분한 치료상 유효량으로, 제 1항 내지 제 15항 및 제 36항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 화합물의 혼합물; 및 약제학적 수용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

명세서

기술 분야

<1> 발명의 분야

<2> 본원발명은 화학식 (I)의 신규한 디페닐 에테르 유도체 및 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate) 및 상기 화합물들을 함유하는 약제학적으로 수용가능한 조성물에 관한 것이다.



(I)

<3> 본원발명은 또한 상기 신규 화합물, 이들의 유사체, 이들의 유도체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 약제학적 수용가능한 용매화합물, 신규한 중간체 및 상기 화합

물들을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<5> 본원발명의 화합물은 혈당(blood glucose), 혈청 인슐린, 유리 지방산, 콜레스테롤 및 트리글리세리드의 수준을 감소시키는데 효과적이며 또한 타입 II 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 본원발명의 화합물은 비만, 염증, 다발성 경화증 및 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환의 치료에 효과적이다. 놀랍게도, 상기 화합물은 렙틴(leptin) 수준을 증가시키며 간 독성(liver toxicity)이 없다.

<6> 더욱이, 본원발명의 화합물은 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome)과 같은 인슐린 저항성 관련 질환, 뿐만 아니라 고지혈증(hyperlipidemia), 관상동맥질환(Coronary Artery Disease) 및 말초혈관질환(Peripheral vascular disease)의 치료, 및 염증 및 면역 질환, 특히 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β 와 같은 사이토카인 및 COX-2와 같은 사이클로옥시게나제에 의해 매개된 염증 및 면역 질환의 치료에 유용하다. 본원발명의 화합물은 또한 망막증, 신경장애(neuropathy), 신장병(nephropathy) 등과 같은 당뇨병 복합증의 치료에 유용하다.

배경 기술

<7> 발명의 배경

<8> 비록 유전적 특징 및 환경이 요인으로 여겨지지만, 타입 I 및 II 당뇨병의 원인은 아직 명확하지 않다. 타입 I 은 자가면역 질환이며 환자는 살기 위해서 인슐린을 투여받아야 한다. 타입 II 당뇨병은 더욱 일반적인 형태로서, 충분한 양의 인슐린을 만들 수 없거나 또는 생성되는 인슐린을 적절하게 사용하지 못하는 몸의 무능력으로부터 결과하는 대사장애이다. 인슐린 분비(Insulin secretion) 및 인슐린 저항성(insulin resistance)이 주요 결함으로 여겨지나, 메커니즘에 포함되는 정확한 유전적 요인은 아직 알려지지 않았다.

<9> 당뇨병이 있는 환자는 일반적으로 다음 결함 중 하나 이상을 갖는다:

- <10> ● 췌장에 의한 인슐린의 저 생산;
- <11> ● 간에 의한 글루코오스의 과 분비;
- <12> ● 골격근에 의한 글루코오스 흡수의 독자성;
- <13> ● 글루코오스 운반자에 있어서의 결함, 인슐린 수용체의 탈감작(desensitization); 및
- <14> ● 다당류의 대사 분해(metabolic breakdown)에 있어서의 결함.

<15> 인슐린의 비경구 투여 또는 피하 투여 이외에, 약 네 가지의 경구용 혈당강하제가 사용되는데, 즉 설폰닐유레아, 비구아니드(biguanide), 알파-글루코사이드이스 억제제(alpha-glucosidase inhibitor) 및 티아졸리딘디온이다.

<16> 현재 당뇨병 치료에 사용되는 사용가능한 약제는 각각 일부 단점을 가지고 있다. 따라서, 당뇨병 치료에 사용하기 위해 경구 투여될 수 있는 신규 약제의 확인 및 개발에 지속적인 관심이 존재한다.

<17> 진술한 티아졸리딘디온은 최근 수년간 타입 II 당뇨병의 치료를 위한 더욱 광범위한 용도를 획득하였으며, 환자가 인슐린의 영향에 덜 민감하게 되는 조건인 "인슐린 저항성(insulin resistance)"에 대항하기 위한 인슐린 감작제로서 특별한 유용성을 나타낸다. 비독성이며, 더욱 광범위한 효과를 갖는 인슐린 감작제에 대한 지속적인 수요가 존재한다.

<18> 급성 및 만성 염증성 질환 및 암에 관여하는 매개체(mediator)에 대한 최근 발전된 과학적 연구는 효과적인 치료법 조사에 대한 새로운 전략을 유도하였다. 전통적인 접근법은 특정 항체, 수용체 길항제, 또는 효소 억제제의 사용과 같은 직접적인 목표부위 치료(direct target intervention)를 포함한다. 다양한 매개체의 전사 및 번역에 관여하는 조절 메커니즘의 설명에 대한 최근의 획기적인 발전은 유전자 전사 수준으로 유도되는 치료 접근법에 대한 증가된 관심을 유발하였다.

<19> 진술한 바와 같이, 본원발명은 또한 면역 질환 또는 염증의 치료에 관계하는데, 이들 질환은 특히 사이토카인(cytokine) 또는 사이클로옥시게나제에 의해 매개된다. 면역 시스템의 주요 요소는 대식세포(macrophage) 또는 항원전달세포(antigen-presenting cell), T 세포 및 B 세포이다. NK 세포, 호염기구(basophil), 비만 세포 및 수지상세포(dendritic cell)와 같은 또 다른 면역 세포의 역할은 공지되어 있으나, 주요 면역 장애에 있어서 이들의 역할은 완전히 설명되지 못하고 있다. 대식세포는 염증의 중요한 매개체이며, 필수적인 "도움(help)"을 T 세포 자극 및 증식에 제공하는 과정의 중요한 매개체이다. 매우 중요하게, 대식세포는 IL 1, IL 12 및 TNF- α 를

만들며, 이들 모두는 유력한 염증 전구분자(proinflammatory molecule)이며, 또한 도움(help)을 T 세포에 제공한다. 더욱이, 대식세포의 활성화는 사이클로옥시게나제 II (COX-2) 및 유발가능 산화질소합성효소(iNOS)와 같은 효소의 유발을 결과하고, 일반 세포에 해를 줄 수 있는 자유 라디칼의 생성을 결과한다. 많은 요인이 대식세포를 활성화하는데, 이는 세균 생성물, 초항원 및 인터페론 감마(IFN γ)를 포함한다. 포스포티로신 키나제(PTKs) 및 또 다른 정의되지 않은 세포 키나제가 또한 활성화 과정에 포함될 수 있다.

<20> 사이토카인은 면역 세포에 의해 분비된 분자이며 면역 반응을 매개하는데 있어서 중요하다. 사이토카인 생성은 또 다른 사이토카인의 분비, 변형된 세포 기능, 세포 분열 및 분화를 유발할 수 있다. 염증은 상처 또는 감염에 대한 몸의 일반적인 반응이다. 그렇지만, 류마티스 관절염과 같은 염증성 질환에 있어서, 병리학적 염증 과정(pathologic inflammatory processe)은 질병(morbidity) 및 사망을 유발할 수 있다. 사이토카인 중양 피저 요인-알파(TNF- α)는 염증 반응에 중심적인 역할을 하며 염증성 질환의 치료 포인트로서 목표 되었었다. TNF- α 는 활성화된 대식세포 및 또 다른 세포에 의해 방출되는 폴리펩티드 호르몬이다. 낮은 농도에서, TNF- α 는 백혈구를 활성화하고 염증의 혈관 밖 부위로 백혈구의 이동을 촉진함으로써 보호성 염증 반응에 참여한다(Moser et al., J Clin Invest, 83:444- 55,1989). 높은 농도에서, TNF- α 는 유력한 발열원으로 작용할 수 있으며 또 다른 전구-염증(pro-inflammatory) 사이토카인의 생성을 유발할 수 있다(Haworth et al., Eur J Immunol, 21:2575-79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2:244-7, 1989). TNF- α 는 또한 급성기 단백질(acute-phase proteins)의 합성을 촉진한다. U.S. 성인 인구의 약 1%에 영향을 미치는 만성 및 진행성 염증성 질환인 류마티스 관절염에 있어서, TNF- α 는 사이토카인 증폭반응(cytokine cascade)을 매개해서, 피해 및 파괴의 결합을 유발한다(Arend et al., Arthritis Rheum, 38:151-60,1995). 가용성 TNF 수용체(이테너셉트)(Goldenberg, Clin Ther, 21:75-87, 1999) 및 항-TNF- α 항체(인플릭시맵)(Luong et al., Ann Pharmacother, 34:743-60, 2000)를 포함하는 TNF- α 의 억제제가 류마티스 관절염 치료제로서 미국식품의약국(FDA)에 의해 최근 승인되었었다.

<21> TNF- α 의 높은 수준은 또한 악액질(cachexia), 폐혈증 쇼크 증후군, 골관절염(osteoarthritis), 크론씨병(Crohn's disease) 및 궤양대장염과 같은 염증성 장질환을 포함하는, 또 다른 많은 장애 및 질환 조절에 관계한다.

<22> 따라서, TNF- α 의 억제제는 광범위한 질환의 치료에 있어서 매우 유용하다고 여겨질 수 있다.

<23> TNF- α , IL-1, IL-6, COX-2 또는 면역 반응, 염증 또는 염증성 질환, 예를 들면 관절염의 원인이 된다고 여겨지는 또 다른 작용물을 억제하기 위한 화합물을 제공하기 위한 종래 노력이 있었음에도, 상기 질병의 효과적인 치료 및 억제를 위한 신규하고 개량된 화합물에 대한 수요가 여전히 존재한다.

<24> 그러므로 본원발명의 목적은 신규한 디페닐 에테르 유도체, 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate) 및 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 또는 이들의 혼합물을 제공하는 것이다.

<25> 본원발명의 또 다른 목적은 특히 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β 와 같은 사이토카인 및 COX-2와 같은 사이클로옥시게나제에 의해 매개되는, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome)과 같은 인슐린 저항성 관련 질환뿐만 아니라 고지혈증(hyperlipidemia), 관상동맥질환(Coronary Artery Disease) 및 말초혈관질환(Peripheral vascular disease)의 치료에 유용하며, 염증 및 면역 질환의 치료에 유용한, 신규한 디페닐 에테르 유도체, 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물 및 이들을 함유하는 약제학적 조성물 또는 이들의 혼합물을 제공하는 것이다.

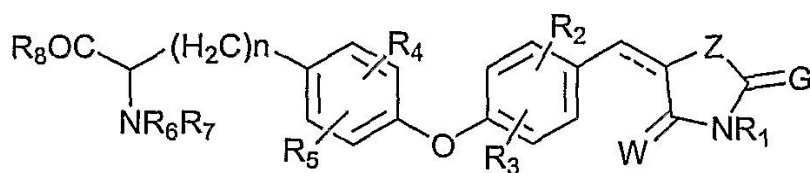
<26> 본원발명의 또 다른 목적은 독성 영향이 없거나 또는 감소된 독성 영향을 가지며 증강된 활성을 갖는, 신규한 디페닐 에테르 유도체, 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물 및 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 또는 이들의 혼합물을 제공하는 것이다.

<27> 본원발명의 또 다른 목적은 화학식(I)의 신규한 디페닐 에테르 유도체, 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염 및 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

<28> 발명의 개요

<29> 본원발명은 화학식 (I)의 신규한 디페닐 에테르 유도체



<30>

<31> (I)

<32> 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)에 관한 것이며,

<33> 여기서

<34> --- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며;

<35> W는 O 또는 S를 나타내며;

<36> Z는 CR10, O 또는 S를 나타내며;

<37> G는 O, S를 나타내거나, 또는 R10과 함께, O, S 또는 N으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며;

<38> R2, R3, R4 및 R5는 수소, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로젠; 하이드록시, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸 등과 같은 직쇄 또는 측쇄, 치환 또는 비치환 (C1-C6) 알킬 그룹; 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등과 같은 치환 또는 비치환 (C1-C6) 알콕시;로부터 선택되며;

<39> R6 및 R7은 동일하거나 상이할 수 있으며 독립적으로 H, COR12, 그리고 알킬, 알켄일, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클일로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹을 나타내며; 여기서 R12는 H, 알킬, 알켄일, 아릴, 알켄일 옥시, 아릴옥시, 알콕시, 아랄킬 또는 아랄콕시로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹을 나타내며; R8은 -OR13 또는 NR14R15를 나타내며; 여기서 R13은 수소, 알킬, 알켄일, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 또는 짝이온으로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹을 나타내며; R14 및 R15는 동일하거나 상이할 수 있으며 H 또는 치환 또는 비치환 알킬, 알켄일 또는 아릴을 나타내며;

<40> R1은 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 알켄일, -CH2COOR, 또는 아릴, 또는 짝이온을 나타내며; 여기서 R은 H 또는 (C1-C6) 알킬을 나타내며;

<41> R10은 선택적으로 G와 함께 페닐, 나프틸, 퓨릴, 피롤일, 피리딜 등과 같은 5 또는 6 멤버 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 형성한다.

<42> 한 유형의 화합물에서, W 및 G는 O를 나타내며; Z는 S를 나타내며; R13은 H, 치환 및 비치환 (C1-C6) 알킬 및 짝이온으로부터 선택되며; R14 및 R15는 독립적으로 치환 및 비치환 (C1-C6) 알킬로부터 선택된다. 본 유형의 하부 유형은 R2 및 R3가 독립적으로 H, 할로, 니트로, 치환 및 비치환 (C1-C6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C1-C6) 알콕시로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

<43> 또 다른 유형의 화합물에서, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; R13은 치환 및 비치환 (C1-C6) 알킬로부터 선택된다.

<44> 본 유형의 하부유형은 R2 및 R3이 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C1-C6) 알킬 및 치환 및 비치환 (C1-C6) 알콕시로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

<45> 또 다른 유형의 화합물에서, ---가 존재하고, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; R13은 치환 및 비치환

(C₁-C₆) 알킬로부터 선택되며; R₁은 -CH₂COOR를 나타내는 화합물을 포함한다. 본 유형의 하부유형은 R₂ 및 R₃이 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬 및 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알콕시로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

<46> 또 다른 유형의 화합물에서, ---가 존재하지 않고, W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; R₁₃은 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬로부터 선택되며; R₁은 -CH₂COOR를 나타내는 화합물을 포함한다. 본 유형의 하부유형은 R₂ 및 R₃이 독립적으로 H 및 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

<47> 본원발명은 또한 화학식 (I)의 화합물, 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 및/또는 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 플라즈마 내의 글루코오스, 지방산, 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 감소시키는 방법에 직접 관계한다.

<48> 본원발명은 또한 화학식 (I)의 화합물, 이들의 유사체, 이들의 토오토머, 이들의 입체이성질체, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 및/또는 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)의 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만, 자가면역 질환, 염증, 면역 질환, 당뇨병 및 인슐린 저항성 관련 질환 치료 방법에 직접 관계한다.

실시예

<63> 발명의 상세한 설명

<64> 본원발명의 바람직한 구체예에서, R₂, R₃, R₄ 및 R₅로 표시되는 그룹들은 수소, 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로겐; 하이드록시, 니트로, 시아노, 포르밀, 아미노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸, 노닐 등과 같은 직쇄 또는 측쇄, 치환 또는 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬 그룹; 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등과 같은 치환 또는 비치환 (C₁-C₂₀) 알콕시 그룹으로부터 선택된다. 알킬 및 알콕시는 직쇄, 측쇄 및 고리형 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함한다. 저급 알킬 및 알콕시 그룹이 선호되는데, 즉 이들은 1-6개의 탄소 원자를 갖는다.

<65> R₆ 및 R₇로 표시되는 적절한 그룹은 동일하거나 상이할 수 있으며 독립적으로 H, COR₁₂, 그리고 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴 및 (C₁-C₁₁) 헤테로사이클릴로부터 선택되는 치환 또는 비치환 그룹을 나타낸다. 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 O, N 및 S로부터 선택되는 0개(아릴)의 또는 1-4개의 헤테로원자(헤테로아릴)를 함유하는 4, 5 또는 6 멤버의 고리 시스템; 0개(아릴)의 또는 1 또는 그 이상의 헤테로원자(헤테로아릴)를 함유하는 9 또는 10-멤버의 바이사이클릭 고리 시스템; 또는 0개(아릴)의 또는 1 또는 그 이상의 헤테로원자(헤테로아릴)를 함유하는 12 내지 14-멤버의 트리사이클릭 고리 시스템;을 포함한다. 그룹 R₁₂는 H, 치환 또는 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₂-C₂₀) 알켄일옥시, (C₅-C₁₄) 아릴옥시, (C₁-C₂₀) 알콕시, 또는 (C₆-C₃₄) 아랄콕시를 나타낸다.

<66> R₁에 의해 표시되는 적절한 그룹은 수소, 치환 또는 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, CH₂COOR, (C₅-C₁₄) 아릴 또는 짝이온으로부터 선택된다.

<67> R₁₃에 의해 표시되는 적절한 그룹은 수소, 치환 또는 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸과 같은 저급 알킬; (C₂-C₂₀) 알켄일; 페닐과 같은 (C₅-C₁₄) 아릴; 벤질과 같은 (C₆-C₃₄) 아랄킬; (C₁-C₁₃) 헤테로아릴; Li, Na, 및 K와 같은 알칼리 금속으로부터 선택되는 짝이온; Ca 및 Mg와 같은 알칼리토금속; 암모늄 또는 치환된 암모늄 염, 디에탄올아민, α-페닐에틸아민, 벤질아민, 피페리딘, 모폴린, 피리딘, 하이드록시에틸피롤리딘, 하이드록시에틸피페리딘, 염소 및 그 대등체, 알루미늄, 트로메타민 등과 같은 상이한 염기의 염;으로부터 선택된다.

<68> R₁₄ 및 R₁₅에 의해 표시되는 적절한 그룹은 수소, 치환 또는 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬 그룹, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸 등과 같은 저급 알킬; (C₂-C₂₀) 알켄일; 및 페닐과 같은 (C₅-C₁₄) 아릴로부터 선택된다.

- <69> 화학식 I 화합물의 한 유형은 ---가 존재하거나 또는 존재하지 않으며 W 및 G는 O를 나타내며; Z는 S를 나타내며; R₁₃은 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬 및 짝이온으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬로부터 선택되는 화합물을 포함한다. 본 유형의 하부유형은 R₂ 및 R₃이 독립적으로 H, 할로, 니트로, 치환 및 비치환 (G-C₆) 알킬 및 치환 및 비치환 (G-C₆) 알콕시로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- <70> 화학식 I 화합물의 또 다른 유형은 ---가 존재하거나 또는 존재하지 않으며 W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; R₁₃은 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬로부터 선택되는 화합물을 포함한다. 본 유형의 하부유형은 R₂ 및 R₃이 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬 및 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알콕시로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- <71> 화학식 I 화합물의 또 다른 유형은 ---가 존재하고 W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; R₁₃은 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬로부터 선택되며; R₁은 -CH₂COOR를 나타내는 화합물을 포함한다. 본 유형의 하부유형은 R₂ 및 R₃이 독립적으로 H, 할로, 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬 및 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알콕시로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- <72> 화학식 I 화합물의 또 다른 유형은 ---가 존재하지 않으며 W는 O를 나타내며; G 및 Z는 S를 나타내며; R₁₃은 치환 및 비치환 (C₁-C₆) 알킬로부터 선택되며; R₁은 -CH₂COOR를 나타내는 화합물을 포함한다. 본 유형의 하부유형은 R₂ 및 R₃이 독립적으로 H 및 치환 및 비치환 (G-C₆) 알킬로부터 선택되는 화합물을 포함한다.
- <73> 용어 "유사체(analog)"는 하나 또는 그 이상의 C, N, O 또는 S 원자에 의해 모 구조(parent structure)와 상이한 화합물을 포함한다. 따라서, 모 구조 내의 N 원자 중 하나가 S 원자로 대체되면, 대체된 후의 화합물은 대체되기 전 화합물의 유사체이다.
- <74> 용어 "입체이성질체(stereoisomer)"는 원자의 공간 배열만 상이할 뿐, 이들의 화학식 및 화학 구조는 동일한 이성질체를 포함한다. 입체이성질체는 거울상이성질체(enantiomer) 및 부분입체이성질체(diastereoisomer)를 포함한다.
- <75> 용어 "토오토머(tautomer)"는 평형에서 쉽게 상호전환 가능한 이성질체 형태를 포함한다. 엔올-케토(enol-keto) 토오토머리즘이 한 예이다.
- <76> 용어 "동질이상(polymorph)"은 화학적으로 동일한 구조를 가지면서 결정학적으로 구별되는 형태의 화합물을 포함한다.
- <77> 용어 "약제학적 수용가능한 용매화합물(solvate)"은 용질 화합물 분자 또는 그 이온이 있는 용매 분자의 조합을 포함한다.
- <78> 용어 "치환된"은 하나 또는 그 이상의 탄화수소가 치환체에 의해 대체됨을 의미하는데 치환체는 알킬, 알콕시, 알킬렌디옥시, 아미노, 아미디노, 아릴, 아랄킬 (예를 들면, 벤질), 아릴옥시 (예를 들면, 펜옥시), 아랄콕시 (예를 들면, 벤질옥시), 카르보알콕시 (예를 들면, 아실옥시), 카르복시알킬 (예를 들면, 에스테르), 카르복사미도, 아미노카르보닐, 시아노, 카르보닐, 할로, 하이드록실, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아랄콕시, 니트로, 설파닐, 설피닐, 설포닐, 및 티오를 포함하며, 여기에 제한되는 것은 아니다. 더욱이, 치환체도 치환될 수 있다.
- <79> 본원발명의 약제학적 수용가능한 염 형성 부분은 염기 첨가 염을 포함하는데, 예를 들면 Li, Na, 및 K 염과 같은 알칼리 금속 염, Ca 및 Mg 염과 같은 알칼리토금속 염, 리신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민, 콜린 등과 같은 유기 염기의 염, 암모늄 또는 치환된 암모늄 염을 포함한다. 염은 산 첨가 염을 포함할 수 있는데, 예를 들면 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 하이드로할라이드, 아세테이트, 타르트레이트, 말레에이트, 시트레이트, 숙시네이트, 팔모에이트, 메탄설포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 하이드록시나프토에이트, 벤젠설포네이트, 아스코르베이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트 등이 있다. 약제학적 수용가능한 용매화합물은 수화물일 수 있거나 또는 알코올과 같은 또 다른 결정화 용매를 포함할 수 있다.
- <80> 본원발명에 따르는 특히 유용한 화합물을 다음과 같다:
- <81> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일)에틸메틸]-펜옥시}-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르

하이드로클로릭 애시드 염

- <82> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <83> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <84> (S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <85> (S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <86> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-메톡시-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <87> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-니트로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <88> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <89> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드
- <90> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디포타슘 염
- <91> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디소듐 염
- <92> (S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <93> (S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <94> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <95> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-2-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <96> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 하이드로클로릭 애시드 염 (**화합물 16**)
- <97> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디소듐 염
- <98> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피온에이트 디포타슘 염
- <99> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-N,N-디메틸-프로피온아마이드하이드로클로릭 애시드 염
- <100> (R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염 (**화합물 20**)
- <101> (S)-2-아미노-3-{4-[3-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <102> (S)-2-아미노-3-{4-[2-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <103> (S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <104> (S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드

메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염

- <105> (S)-2-아미노-3-{4-[2-메톡시-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드
메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <106> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르
- <107> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <108> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <109> (S)-2-아미노-3-{4-[2-메톡시-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <110> (R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르
- <111> (S)-2-아미노-3-{4-[2-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <112> (S)-2-아미노-3-{4-[3-클로로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <113> (S)-2-아미노-3-{4-[3-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <114> (S)-2-아미노-3-{4-[2-플루오로-4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <115> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <116> (R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염 **화합물 36)**
- <117> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-클로로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <118> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-클로로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <119> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <120> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <121> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-플루오로-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <122> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <123> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일이텐메틸)-2-메톡시-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <124> (R,S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염
- <125> (S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드

드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염

(S)-2-아미노-3-{4-[4-(3-카르복시메틸-4-옥소-2-티옥소-티아졸리딘-5-일메틸)-3-트리플루오로메틸-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로릭 애시드 염.

상기 개시된 화합물 목록에 대한 바람직한 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 소듐, 포타슘 또는 마그네슘이다.

본원발명의 범위에 포함되는 화합물의 구조 및 3T3L-1 세포 내 이들의 글루코오스 흡수량은 다음 표 I-IV에 제시된다:

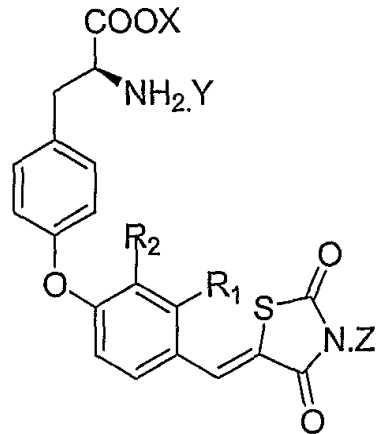
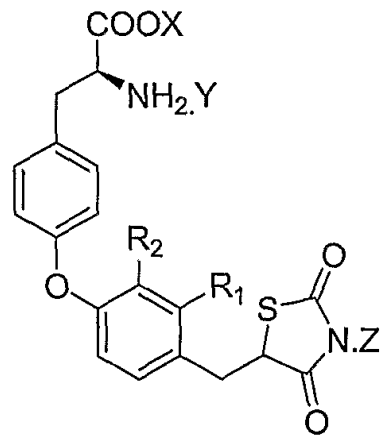


표 I 참조 화학식

[표 I]

화합물 번호	R ₁	R ₂	X	Y	Z	3T3L-1 세포 (1μM) 내 글루코오스 흡수량
10	H	H	K	none	K	2.07
11	H	H	Na	none	Na	1.49
3	F	H	CH ₃	HCl	H	1.20
5	Cl	H	CH ₃	HCl	H	NC
6	H	OCH ₃	CH ₃	HCl	H	NC
7	H	NO ₂	CH ₃	HCl	H	NC

<133> NC=기저에 대하여 1.2 배 미만



<134>

<135>

표 II 참조 화학식

<136> [표 II]

화합물 번호	R ₁	R ₂	X	Y	Z	3T3L-1 세포 (1 μ M) 내 글루코오스 흡수량
2 S-isomer	H	H	CH ₃	HCl	H	1.79
2 R-isomer	H	H	CH ₃	HCl	H	1.68
16	H	H	H	HCl	H	1.69*
19	H	H	N(CH ₃) ₂	HCl	H	1.82
12	Cl	H	CH ₃	HCl	H	1.45
13	H	Cl	CH ₃	HCl	H	1.61

<137>

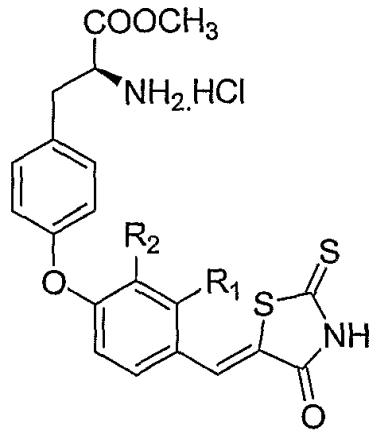


표 III 참조 화학식

[표 III]

화합물 번호	R ₁	R ₂	3T3L-1 세포 (1μM) 내 글루코오스 흡수량
20	H	H	NC
21	F	H	NC
22	H	F	NC
23	Cl	H	NC
24	H	Cl	1.39

NC=기저에 대하여 1.2 배 미만

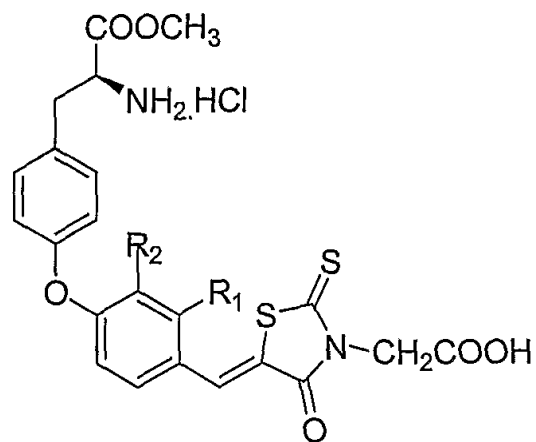


표 IV 참조 화학식

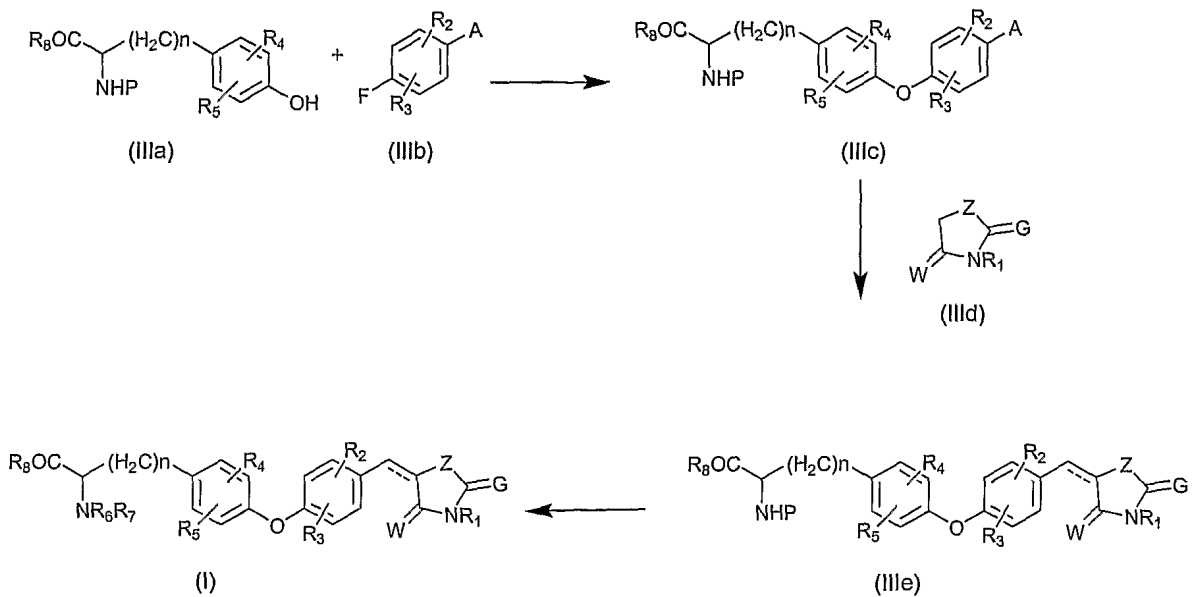
[표 IV]

화합물 번호	R ₁	R ₂	3T3L-1 세포 (1μM) 내 글루코오스 흡수량
37	Cl	H	NC
38	H	Cl	1.59
40	H	CF ₃	1.54

NC=기저에 대하여 1.2 배 미만

본원발명의 또 다른 특징에 따르면, 화학식 (I) 화합물의 제조방법이 다음의 도식 I에 제시된 바와 같이 제공되는데, 여기서 ---는 결합을 나타내며 모든 다른 표시는 앞서 정의된 바와 같다.

도식-I



여기서,

A= CHO 또는 CH₂-M;

P는 N-보호기이며;

---는 존재하거나 또는 존재하지 않는 결합을 나타내며;

M은 클로로, 브로모, 아이오도, O-SO₂CH₃, O-SO₂Ph, O-SO₂C₆H₄-CH₃ 및 유사한 이탈기로부터 선택되는 적절한 이탈기를 나타낸다.

THF, DMF, DMSO, DME 등의 용매 존재 하에서 또는 이들 용매의 혼합물이 사용되면서 화학식(IIIa) 화합물과 화학식(IIIb) 화합물의 반응은 화학식 (IIIc) 화합물을 생성한다. 상기 반응은 불활성 대기 하에서 일어날 수 있

다. 상기 반응은 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH 또는 이들의 혼합물과 같은 염기 존재 하에서 수행될 수 있다. 반응 온도는 20℃ 내지 150℃, 바람직하게는 30℃ 내지 100℃이다. 반응 시간은 1 내지 24시간, 바람직하게는 2 내지 6시간이다. 화학식(IIIc) 화합물과 화학식(IIId) 화합물의 반응은 다음 방법에 의해 수행될 수 있다:

- <157> a. 탈수반응에 의한 알데히드 그룹과 (IIId)의 활성 메틸렌 그룹의 반응에 의해 C-C 결합을 만드는 방법;
- <158> b. A가 CH_2M 이고 염기 존재하에서 (IIId)의 고리 질소에 부착할 때 C-N 결합을 만드는 방법.
- <159> 상기 두 가지 방법은 모두 염기 존재하에서, 그리고 톨루엔, 메톡시에탄올 및 이들의 혼합물과 같은 용매 존재 하에서 수행되어서 화학식(IIIe) 화합물을 산출할 수 있다. 다른 혼합물 없이 소듐 아세테이트 존재하에서 반응이 수행될 때, 반응온도는 60℃ 내지 150℃일 수 있다. 피페리딘 아세테이트 또는 벤조에이트, 소듐 아세테이트와 같은 적절한 촉매 또는 이들 촉매의 혼합이 또한 사용될 수 있다. 소듐 아세테이트는 용매 존재 하에서 사용될 수 있으나, 다른 혼합물 없이 소듐 아세테이트가 사용되는 것이 바람직하다. 반응에서 생성되는 물은 딘 스타크 물 분리기(Dean Stark water separator)를 사용하거나 또는 분자 시브(molecular sieve)와 같은 물-흡수제를 사용하여 제거될 수 있다.
- <160> 화학식(I)을 산출하기 위한 화학식(IIIe)의 탈보호반응은 -10℃ 내지 50℃의 온도에서 DCM, 에틸 아세테이트, 물 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 존재하에서 HCl, 황산, 아세트산과 같은 산을 사용하여 수행될 수 있다.
- <161> 본원발명의 또 다른 구체예에서, ---가 결합을 나타내는 화학식(I)의 인접기 반응단계(penultimate step)를 환원시킴으로써 화학식(I) 화합물을 제조하는 방법이 제공된다. ---가 결합 없음을 나타내고 다른 모든 표시들은 전술한 바와 동일하게 정의될 때는, 환원반응이 요구되지 않는다. 환원반응은 기체상 상태 수소 및 Pd/C, Rh/C, Pt/C, 라니 니켈(Raney Nickel) 등과 같은 촉매 존재 하에서 수행될 수 있다. 촉매의 혼합도 사용될 수 있다. 상기 반응은 메탄올, 디클로로메탄, 다이옥산, 아세트산, 에틸 아세테이트 등과 같은 용매 존재하에서 수행될 수 있다. 용매의 혼합물이 사용될 수 있다. 대기압 내지 100 psi의 기압이 사용될 수 있다. 촉매는 5-10% Pd/C 일 수 있으며, 사용된 촉매의 양은 50-300% w/w 일 수 있다.
- <162> 본원발명에 사용된 보호기 P는 t-부톡시 카르보닐(t-Boc), 트리틸(trityl), 트리플루오로아세틸, 벤질옥시, 벤질옥시 카르보닐(Cbz) 등과 같은 전통적인 보호기이다.
- <163> 약제학적 수용가능한 염은 에테르, THF, 메탄올, t-부탄올, 다이옥산, 이소프로판올, 에탄올 등과 같은 용매 내에서, 화학식(I)의 화합물과 소듐 하이드록사이드, 소듐 메톡사이드, 소듐 하이드라이드, 포타슘 t-부톡사이드, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드 등과 같은 염기 1 내지 4 당량과의 반응에 의해 제조된다. 용매의 혼합물이 사용될 수 있다. 또한 리신, 아르기닌, 디에탄올아민, 콜린, 구아니딘 및 이들의 유도체와 같은 유기 염기가 사용될 수 있다. 그 대신에, 에틸 아세테이트, 에테르, 알코올, 아세톤, THF, 다이옥산 등과 같은 용매 내에서 하이드로클로릭 애시드, 하이드로브롬산, 질산, 황산, 인산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산(methane sulfonic acid), 아세트산, 시트르산, 말레익산(maleic acid), 살리실산, 하이드록시나프토익 애시드, 아스코르브산, 팔미트산, 석신산, 벤조산, 벤젠 설폰산, 타르타르산 등과 같은 산으로 처리함으로써 산 첨가 염이 제조된다. 용매 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- <164> 본원발명은 또한 일반적으로 약제학적으로 사용되는 담체, 희석제 등과 조합하여, 앞서 정의된 하나 또는 그 이상의 화학식(I) 화합물, 이들의 토오토머, 이들의 유도체, 이들의 유사체, 이들의 입체이성질체, 이들의 동질이상, 이들의 약제학적 수용가능한 염, 이들의 약제학적 수용가능한 용매화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <165> 약제학적 조성물은 알약, 캡슐, 분말, 시럽, 물약(solutions), 현탁액(suspensions) 등과 같은 일반적으로 사용되는 형태일 수 있으며, 적절한 고체 또는 액체 담체 또는 희석제 내에, 또는 주사액 또는 주사 현탁액을 형성하기 위한 적절한 멸균 매질 내에 향신료, 감미료 등을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 1 내지 15 중량%의 활성 화합물을 함유하며, 조성물의 나머지는 약제학적 수용가능한 담체, 희석제, 부형제(excipient) 또는 용매이다.
- <166> 적절한 약제학적 수용가능한 담체는 고체 충전제 또는 희석제 그리고 멸균 수용액 또는 유기용매를 포함한다. 활성 화합물은 전술한 바와 같은 범위 내에서 바람직한 복용량을 제공하기에 충분한 양으로 상기 약제학적 조성물 내에 존재할것이다. 따라서, 경구 투여를 위하여, 상기 화합물들은 적절한 고체 또는 액체 담체 또는 희석제와 조합되어서 캡슐, 알약, 분말, 시럽, 물약(solutions), 현탁액 등을 형성할 수 있다. 만약 요구된다면, 상기 약제학적 조성물들은 향신료, 감미료, 부형제 등과 같은 추가적인 구성성분을 함유할 수 있다. 비경구 투여를

위하여, 상기 화합물들은 멸균 수성 또는 유기 매질과 조합되어서 주사 용액 또는 현탁액을 형성할 수 있다. 예를 들면, 수용성의 약제학적으로-수용가능한 산 첨가 염 또는 이들 화합물의 알칼리 또는 알칼리토 금속 염의 수용액뿐만 아니라, 참깨 또는 땅콩 오일, 수성 프로필렌 글리콜 등 내의 용액이 사용될 수 있다. 따라서 상기 방법으로 제조된 주사 용액은 정맥으로(intravenously), 복강으로(intraperitoneally), 피하로(subcutaneously), 또는 근육으로(intramuscularly) 투여될 수 있으며, 인간의 경우 근육 투여가 선호된다.

<167> 본원발명의 약제학적 조성물은 당뇨병에 대한 동물 실험에서 제시된 바와 같이 혈당, 혈청 인슐린 및 트리글리세리드 수준을 감소시키는데 효과적이다. 따라서 본원발명의 약제학적 조성물은 당뇨병, 타입 I 및 타입 II를 치료하는데 효과적이다. 본원발명의 약제학적 조성물은 또한 비만, 염증, 자가면역 질환의 치료에 효과적이다. 본원발명의 약제학적 조성물은 또한 플라즈마 내 유리 지방산 및 콜레스테롤 수준을 감소시키는데 효과적이다. 더욱이 본원발명의 약제학적 조성물은 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome)과 같은 인슐린 저항성 관련 질환, 뿐만 아니라 고지혈증(hyperlipidemia), 관상동맥질환(Coronary Artery Disease) 및 말초혈관질환(Peripheral vascular disease)의 치료, 및 염증 및 면역 질환, 특히 TNF- α , IL-1, IL-6과 같은 사이토카인 및 COX-2와 같은 사이클로옥시게나제에 의해 매개된 염증 및 면역 질환의 치료에 유용하다. 일반적으로, 환자의 특정 질환을 치료하기 위한 효과적인 복용량은 질환 또는 질병의 증상 또는 징후를 완화하기 위한 치료 중에 의사에 의해 쉽게 결정되고 조절된다. 일반적으로, 몸무게 kg 당 약 0.01 내지 1000 mg의 활성 물질 일일 복용량이 효과적인 결과를 얻기 위한 투여에 적합하다. 일일 복용량은 한 번의 복용으로 또는 여러 번의 복용으로 나누어 투여될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 개인적인 반응에 따라서, 최초 처방된 일일 복용량을 초과하거나 또는 미달일 수 있다. 전형적인 약제학적 제제는 일반적으로 1회 복용량 당 화학식 I의 활성 화합물 및/또는 이것의 약제학적 활성 염 또는 용매화합물 약 0.2 내지 약 500 mg을 함유한다.

<168> 용어 "치료적 효과량" 또는 "효과량"은 치료가 요구되는 포유류에 단독으로 또는 또다른 치료제와 함께 투여될 때, 이하에서 정의되는 바와 같이 치료에 영향을 미치기에 충분한 양의 화학식 I 화합물 또는 그 혼합물의 양을 의미한다. 더욱 구체적으로는, 글루코오스, 지방산, 콜레스테롤 또는 트리글리세리드의 플라즈마 수준을 감소하거나 또는 비만, 자가면역 질환, 염증, 면역 질환, 당뇨병 및 인슐린 저항성 관련 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "동물"은 모든 포유류를 포함하며, 특히 인간을 포함한다. 이러한 동물들은 또한 본원에서 치료가 요구되는 대상 또는 환자라고 기재된다. 치료적 효과량은 치료될 대상 및 질병의 조건, 대상의 몸무게 및 나이, 질병 상태의 심각성, 선택되는 특정의 화학식 I 화합물, 후속하는 복용방법(dosing regimen), 투여 시간, 투여 방법 등에 따라 매우 다양하며, 이러한 모든 것은 본원발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

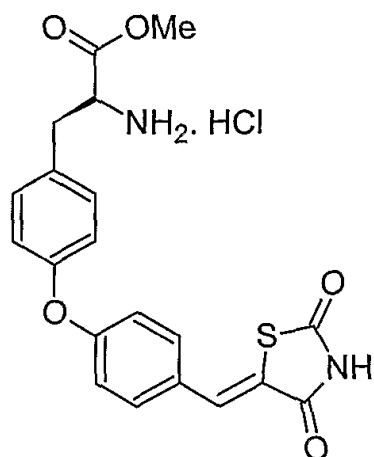
<169> 용어 "치료" 또는 "치료법"은 포유류의 질병에 대한 치료를 의미하는데, 다음을 포함한다:

- <170> a) 질병 예방, 즉 질병의 임상 증상을 발전하지 않도록 하기;
- <171> b) 질병 억제, 즉 임상 증상의 발전을 늦추거나 또는 저지하기; 및/또는
- <172> c) 질병 완화, 즉 임상 증상을 퇴보시키기.

<173> 본원발명은 아래에 제시된 실시예에 의해 더욱 자세히 설명되며, 실시예는 단지 실증을 위하여 제시되며 본원발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

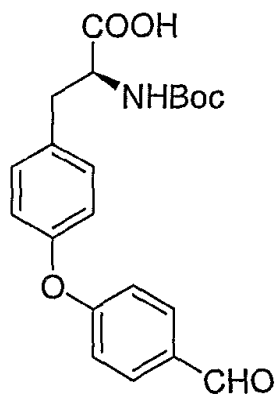
<174> 실시예 1

<175> 5-[4-(4-(2-아미노-2- 메톡시카르보닐에틸)펜옥시)벤즈일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온 하이드로클로라이드 염의 합성.



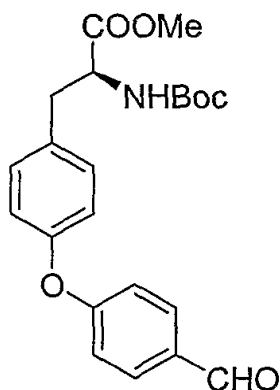
(1)

단계 I: (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-(4-포르밀펜옥시)페닐)-프로파노익 애시드의 제조



아르곤 하에서 N-tert-부톡시카르보닐-L-타이로신(2.42 Kg, 8.3 moles)을 건조 DMF(7.26 L)에 용해시키고 완전히 용해될 때까지 교반한다. K₂CO₃(3.57 Kg, 25.81 moles), 4-플루오로벤즈알데히드(5.34 Kg, 43.01 moles)를 첨가하고 아르곤 하에서 70 ± 5℃에서 48시간 동안 교반한다. 그 후 반응 혼합물을 30℃ 미만으로 냉각시킨다. 상기 반응 혼합물을 물(75 L)에 붓고 15분 동안 교반한다. 에틸 아세테이트(40 L)를 첨가하고 30분 동안 교반한다. 유기층을 분리시키고 수성층은 HCl로 pH 2로 산성화시킨다. 고체 침전물은 에틸 아세테이트(40 L)에 용해되고 수성층은 분리된다. 유기층은 식염수(40 L)로 세척되고, 소듐 설페이트로 건조되고 감압하에서 용매를 증발시킨다. HPLC 순도(93.4%) 및 HPLC에 의한 키랄 순도(100%)가 관찰된다. 무수 MgSO₄로 건조하고 감압하에서 증발시킨다. 옅은 노란색 고체 (3.06 Kg, 99.3%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (중첩된 d, J = 9.0 Hz, 4H), 4.63 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

단계 II: (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-(4-포르밀펜옥시)페닐)-프로파노익애시드 메틸 에스테르의 제조



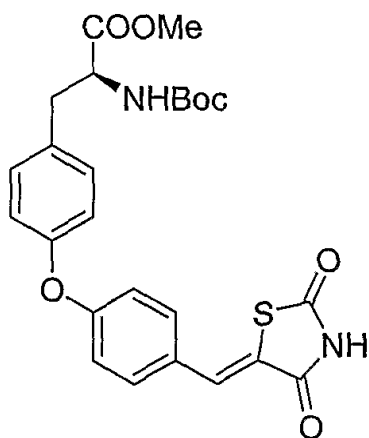
<181>

<182>

(S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-(4-포르밀펜옥시)페닐)-프로파노익애시드(2.97 Kg, 7.7 moles)를 건조 DMF(14.84 L)에 용해시킨다. 불활성 대기 하에서 NaHCO_3 (1.29 Kg, 15.4 moles) 및 아이오도메탄(6.56 Kg, 46.19 moles)을 첨가하고 실온에서 14시간 동안 교반한다. TLC(SiO_2 겔, CHCl_3 -MeOH, 9:1)을 사용하여 반응의 완결을 모니터링한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 15분 동안 교반한다. 에틸 아세테이트(40 L)를 첨가한다. 유기 층은 식염수로 세척되고 감압하에서 증발된다. 수득물 3.06 Kg, 99.3%, HPLC 순도 94.6% 및 키랄 순도 100% ee. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 9.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (중첩된 d, 4H), 5.03 (brs, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (dd, J=5.7 및 13.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 6.3 및 13.8 Hz, 1H), 1.43 (3, 9H).

<183>

단계 III: (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르의 제조



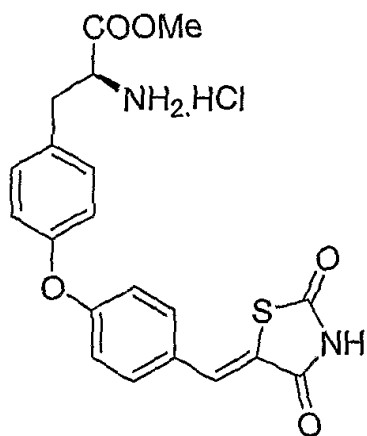
<184>

<185>

(S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-(4-포르밀펜옥시)페닐)-프로파노익애시드 메틸 에스테르(3.05 Kg, 7.64 moles)를 톨루엔(18 L)에 용해시킨다. 벤조산(144.9 g), 피페리딘(87.6 g) 및 2,4-티아졸리딘디온(1.11 Kg, 20.5)을 순서대로 첨가한다. 공비혼합물적으로 6시간 동안 물을 제거한다. TLC(SiO_2 겔, CHCl_3 -MeOH, 19:1)을 사용하여 반응의 완결을 모니터링한다. 용매의 반을 증발시킨 후 실온으로 냉각시키고, 5% 소듐 바이카보네이트 용액, 물, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조된다. 수득물 3.80 Kg, 99.9%, 키랄 순도 100% ee. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 5.4 및 13.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.3 및 13.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H).

<186>

단계 IV: 5-[4-(4-(2-아미노-2-메톡시카르보닐에틸)펜옥시)벤즈일리덴]티아졸리딘-2,4-디온 하이드로클로라이드 염의 제조



(1)

<187>

<188>

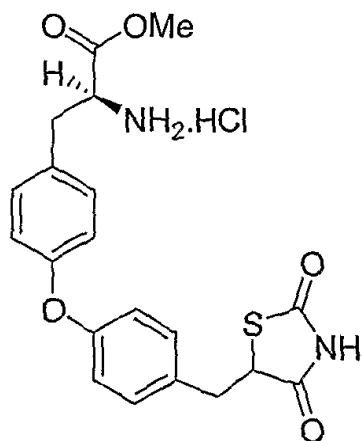
건조 HCl 기체가 0℃ 내지 5℃에서 2시간 동안 천천히 디클로로메탄(100 ml) 내 2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[4-(2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르(1.2 g, 2.4 mmol) 용액을 통과였다. 반응이 완결된 이후, 과량의 하이드로클로릭 애시드 가스는 질소 가스를 버블링함으로써 제거되었다. 그 후 분리된 고체는 여과되었고, 디클로로메탄(25 ml)으로 세척되었으며 건조되어서 표제 생성물을 산출하였다. ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ ppm: 7.76(s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.1(m, 4H), 4.3(t, 1H), 3.73(s, 3H), 3.14(m, 2H), m/z^{M+1} 399.2.

<189>

실시예 2

<190>

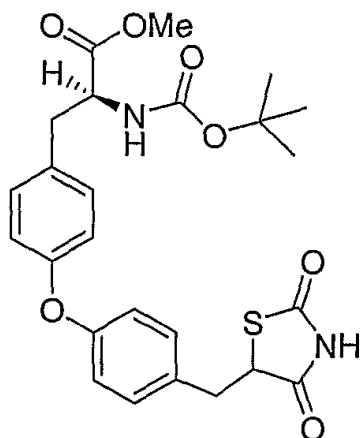
(S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(화합물 2)의 합성



<191>

<192>

단계 I: (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일이텐메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉 애시드 메틸 에스테르 하이드로클로라이드의 제조



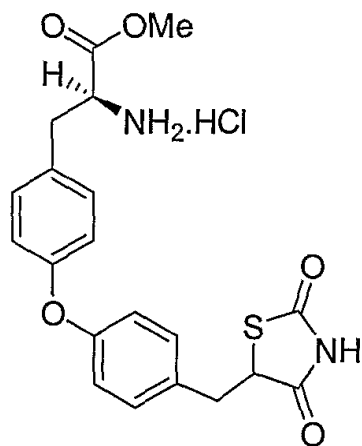
<193>

<194>

(S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일)에틸메틸]-페녹시}-페닐}-프로피오닉 에시드 메틸 에스테르(2.5 Kg, 5.02 moles)를 메탄올(25 L)에 용해시킨다. 질소 대기 하에서 팔라듐-숯 (palladium on charcoal) (10%, 940g, wet 50%)를 첨가한다. 75 + 5℃까지 온도를 높이고 150-200 psi로 수소를 충전하고 18시간 동안 유지시킨다. HPLC로 반응 완결을 모니터링한다. 실온으로 냉각하고 Celite® 층을 관통시켜 촉매를 여과한다. 메탄올로 상기 층을 세척한다. 용매를 증발시키고 화합물을 건조시킨다. 수득물 100%, 2.51 Kg. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ; 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (중첩된 d, 4H), 5.03 (br, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 3.9 및 9.3Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 3.9 및 14.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 9.6 및 14.1Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

<195>

단계 II: (S)-2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일)메틸]-페녹시}-페닐}-프로피오닉에시드 메틸 에스테르 하이드로클로라이드의 제조



(2)

<196>

<197>

단계 4 생성물(2.5 Kg)을 MTBE(9.66 L)와 메탄올(9.85 L) 혼합물에 현탁시키고 여기에 에테르(13.6 L) 내 2M HCl을 첨가하고 반응이 완결될 때까지 반응 혼합물을 교반한다. 크루드 혼합물을 정제하여 98.35 순수 생성물의 1.3kg(60.0%)을 산출하였다. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.96 (중첩된 d, 4H), 4.91 (dd, J = 4.2 및 9.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 4.5 및 14.4 Hz, 1H), 3.09-3.16 (m, 2H).

<198>

실시예 3 내지 11

<199>

추가적인 화합물들은 일반적으로 실시예 1의 과정에 따라 제조되었다.

<200>

화합물 분석은 표 1에 제시된다

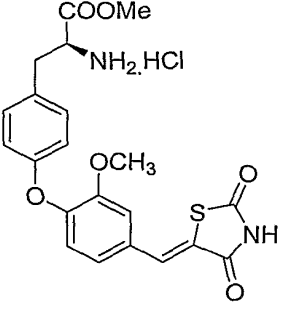
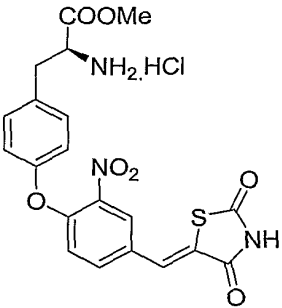
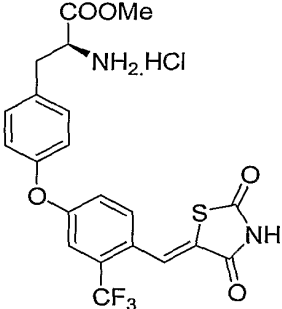
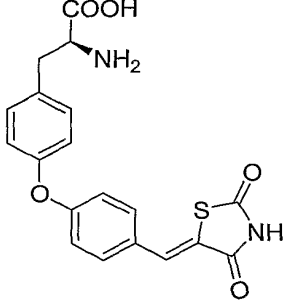
<201>

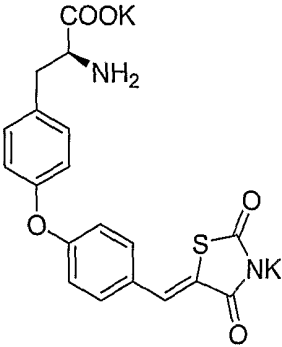
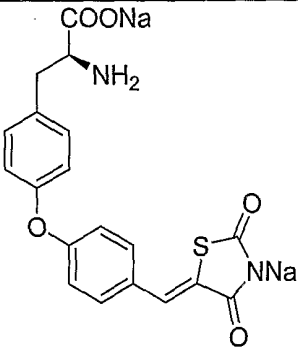
표 1: 환원되지 않은 티아졸리딘디온 화합물

표 1

Example No.	Structure	Analytical Data
3		Yield: 0.200gm (83.3% ¹ HNMR (DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 6.9(m,1H), 7.1(m,2H),7.3(m,2H), 7.5(m, 1H), 7.7(s, 1H),8.5(bs,2H) ; m/z ^{m+1} : 417.1.
4		Yield : 0.45gm (93.7% ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H). 7.0 (m,3H), 7.3(d, 2H), 7.5(m,1H), 7.8(s,1H), 7.9(s, 1H), 8.4(bs, 2H); m/z ^{m+1} : 433.2.
5		Yield : 0.39gm (97.5%, ¹ HNMR (DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H). 7.1(m, 4H), 7.2(d, 2H), 7.5(d,1H), 7.8(s,1H), 8.4(bs,2H); m/z ^{m+1} : 433.2.

<202>

6		<p>Yield : 0.095gm (56.78% , ¹HNMR DMSO- d₆ 400MHz): δ 3.1 (dd, 2H), 3.71(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.27(t, 1H), 6.90(d, 2H), 7.00(d, 1H), 7.20(m, 3H), 7.39(d, 1H) 7.80(s, 1H) 8.4(bs, 2H); m/z^{m+1}: 429,</p>
7		<p>Yield : 0.085gm(60.16% , ¹HNMR DMSO- d₆ 400MHz): δ 3.16(d, 2H), 3.72(s, 3H), 4.34(t, 1H), 7.15(dd, 3H), 7.35(d, 2H), 7.86(m, 2H), 8.34(d, 1H), 8.55(bs, 2H) m/z^{m+1}: 444.</p>
8		<p>Yield 0.131g (40.8%,HPLC Purity 91.8%); ¹HNMR (DMSO-d₆ 400MHz);δ3.1(m,2H),3.7(s,3H),4.3(m,1H),7.1(d,2H),7.3(m,3H),7.4(d,1H), 7.72(d, 1H),7.79 (s,1H) m/z^{m+1};467.1</p>
9		<p>Yield : 0.24gm (87.3 % ,¹HNMR DMSO- d₆ 400MHz): δ 3.1 (m, 2H), 4.2(m, 1H), 7.1 (m,4H), 7.3(d, 2H), 7.6(d, 2H), 7.7(s, 1H).m/z^{m+1}: 384.8,</p>

10		Yield: 0.75 g (82.46%), ¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 2.4(m, 1H), 2.98(d, 1H), 3.10(m, 1H), 6.93(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.50(d, 2H), m/z ^{m+1} : 385.1
11		Yield : 0.76gm(85.29% , ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 2.4(m, 1H), 2.98(d, 1H), 3.09(m 1H), 6.93(d,2H),7.03(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.50(d,2H), m/z ^{m+1} : 385.0

<204>

<205>

실시예 12 내지 18

<206>

추가적인 화합물들은 일반적으로 실시예 2의 과정에 따라 제조되었다.

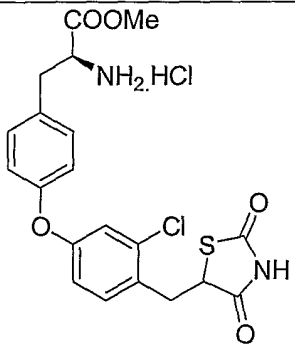
<207>

화합물 분석을 표 2에 제시된다.

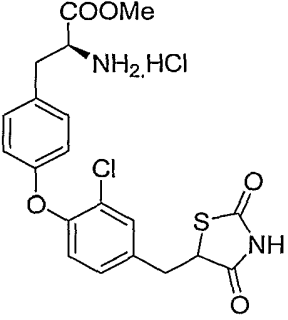
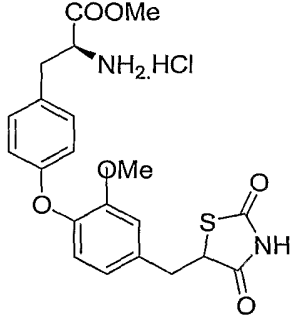
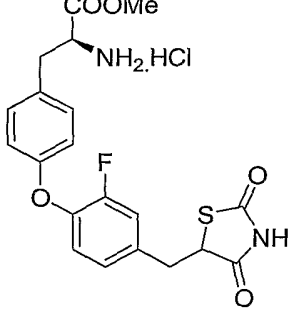
<208>

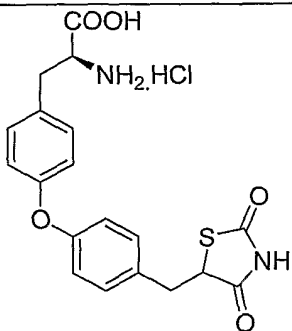
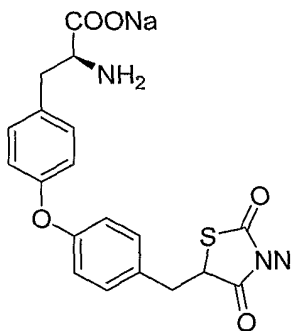
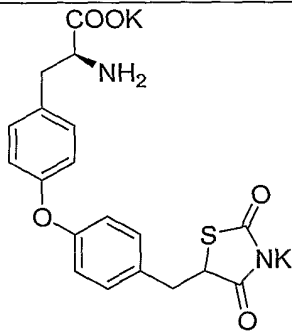
표 2: 환원된 티아졸리딘디온 화합물

표 2

Example No.	Structure	Analytical Data
12		Yield: 0.145gm(96.0% , ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.0(m, 2H), 3.19(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(s, 3H),4.2(m, 1H), 4.88(m,1H), 6.9(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.2(m, 2H), 7.37(d,1H), m/z ^{m+1} : 435.2.

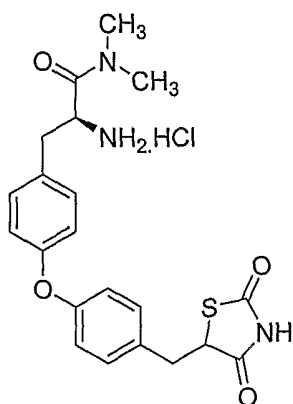
<209>

13		<p>Yield : 0.18gm(96.0% , ¹HNMR DMSO- d₆ 400MHz): δ 3.02(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.7(s, 3H),4.28(m, 1H), 4.95(m,1H), 6.9(m, 2H), 7.0(d, 1H), 7.2(m, 3H), 7.5(s,1H), m/z^{m+1}: 434.9.</p>
14		<p>Yield 0.180g(69.50%,HPLC Purity 94.7%);¹HNMR (DMSO-d₆ 400MHz);δ3.1(m,3H),3.4(dd,1H), 3.7(s,3H),3.72(s,3H),4.2(t,1H),4.9(m,1H),6.7(d,2H),6.8(d,1H),6.9(d,1H),7.0(s,1H),7.1(d,2H),8.5(bs,2H); m/z^{m+1};431.2</p>
15		<p>Yield 0.49g(97.6%);¹HNMR (DMSO-₆ 400MHz);δ3.0(m,2H), 3.1(m,1H),3.4(s,1H),3.7(1,3H), 4.2(m,1H),4.9(m,1H),6.9(d,2H),7.0(d,2H),7.2(d,2H),7.3(d,2H) ; m/z^{m+1};419.1</p>

16		Yield : 2.8gm (93.3 %, ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz) : δ 3.1 (m, 3H), 3.3 (m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.8(m, 1H), 6.9 (m, 4H), 7.2(m, 4H).m/z ^{m+1} : 387.1, MP- 181-190 °C.
17		Yield 0.620g (69.58%,HPLC Purity 98.4%); ¹ HNMR(DMSOd ₆ 400MHz);δ2.6(m,2H),3.0(dd,1H),3.1(m,1H),3.4(dd,1H),4.2(dd,1H),6.8(d,4H),7.2(d,4H); m/z ^{m+1} ;387.1
18		Yield 0.600g(62.69%,HPLC Purity 90.5%); ¹ HNMR (DMSO- d ₆ 400MHz); δ2.6(m,2H),3.0(dd,1H), 3.1(m,1H),3.3(dd,1H),4.2(dd,1H), 6.8(d,4H),7.2(d,4H);m/z ^{m+1} ; 387.1

실시예 19

2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-페녹시]-페닐} -N,N-디메틸프로피온아마이드 하이드로클로릭 애시드 염의 합성.

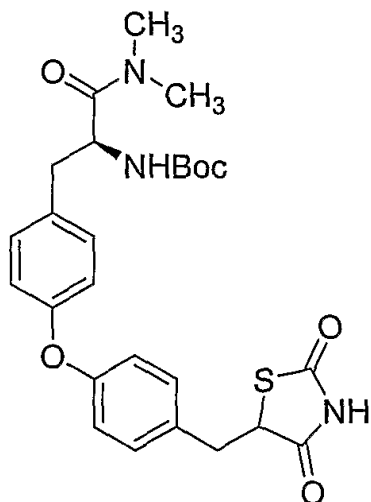


(19)

단계 I

(1-디메틸카바모일-2-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-에틸)-카르바믹애시드 tert-부틸

에스테르의 합성.



<217>

<218>

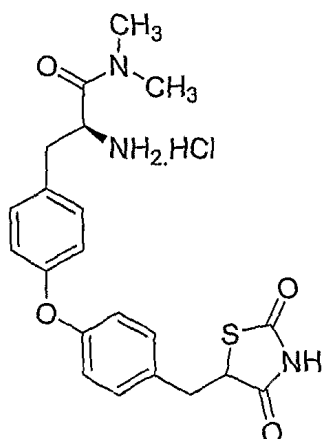
화합물 2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-프로피오닉애시드(4.2 g, 8.63 mmol)가 CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해되었고 아르곤 대기 하에서 실온에서 교반되었다. 트리에틸아민(1.44 mL, 0.014 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP 시약, 4.19 g, 9.5 mmol)가 첨가되었으며 반응 혼합물은 15분 동안 교반되었다. 디메틸아민(THF 내 2.0 M 용액, 5.6 mL, 11.2 mmol)이 첨가되었으며 결과물인 용액은 실온에서 약 1시간 동안 교반되었다. 용매는 감압하에서 제거되었으며 결과물인 오일은 EtOAc(100 mL)에 흡수되었다. 유기층은 0.5 N NaOH(1 x 50 mL), 물(1 x 100 mL) 및 식염수(1 x 100 mL)로 추출되었다. CHCl_3 -MeOH(19:1)를 사용한 크루드 생성물의 실리카 겔 크로마토그래피는 순수한 아마이드, (1-디메틸카바모일-2-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-에틸)-카르바믹 애시드 tert-부틸 에스테르(0.61g, 13.8%)를 산출하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.17 (중첩된 d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (중첩된 d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (중첩된 d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (중첩된 d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

<219>

단계 II

<220>

2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-N,N-디메틸프로피온아마이드하이드로클로릭 애시드 염의 제조.



(19)

<221>

<222>

(1-디메틸카바모일-2-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-에틸)-카르바믹애시드 tert-부틸 에스테르(0.25 g)가 CH_2Cl_2 에 용해되었으며 0-5°C로 냉각되었다. 염화수소가 30분 동안 상기 용액을 통하여 버블

링되었다. 과량의 HCl은 탈가스되었으며 CH_2Cl_2 가 제거되었다. 잔류 고체는 EtOAc(2 x 25 mL)로 분쇄되었으며, 용액의 웃물을 가만히 따랐으며, 건조되어서, 원하는 화합물 2-아미노-3-{4-[4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-펜옥시]-페닐}-N,N-디메틸프로피온아마이드하이드로클로릭 애시드 염을 백색의 비결정질 고체(0.16 g, 73.1%)로 산출하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 12.05 (br, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.90 (dd, $J = 9.6$ 및 4.4 Hz, 1H), 4.53 (br, 1H), 2.91-3.14 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

<223>

로다니아(Rhodanina) 및 로다닌(rhodanine) 아세트산 화합물은 각각 단계 III에서 로다닌 또는 로다닌 아세트산을 사용하는 실시예 1 및 2에서 보고된 일반적인 방법에 따라 제조되었다. 로다닌 시리즈 분자에 대한 환원은 일반 방법 A에 의해 수행되었으며, 로다닌 아세트산 시리즈에 대한 환원은 일반 방법 B에 의해 수행되었다.

<224>

일반 방법 A

<225>

톨루엔(120 mL) 내 출발물질(1.0 g, 1 eq)에 1,4-디하이드로-3,5-디카르보에톡시-2,6-디메틸 피리딘(1.3 eq) 및 실리카 겔(3.0 g)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80°C로 가열되었으며 36시간 동안 교반되었다. 반응 과정은 HPLC에 의해 모니터링되었다. 반응 혼합물은 여과되었고 에틸 아세테이트로 세척되었다. 용매는 감압하에서 증발되었으며 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해되었으며 물은 HCl로 세척되었다. 에틸 아세테이트는 감압하에서 증발되었다.

<226>

일반 방법 B

<227>

Pt(IV)산화물(0.35mmol)이 메탄올 (250mL) 내 화합물(2.62mmol) 용액에 첨가되었으며 수소화처리 플라스크 (hydrogenator flask)에 충전되었다. 반응 혼합물은 80시간 동안 210 psi 압력에서 수소화처리(hydrogenate) 되었으며 HPLC에 의해 모니터링되었다. 미반응 출발물질을 함유하는 수득된 크루드 생성물은 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

<228>

실시예 20 내지 46

<229>

추가적인 화합물들은 일반적으로 실시예 19의 과정을 따라 제조되었다. 화합물 분석은 표 3 내지 6에 제시된다.

<230>

표 3: 환원되지 않은 로다닌 화합물(Non-reduced Rhodanine compounds)

표 3

Example No.	Structure	Analytical Data
20		Yield: 3.6 g, (93.2 %), ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 7.1 (q, 4H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.5 (bs, 2H), m/z M^{+1} 415.

<231>

21		Yield: 0.108g (69.0%), ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.14(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 6.98(d,1H), 7.1(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.7(s,1H) m/z ^{m+1} : 433.2.
22		Yield : 0.11gm(69.0% , ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 7.07(d, 2H), 7.09(m, 1H), 7.28(m, 2H), 7.3(m,1H),7.64(s,1H),7.75(d,1H) m/z ^{m+1} : 433.2.
23		Yield : 0.30gm(94.0% , ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.0(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.17(m, 2H), 7.2(d, 1H), 7.3(d,2H),7.5(d,1H),7.7(s,1H) m/z ^{m+1} : 449.1.
24		Yield : 0.3gm(84.0% , ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.12(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.6(s,1H),7.9(s,1H), m/z ^{m+1} : 449.1.

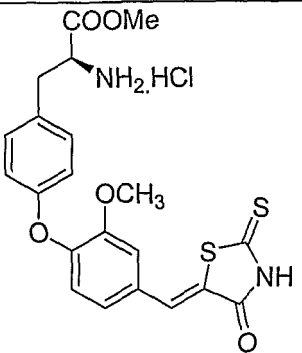
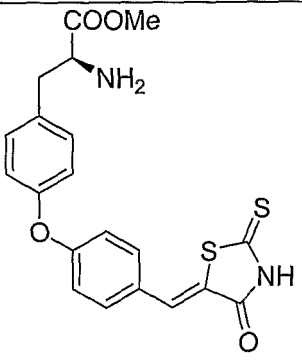
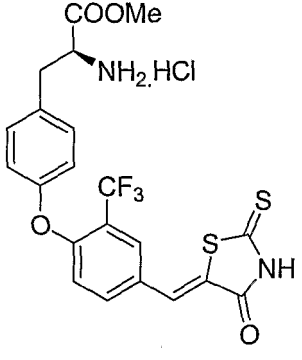
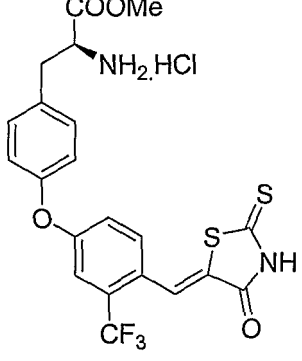
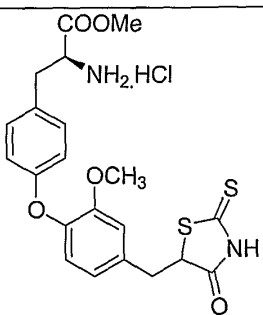
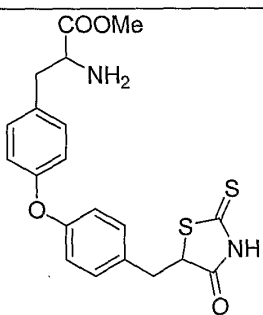
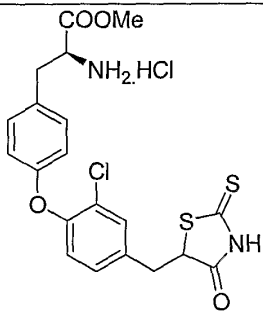
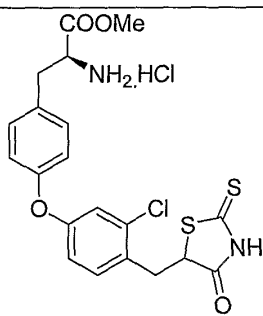
25		Yield 0.125g (80.64%, HPLC Purity 93.8%); ^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz); δ 3.1(m,2H), 3.7(s,3H), 3.84(s,3H), 4.2(m,1H), 6.9(d,2H), 7.0(d,1H), 7.2(m,3H), 7.4(d,1H), 7.6(s,1H), 8.5(bs,2H); m/z^{m+1} ; 445.1
26		Yield : 1.52gm (94.4 %, ^1H NMR DMSO- d_6 400MHz) : δ 3.1 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.1 (m,4H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 3H). m/z^{m+1} : 414.8.
27		Yield: 0.19 gm (77 %), ^1H NMR DMSO- d_6 400MHz): δ 3.1(d,2H), 3.7(s,3H), 4.3(m,1H), 7.0(d,1H), 7.1(d,2H), 7.3(d,2H) 7.7(s,1H), 7.8(s,1H), 8.0(d,1H), 8.5(bs,2H); m/z^{m+1} ; 483.0
28		Yield: 0.20 gm (81 %), ^1H NMR DMSO- d_6 400MHz): δ 3.1(m,2H), 3.7(s,3H), 4.3(m,1H), 7.1(d,2H), 7.3(m,3H), 7.4(d,1H) 7.6(d,1H), 7.7(d,1H), m/z^{m+1} ; 483.1

표 4: 환원된 로다닌 화합물(Reduced Rhodanine compounds)

표 4

Example No.	Structure	Analytical Data
29		Yield 0.139g (84.27 %,HPLC Purity 95.5%); ¹ HNMR (DMSO-d ₆ 400MHz);δ3.0(d,2H),3.2(m,1H),3.69(s,3H),3.72(s,3H)4.2(m,1H),5.0(m,1H), 6.7(d,2H),6.8(d,1H),6.9(d,1H),7.08(s, 1H),7.15(d,2H),8.4(bs,2H); m/z ^{m+1} ;446
30		Yield: 0.35gm (86.8 %, ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.1 (dd, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (t, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.9 (m, 4H), 7.2 (m, 4H), 8.5 (bs,2H), 13.1 (bs,1H).m/z ^{m+1} : 417.1,
31		Yield: 0.14 gm (70 %), ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (s,1H), 8.41 (bs,2H).m/z ^{m+1} : 451.1,
32		Yield: 0.14 gm (70 %), ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (d,1H), 8.5 (bs,2H).m/z ^{m+1} : 451.1,

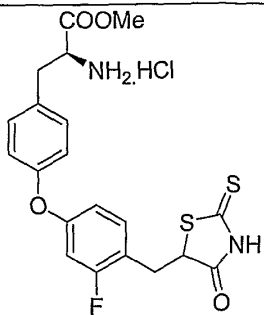
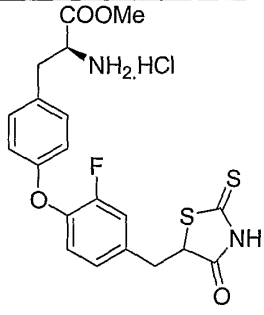
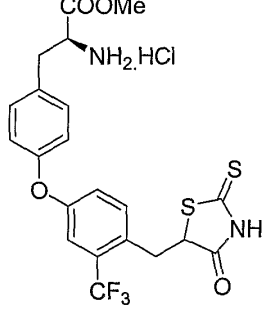
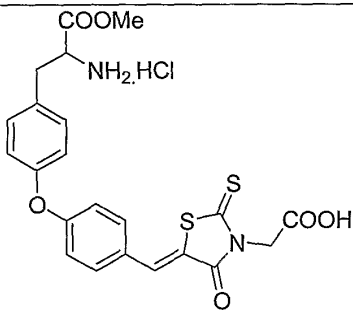
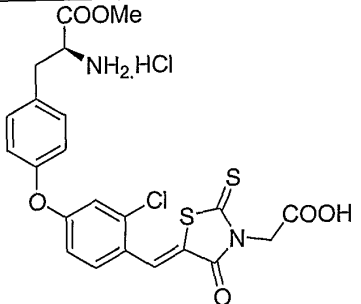
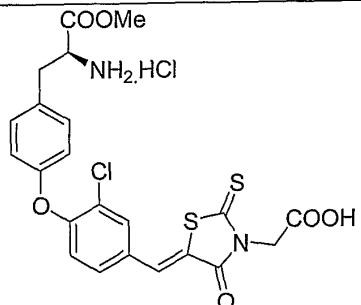
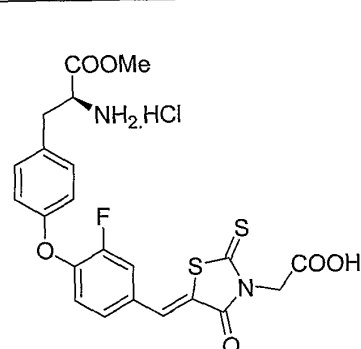
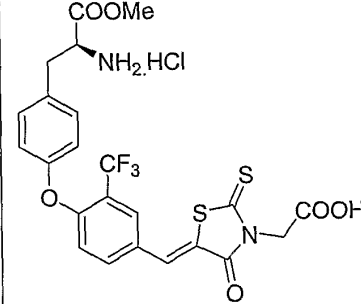
33		Yield: 0.090g (58.4 %, ¹ H NMR DMSO-d ₆ 400MHz): δ 3.18 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 4.9(m, 1H), 6.8(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.3(m, 3H), 8.4(bs, 2H), m/z ^{m+1} :435.2
34		Yield 0.100g(58.8%, ¹ H NMR DMSO-d ₆ 400MHz): δ 3.0(m, 2H), 3.3(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(t, 1H), 5.0(t, 1H), 6.9(d, 2H), 7.1(d, 2H), 7.29(m, 3H), 8.5(bs, 2H), m/z ^{m+1} : 435.4
35		Yield: 0.237 g (77.4 %, ¹ H NMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.12 (d, 2H), 3.32(m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), m/z ^{m+1} : 485.2

표 5: 환원되지 않은 로다닌 아세트산 화합물(Non-reduced Rhodanine acetic acid compounds)

표 5

Example No.	Structure	Analytical Data
36		Yield: 3.8g (92.6 %), ¹ H NMR (DMSO-d ₆ ,400 MHz) δppm: 3.1 (2H,d), 3.7 (3H, s), 4.3 (1H, m), 4.7 (2H, s), 7.1 (4H, m), 7.3 (2H, d), 7.7 (2H, d), 7.9 (1H, s), 8.5 (2H, bs) m/z ^{M+1} : 473.1

37		<p>Yield : 0.38gm(93.0%) , $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 3.0(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 4.7(s,2H),7.1(d, 1H), 7.2(m, 2H), 7.24(s,1H),7.34(m,2H),7.63(2,1H), 7.93(s,1H) m/z^{m+1}: 507.1.</p>
38		<p>Yield : 0.31gm(94.0%) , $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 3.12(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.33(t, 1H), 4.7(s,2H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.9(s,1H),7.99(s,1H), m/z^{m+1}: 507.1.</p>
39		<p>Yield : 0.25gm(85.0%) , $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.7(d,2H), 7.2(t, 1H), 7.3(d, 2H), 7.5(d, 1H), 7.7(d,1H),7.9(s,1H),m/z^{m+1}: 491.1</p>
40		<p>Yield : 0.109gm(70.8% , $^1\text{HNMR}$ (DMSO- d_6 400MHz): δ 3.1(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(t, 1H), 4.7(s,2H), 7.0(d, 1H), 7.1(m, 2H), 7.3(dd, 2H), 7.9(d,1H),8.0(s,1H), 8.1(d,1H) ,m/z^{m+1}: 541.3.</p>

41		<p>Yield 0.4 g (54.9 %,HPLC Purity 97.6 %); ^1HNMR (DMSO- d_6 400MHz);δ3.1(d,2H),3.7(s,3H),4.3(m,1H),4.7(s,2H),6.9(d,1H),7.0(m,1H),7.1(d,2H),7.2(d,2H),7.3(m,1H),7.6(m,1H);m/z$^{m+1}$;491.1</p>
42		<p>Yield 0.100g (54.9 %,HPLC Purity 97.6 %); ^1HNMR (DMSO- d_6 400MHz);δ3.1(m,2H),3.6(s,3H),4.2(m,1H),4.7(s,2H),7.2(d,2H),7.3(m,3H),7.4(s,1H),7.7(d,1H),7.8(s,1H);m/z$^{m+1}$;541.2</p>
43		<p>Yield 0.124g(62.0 %,HPLC Purity 95.25 %); ^1HNMR (DMSO-d_6, 400MHz); δ3.1(d,2H),3.7(s,3H),3.8(s,3H),4.3(t,1H),4.7(s,2H),6.9(d,2H),7.0(d,1H),7.2(m,3H),7.5(s,1H),7.9(s,1H),8.2(bs,2H); m/z$^{m+1}$;502</p>

<240>

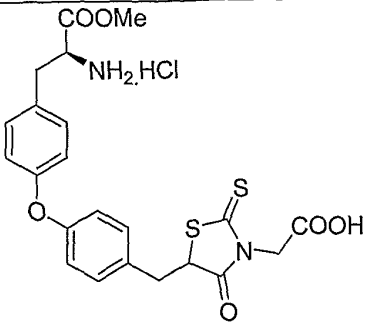
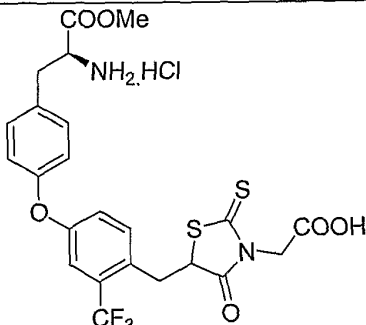
<241>

표 6: 환원된 로다닌 아세트산 화합물(Reduced Rhodanine acetic acid compounds)

٥٦

Example No.	Structure	Analytical Data
44		Yield 0.095g (7%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 3.0 (2H,d), δ 3.1 (1H,d), δ 3.4 (2H,d), 3.6 (3H, s), 4.0 (1H, s), 4.2 (1H, s), 6.9 (4H, m), 7.21 (2H, m), 7.26 (2H, m). m/z^{M+1} : 475.1

<242>

45		Yield: 0.1gm (55.2 %, ¹ HNMR DMSO- d ₆ 400MHz): δ 3.1 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3(m, 1H), 4.5 (s, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.9 (m, 4H), 7.2(m, 4H).m/z ^{m+1} : 474.8, MP- 99-112 °C.
46		Yield: 0.517g (81.60%, ¹ HNMR DMSO-d ₆ 400MHz): δ 3.13 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.32(d, 1H), 3.60(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.33(m, 1H), 4.6(s, 2H), 7.09(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.29(m, 3H), 7.58 (d, 1H), 8.5(bs, 2H), m/z ^{m+1} : 543.2

실시예 47

스트렙토조토신으로 유발한 당뇨쥐 내 혈당 감소시키기

생후 6주 된 수컷 일반 스위스 웹스터(Swiss Webster, SW) 쥐 (n= 6)에 당뇨병을 유발하기 위하여, 상기 쥐들에게는 몸무게 kg 당 150 mg의 복용량(ip)으로 스트렙토조토신이 주입되었으며 5일 이후, 이들의 혈당이 일정 수준(약 350 mg/dl)에 도달하였을 때 상기 쥐들에게는 이후 15일 동안 화합물 2(100 및 200 mg/kg)가 위관을 통하여 주입되었으며 혈당은 3일마다 모니터링되었다. 결과는 도 1에 제시된다.

실시예 48

스트렙토조토신-유발 쥐 내 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수준 감소시키기

수컷 일반 SW 쥐(생 후 6 주, n= 6)에 당뇨병을 유발시키기 위하여, 상기 쥐들에게는 몸무게 kg 당 150 mg의 복용량(ip)으로 스트렙토조토신이 주입되었으며 5일 이후, 상기 쥐들에게는 이후 15일 동안 화합물 2(100 및 200 mg/kg)가 위관을 통하여 주입되었다. 15일째 되는 날, 혈청 트리글리세리드(A)가 GPO-Trinder법, 과정 No. 339 (Sigma Chemicals Inc)에 의해 540 nM에서 색채계로 측정되었다. 유사하게 전체 플라즈마 콜레스테롤이 색채계 키트를 사용하는 Sigma 과정 No.352에 의해 측정되었으며 흡광도가 500 nM에서 검사되었다. 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수준은 각각 도 2A 및 도 2B에 제시된다.

실시예 49

비만이 아닌 당뇨(non-obese diabetic, NOD) 쥐 내 혈당 감소시키기

비만이 아닌 당뇨(NOD) 쥐들은 전형적으로 타입-I 당뇨병의 모델이며, 이들 쥐는 인슐린을 순환시키지 못하며 결국 높은 혈당 수준 때문에 사망하게 된다. 이들 쥐의 혈당 수준이 300 mg/dL가 되었을 때, 이들은 그 후 9일 동안 화합물 2(100 mg/kg)로 치료되었으며 혈당은 3일마다 모니터링되었다. 본 실험에서, 화합물 2는 상기 동물들의 혈당 수준을 감소시켰다. 결과는 도 3에 제시된다.

실시예 50

NOD 쥐 내 혈청 글리세리드, 인슐린 및 췌장소도(pancreatic islet)에 대한 화합물 2의 효과

비만이 아닌 당뇨(NOD) 쥐들은 전형적으로 타입-I 당뇨병의 모델이며, 이들 쥐는 인슐린을 순환시키지 못하며 결국 높은 혈당 수준 때문에 사망하게 된다. 이들 쥐의 혈당 수준이 300 mg/dL가 되었을 때, 이들은 그 후 9일

동안 화합물 2(100 mg/kg)로 치료되었으며 9일째 되는 날 플라즈마 트리글리세리드 수준(A)이 ALPCO Diagnostics, NH 사의 마우스 인슐린 ELISA 측정 키트에 의해 측정되었다. 체장 부분은 IDXX 실험실에서 제조되었으며 소도는 현미경 관찰에서 카운트(C) 되지 않았다.

<256> 결과는 도 4A, 4B 및 4C에 제시된다.

<257> **실시예 51**

<258> **과당을 먹인 쥐의 트리글리세리드 수준 및 혈압에 대한 화합물 2의 효과**

<259> 높은 과당 섭취는 일반적인 쥐에 인슐린 저항성(insulin resistance), 고트리글리세리드혈증(hypertiglyceridemia) 및 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)을 유발한다. 인슐린 저항성은 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM), 비만, 고혈압, 고지혈증, 및 죽상동맥경화증(atherosclerosis)(총체적으로 증후군-X라 불림)의 중추적인 병태생리학적 특징이다. 수컷 SD 쥐는 첫 15일 동안 치료 없이 높은 과당 식품(60%)을 섭취하였다. 과당식이요법의 15일 이후, 이들의 플라즈마 트리글리세리드 및 혈압은 높아졌으며 그때 상기 동물들 중 한 그룹은 그 후 15일 동안 화합물-2(50 mg/kg)로 치료되었다. 혈액 트리글리세리드(도 5A)는 3일 마다 GPO-Trinder 법(Sigma)에 의해 측정되었으며 혈압(도 5B)은 Kent scientific Inc.사의 XBP 1000 쥐 꼬리 혈압 시스템(rat tail blood pressure system)에 의해 모니터링되었다. 화합물 2는 상기 모델에서 TG 및 혈압을 감소시켰다.

<260> **실시예 52**

<261> **화합물 2는 PPAR α , γ 및 δ 의 작용물질이 아님.**

<262> 전사촉진 실험(transactivation experiment)이 충분한 길이 또는 키메라 PPAR γ 유전자 및 FATP-PPRE 보고자 구조(FATP-PPRE reporter construct)를 갖는 NIH 3T3 세포에서 수행되었다. 로시글리타존(Rosiglitazone)(Rosi) 및 피오글리타존(Pioglitazone)(Pio)은 양성 대조군으로 유지되었다. 로시글리타존 및 피오글리타존과 비교하여, 화합물 2는 본 시스템에서 PPAR γ 친화력을 나타내지 않았다.

<263> 전사촉진 실험이 충분한 길이 또는 키메라 PPAR α 유전자 및 FATP-PPRE 보고자 구조를 갖는 NIH 3T3 세포에서 수행되었다. Wy14643(Wyeth)이 양성 대조군으로 유지되었다. 본 대조군과 비교하여, 화합물 2는 본 시스템에서 PPAR α 에 대한 친화력을 나타내지 않았다. 전사촉진 실험이 충분한 길이 또는 키메라 PPAR δ 유전자 및 FATP-PPRE 보고자 구조를 갖는 NIH 3T3 세포에서 수행되었다. L165041(L-165)이 양성 대조군으로 유지되었다. 결과는 도 6에 제시된다.

<264> **실시예 53**

<265> **화합물 2 및 16의 생체의 효능**

<266> 3T3-L1 파이프롭로블라스트(fibroblast)는 인슐린, 텍사메서손 및 IBMX를 함유하는 혼합물에 의해 수일 동안 지방세포(adipocytes)로 분화되었다. 충분히 분화된 지방세포는 72시간 동안 화합물(2 및 16, 0.1, 1, 및 10 μ M 농도) 또는 0.1% DMSO로 처리되었으며, 그 후 글루코오스 흡수가 인슐린 없이 15분 동안 수행되었다. 기저 흡수(Basal uptake)가 방사능활성 14C- 2DOG의 첨가에 의해 초기화되었으며 15분 후 이들은 차가운 PBS 및 차가운 글루코오스로 세척되었다. 결과는 도 7에 제시된다.

<267> **실시예 54**

<268> **db/db 쥐 내 화합물 16의 생체의 효능**

<269> 생후 7주 된 수컷 db/db(임의 모델) 당뇨병 쥐는 5% PEG 내 50mg/몸무게kg 의 복용량으로 화합물 16에 의해 경구적으로 치료되었으며 혈액 글루코오스는 원 터치 글루코미터에 의해 모니터링되었다. 본 화합물은 비수용성이며 따라서 PEG가 담체로 사용된다. 결과는 도 8에 제시된다.

<270> **실시예 55**

<271> **화합물 2 및 16은 지방생성적(adipogenic)이지 않음.**

<272> 비록 화합물 2가 지방생성(adipogenesis) 또는 또 다른 공지된 것과 같은 aP2 발현 또는 PPAR γ 작용물질을 유발하지 않은 것으로 나타났음에도 불구하고, 3T3-L1 파이프롭로블라스트 내 유사한 지방생성 실험에서 화합물 2의 산 형태의 효과를 관찰하기 위한 실험이 수행되었다. 공지된 모든 PPAR-g 작용물질은 파이프롭로블라스트 세포 내에서 분화를 유발한다. 이러한 화합물들의 지방생성 능력은 본 수용체에 대한 이러한 화합물들의 친화력과 상관관계가 있다. 화합물 2, 화합물 16이 본 수용체에 대한 친화력을 갖는지를 빠르게 확인하기 위하여, 3T3-L1 파

이브로블라스트는 DMSO 대조군 또는 양성 대조군으로서 로시글리타존 또는 상기 두 화합물에 의해 서로 다른 농도에서 수일 동안 처리되었다. 11일째 되는 날, 분화된 지방세포는 Oil-레드-0(Sigma)로 얼룩 지워졌으며, 결합되지 않은 얼룩을 제거하기 위하여 완전히 씻겨졌다. 레드 쿨러(red cooler)는 이소프로판올에 의해 추출되었으며 540 nm에서 색채계로 측정되었다. PPAR-g 작용물질 로시글리타존은 본 세포 시스템에서 강하게 지방생성을 유발하였으며 반면에 화합물 2 및 16은 변화없이 유지되었는데, 이는 화합물 2뿐만 아니라 화합물 6이 PPARg 수용체에 대하여 친화력이 없음은 나타내는 직접적인 증거이다. 결과는 도 9에 제시된다.

<273> 실시예 56

<274> 화합물 20 및 36에 의한 db/db 쥐 내 혈당 감소시키기

<275> 생후 7주 된 수컷 db/db(임의 모델) 당뇨쥐는 5% PEG 내 50mg/몸무게kg 의 복용량으로 화합물 20 및 36에 의해 경구적으로 치료되었으며 혈액 글루코오스는 원 터치 글루코미터에 의해 모니터링되었다. 상기 두 화합물은 모두 타입-II 당뇨병의 본 동물 모델에 있어서 글루코오스 감소 활성을 나타낸다. 결과는 도 10에 제시된다.

<276> 실시예 57

<277> db/db 쥐 내 몸무게 및 트리글리세리드 수준에 대한 화합물 20 및 36의 효과

<278> 생후 7주 된 수컷 db/db(임의 모델) 당뇨쥐는 5% PEG 내 50mg/몸무게kg 의 복용량으로 화합물 20 및 36에 의해 경구적으로 처리되었으며 혈당은 원 터치 글루코미터에 의해 모니터링되었다. 상기 두 화합물은 처리되지 않은 대조군과 비교하여 몸무게 조절 및 플라즈마 트리글리세리드 수준의 감소를 나타낸다. 결과는 도 11A 및 도 11B에 제시된다.

<279> 실시예 58

<280> 화합물 36에 의한 ob/ob 쥐의 혈당 감소

<281> 생후 7주 된 수컷 ob/ob (비만, 타입-II 당뇨병의 인슐린 저항성 임의 모델) 당뇨쥐는 5% PEG 내 50mg/몸무게kg 의 복용량으로 화합물 36에 의해 경구적으로 처리되었으며 혈당(도 12A)은 원 터치 글루코미터에 의해 3일 및 6일에 모니터링되었다. 화합물 36은 타입-II 당뇨병의 본 동물 모델에 있어서 강력한 글루코오스 감소 (A) 활성을 나타낸다. 몸무게(도 12B) 또한 대조군과 비교하여 화합물 36의 처리 이후에 증가하지 않았다.

<282> 실시예 59

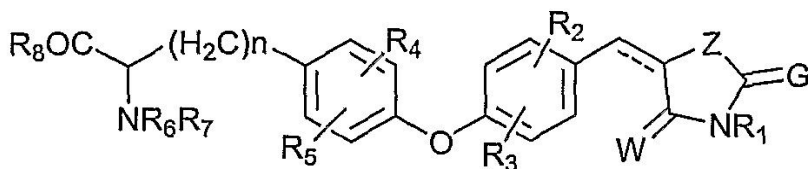
<283> 화합물 2 및 16에 의한 알도스 환원요소의 억제

<284> 모노머 NADPH-의존성 알도-케트환원요소(aldo-ketoreductase)의 한 멤버인 알도스 환원제는 다양한 알데히드의 환원을 촉매하는 폴리올 과정의 속도-조절 효소이다. 여기에는 글루코오스의 알데히드 형태로부터 이것의 대응하는 당 알코올 소르비톨로의 환원이 포함된다. 당뇨 동물의 수정체, 신경, 신장, 및 망막 내 소르비톨의 축적이 보고되었다. 다량의 소르비톨은 삼투압 붕괴를 야기하는데, 이는 망막증, 신경장애, 신장병 및 측상동맥경화증과 같은 일부 당뇨 합병증의 발병원인에 있어서 병인 중 하나일 수 있다.

<285> 조직 균질화에 의해 부분적으로 정제되며 쥐의 수정체로부터 나오는 알도스 환원제가 사용된다. 시험 화합물 및/또는 담체, 0.6 mg 효소, 0.2 mM NADPH 및 포스페이트 시험용 완충용액 pH 6.2가 3분 동안 25℃에서 사전 배양된다. 흡광도는 초기 0 시간 값에 대하여 340 nm에서 관측된다. 그 후 반응은 10 mM DL-글리세르알데히드의 첨가에 의해 시작되며 배양은 25℃에서 20분 동안 계속되었으며 이때 최종 흡광도가 관측된다. 효소 활성은 초기 흡광도 및 최종 흡광도 사이의 차이에 의해 결정된다. 결과는 도 13A 및 13B에 제시된다.

산업상 이용 가능성

<286> 화학식 (I)의 디페닐 에테르 화합물이 제공되며, 본 화합물은 플라즈마 내 글루코오스, 콜레스테롤, 및/또는 트리글리세리드 수준을 감소시키는데 유용한 활성을 나타내며, 비만, 염증, 면역 질환, 자가면역 질환s, 당뇨병 및 인슐린 저항성 관련 질환의 치료에 유용한 활성을 나타낸다. 화학식 (I)에 있어서,



(I)

--- 는 선택적 결합(optional bond)을 나타내며; W는 O 또는 S를 나타내며; Z는 CR₁₀, O 또는 S를 나타내며; G는 O, S를 나타내거나, 또는 R₁₀과 함께, O, S 및 N으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6 멤버의 헤테로방향족 고리 또는 방향족 고리를 형성하며; R₈은 OR₁₃ 또는 NR₁₄R₁₅를 나타내며; 여기서 R₁₃은 수소, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일, (C₅-C₁₄) 아릴, (C₆-C₃₄) 아랄킬, (C₁-C₁₃) 헤테로아릴, 및 짝이온으로 구성된 그룹으로부터 선택되며; R₁₄ 및 R₁₅는 독립적으로 H, 치환 및 비치환 (C₁-C₂₀) 알킬, (C₂-C₂₀) 알켄일 및 (C₅-C₁₄) 아릴로 구성된 그룹으로부터 선택되며; 그리고 나머지 치환기들은 특허청구범위에서 정의된다.

도면의 간단한 설명

도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 47에 개시된 바와 같이 화합물 2가 제공된 스트렙토조토신-유발된 쥐(streptozotocin-induced mice)의 혈당 수준에 관한 도표이다.

도 2A 및 2B는 실시예 48에 개시된 바와 같이 화합물 2가 제공된 스트렙토조토신-유발된 쥐의 트리글리세리드 수준(2A) 및 콜레스테롤 수준(2B)에 관한 도표이다.

도 3은 실시예 49에 개시된 바와 같이 화합물 2가 제공된 쥐의 혈당 수준에 관한 도표이다.

도 4A, 4B 및 4C는 실시예 50에 개시된 바와 같이 화합물 2로 처리된 쥐에 있어서 트리글리세리드 및 인슐린 수준 및 췌장 소도 수(pancreatic islet count)를 나타내는 막대 그래프이다.

도 5A 및 5B는 실시예 51에 개시된 바와 같이 화합물 2가 제공된 쥐에 있어서 트리글리세리드 수준 및 혈압을 나타내는 막대 그래프이다.

도 6은 실시예 52에 개시된 바와 같이 로시글리타존(Rosiglitazone), 피오글리타존(Pioglitazone), 화합물 2, 또는 또 다른 조절제로 활성화된 NIH 3T3 세포 내 PPAR α , PPAR γ (충분한 길이 및 키메라(chimeric)) 및 PPAR δ 의 전자에 대한 일련의 도표이다.

도 7은 실시예 53에 개시된 바와 같이 0.1, 1, 및 10 μ M의 농도의 화합물 2 및 16으로 처리된 지방세포(adipocytes)의 글루코오스 흡수량에 대한 막대 그래프이다.

도 8은 실시예 54에 개시된 바와 같이 화합물 16으로 처리된 쥐의 혈당 수준에 관한 도표이다.

도 9는 실시예 55에 개시된 바와 같이 화합물 2 및 16으로 처리된 파이브로블라스트(fibroblast) 상의 지방생성 시험(adipogenesis assay)에 의한 트리글리세리드 축적량에 관한 도표이다.

도 10은 실시예 56에 개시된 바와 같이 화합물 20 및 36으로 처리된 쥐의 혈당 수준에 관한 도표이다.

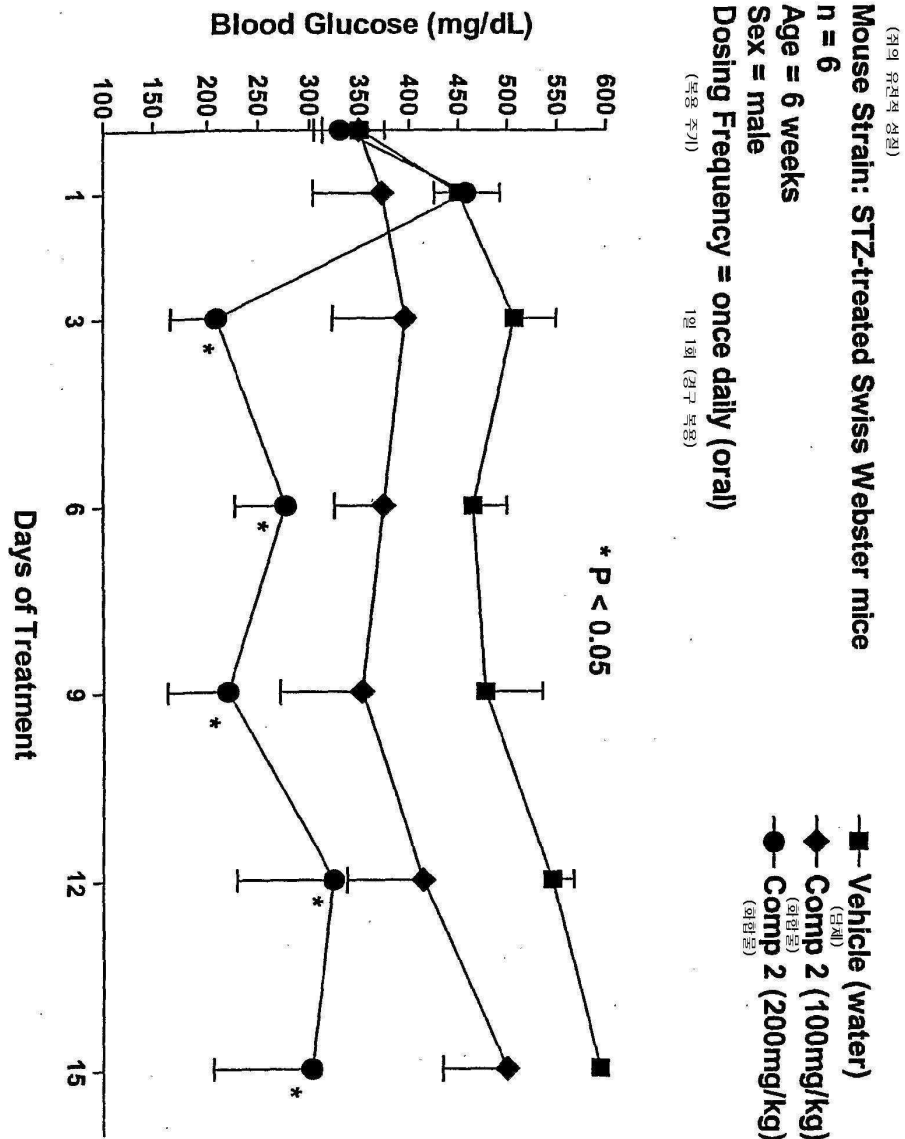
도 11A 및 11B는 실시예 57에 개시된 바와 같이 화합물 20 및 36으로 처리된 쥐의 몸무게 변화 및 트리글리세리드 수준에 관한 도표이다.

도 12A 및 12B는 실시예 58에 개시된 바와 같이 화합물 36으로 처리된 쥐의 혈당 수준 및 몸무게에 관한 그래프이다.

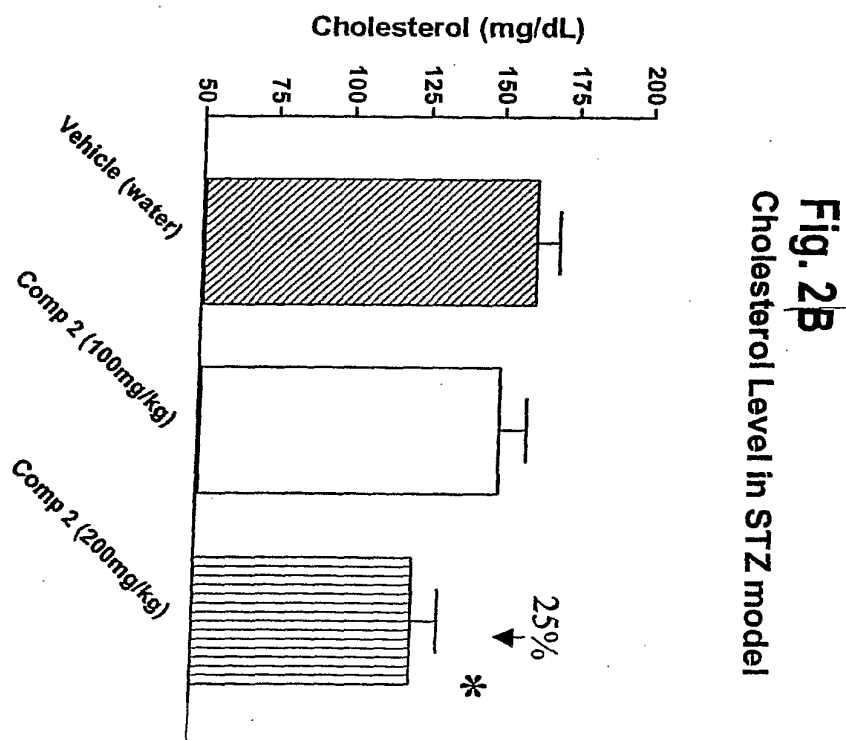
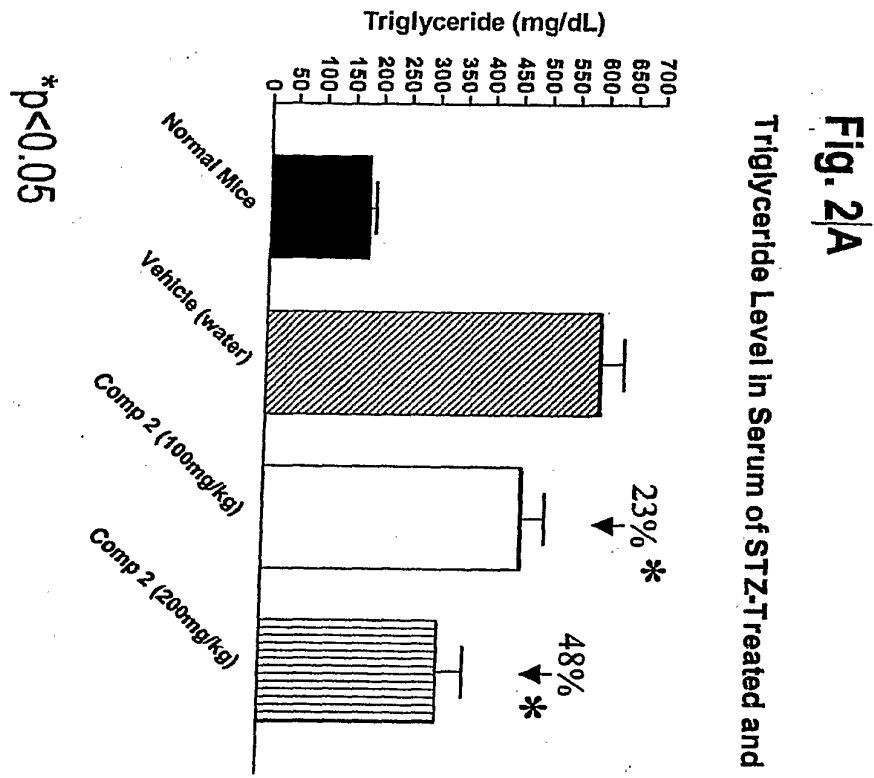
도 13A 및 13B는 실시예 59에 개시된 바와 같이 화합물 2(도 13A) 및 화합물 16(도 13B)에 의한 알도스 환원효소 억제에 관한 막대 그래프이다.

도면

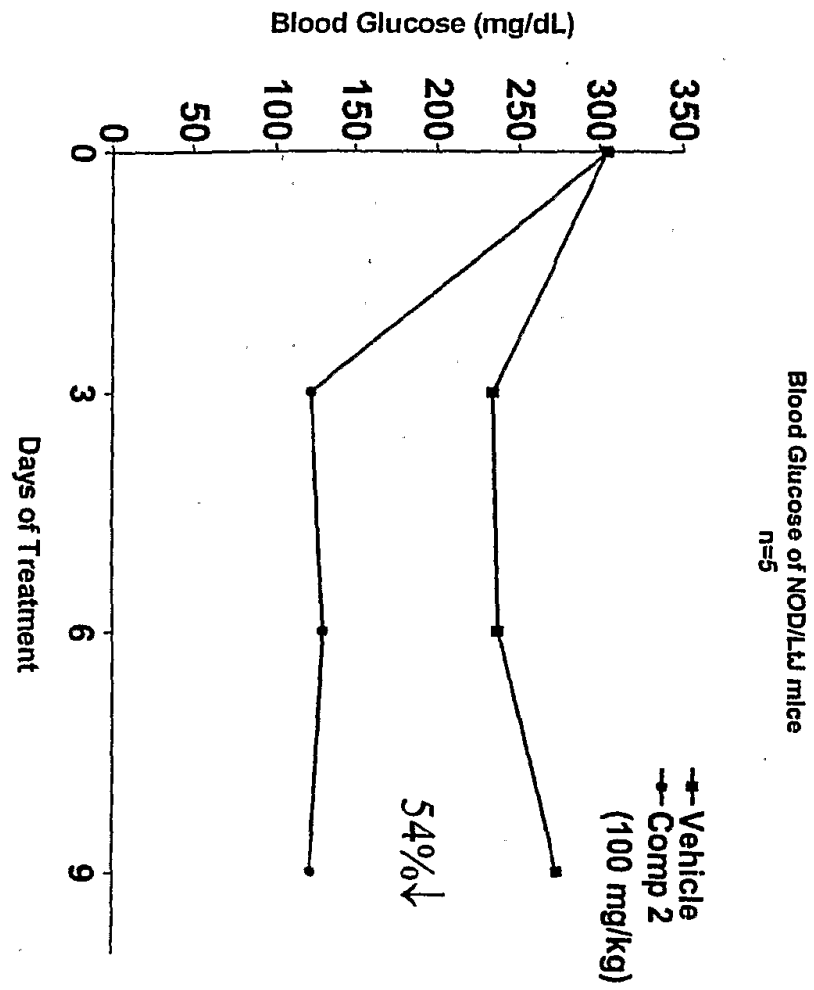
도면1



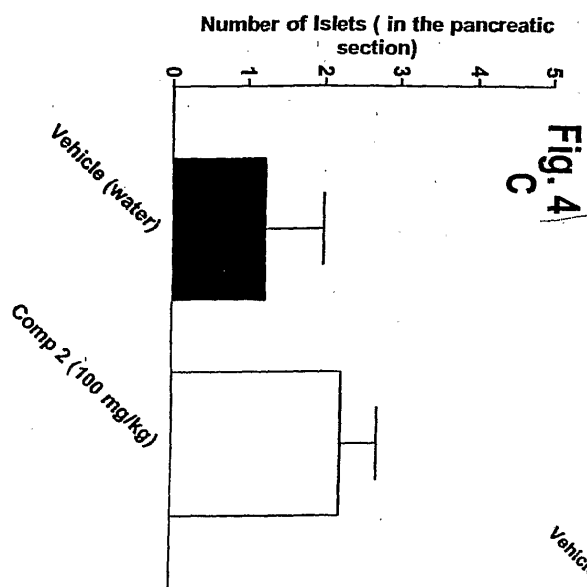
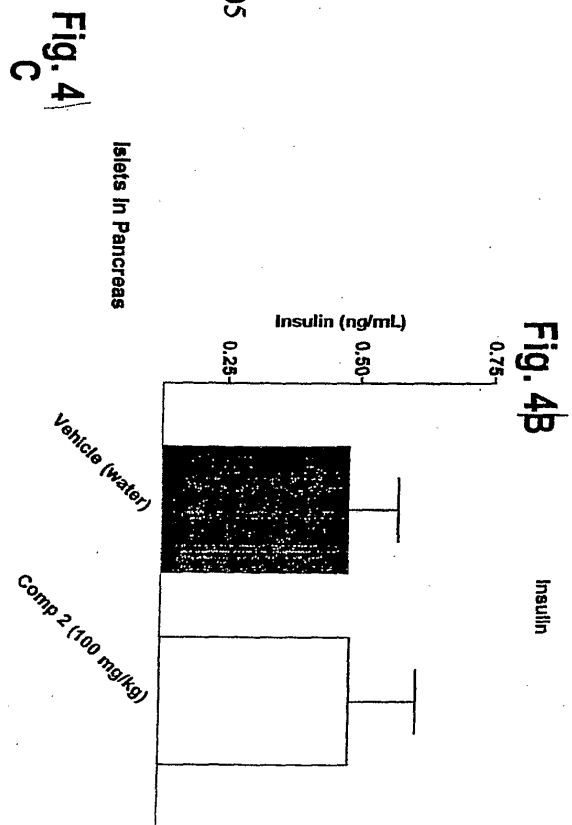
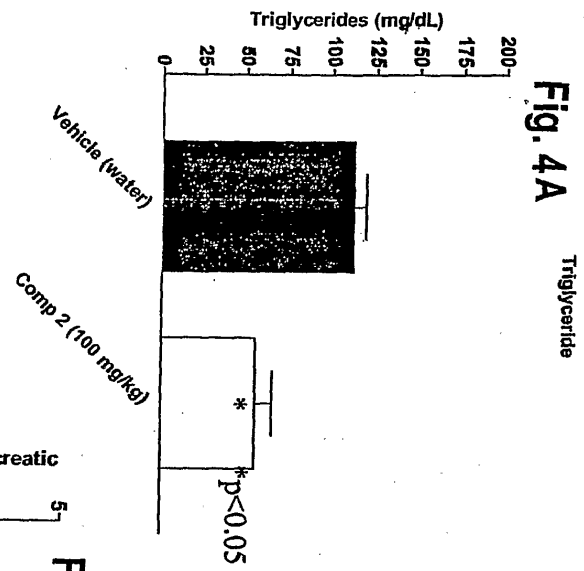
도면2



도면3



도면4



Syndrome X model

Fig. 5A

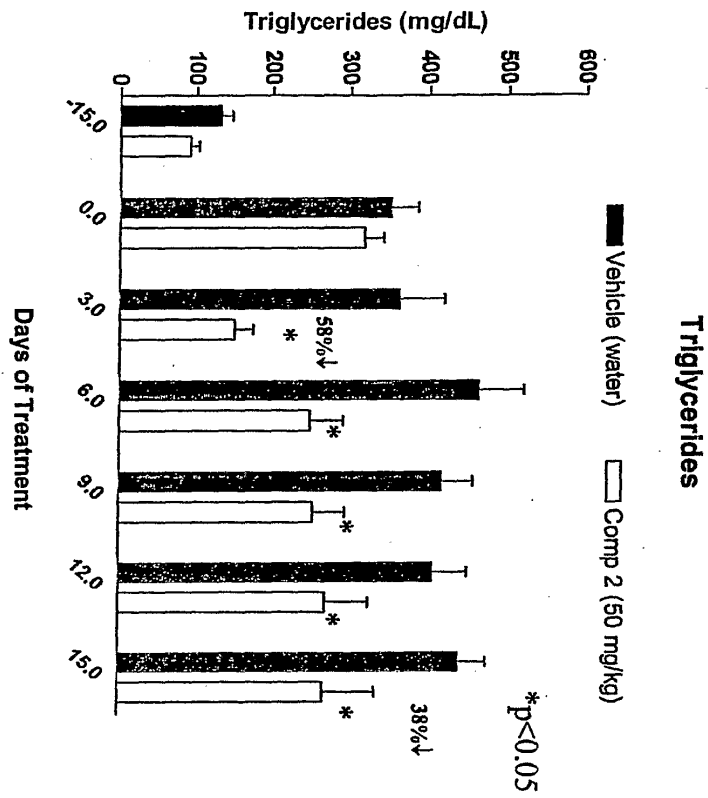
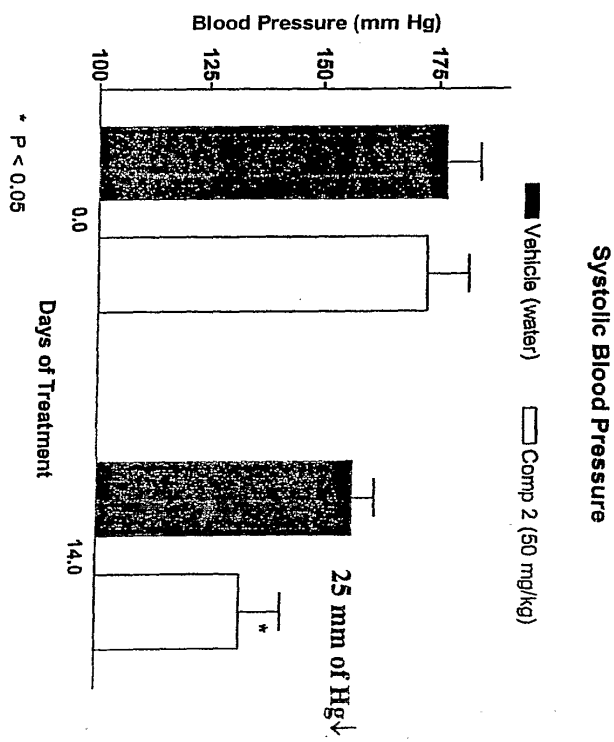
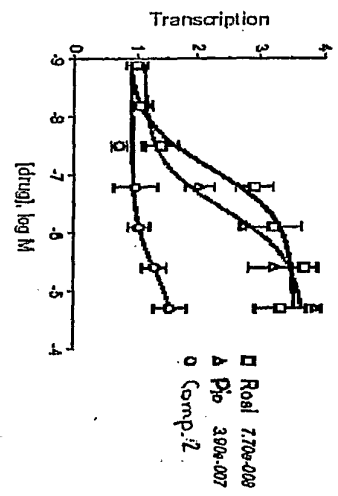


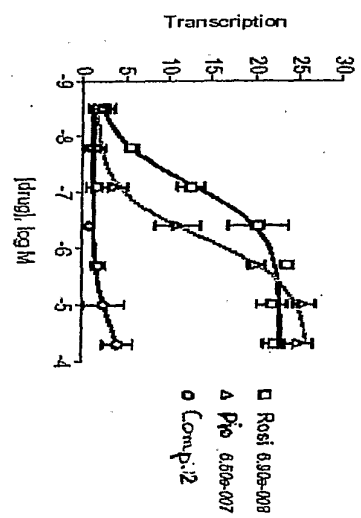
Fig. 5B



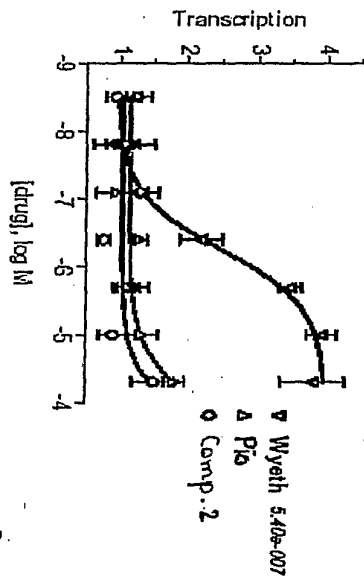
PPAR γ -Full length



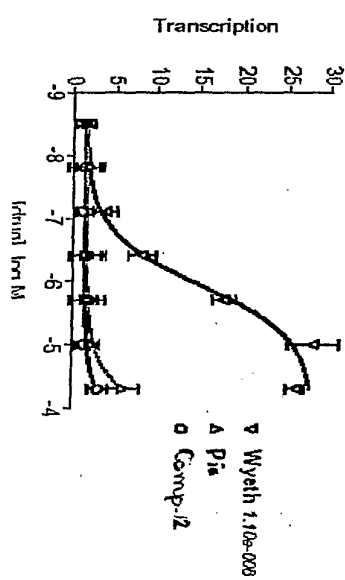
PPAR γ -Chimeric



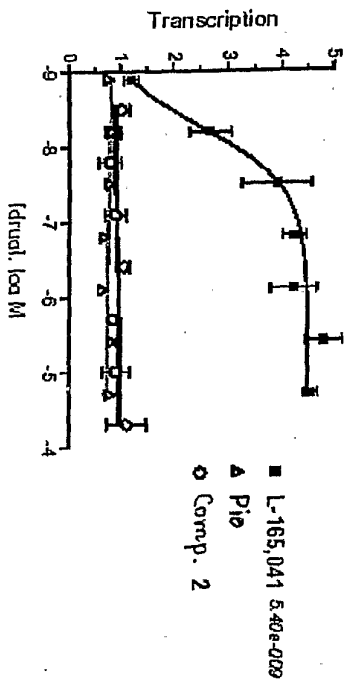
PPAR α -Full length



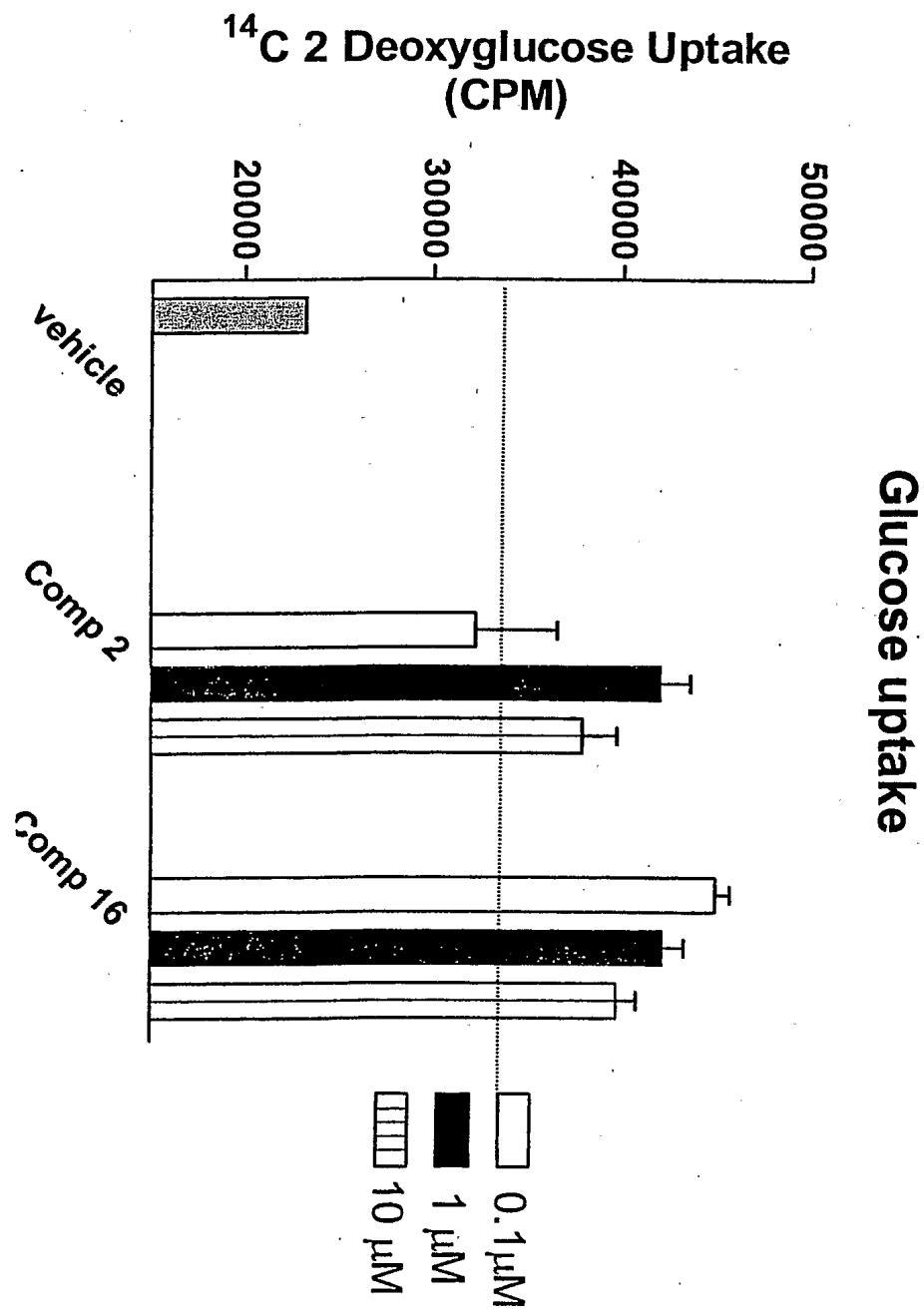
PPAR α -Chimeric



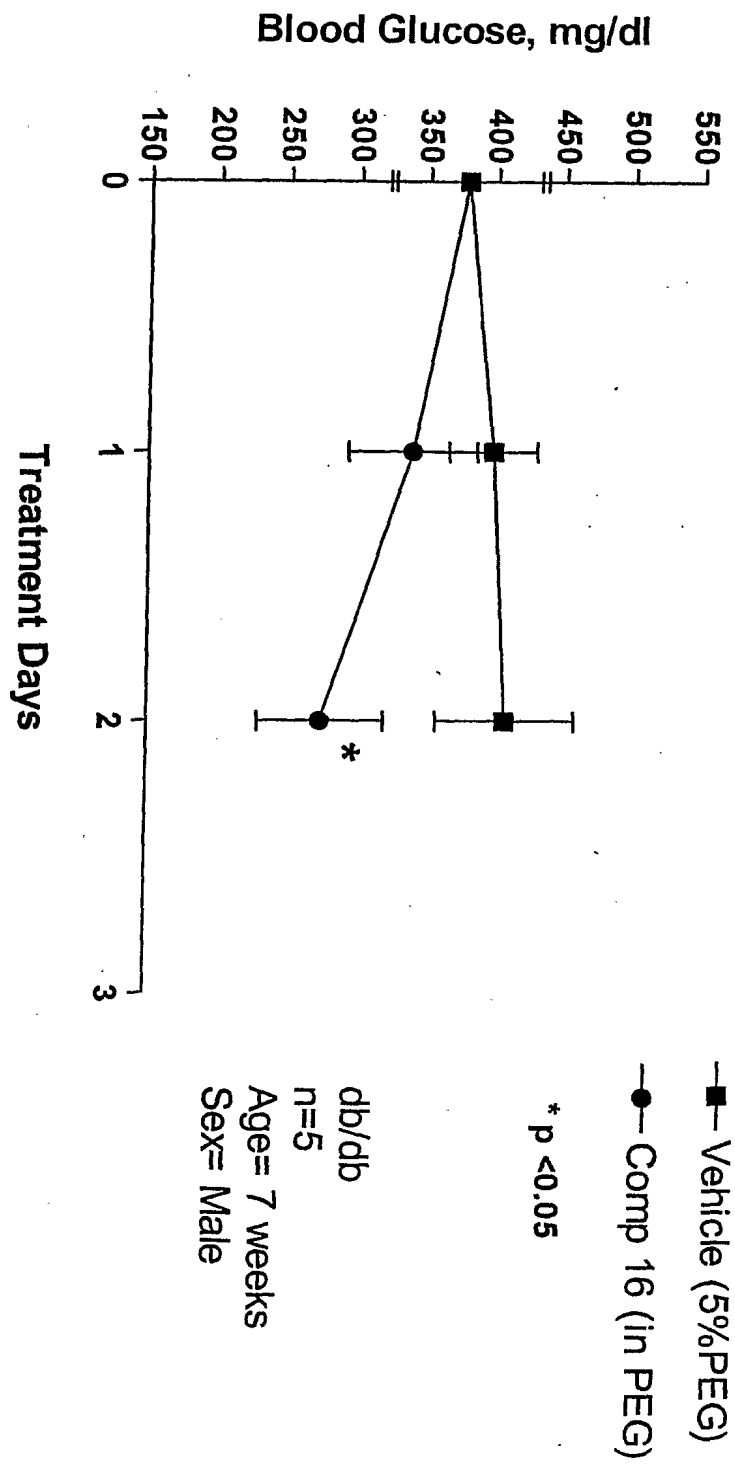
PPAR δ



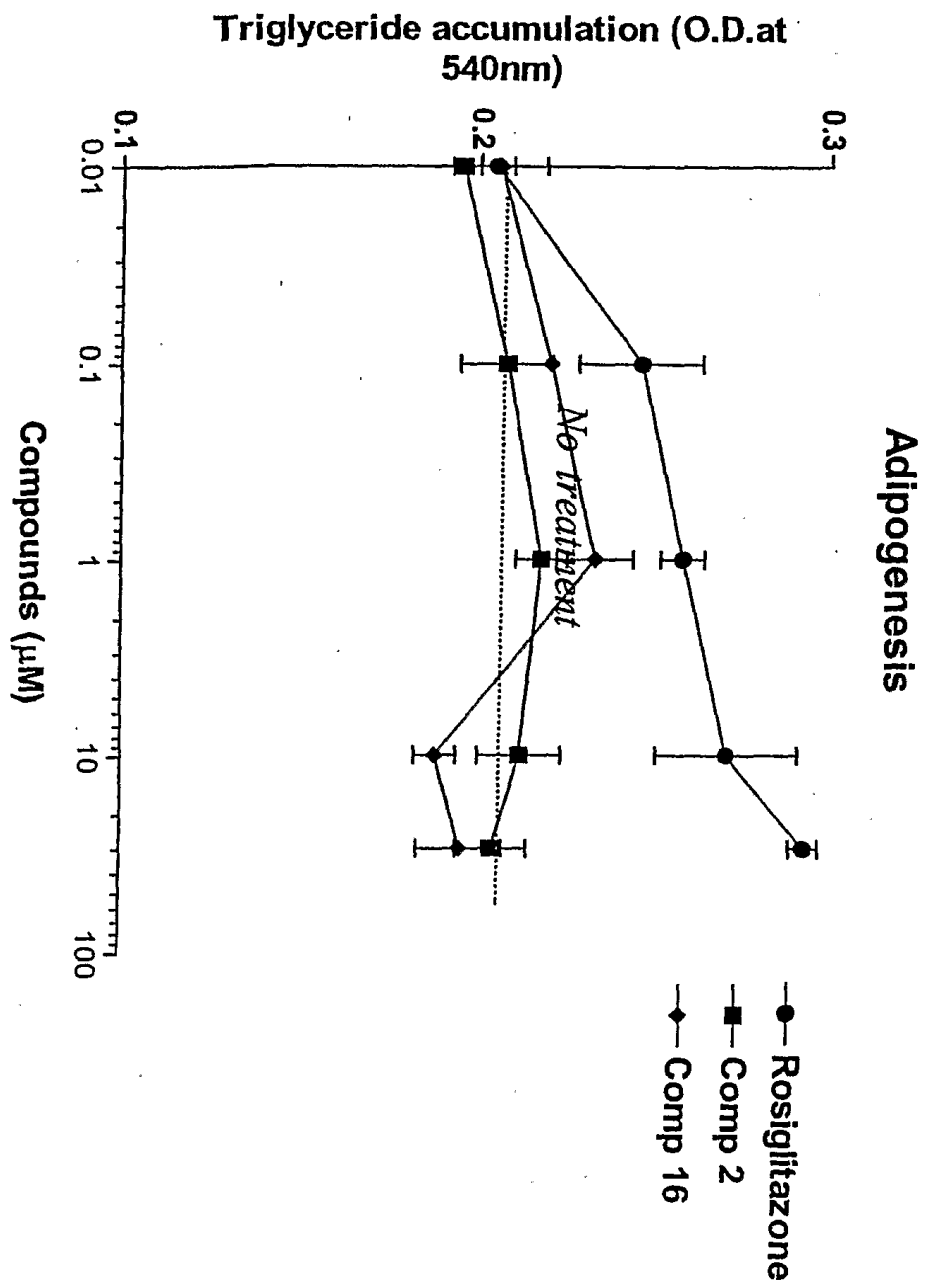
도면7



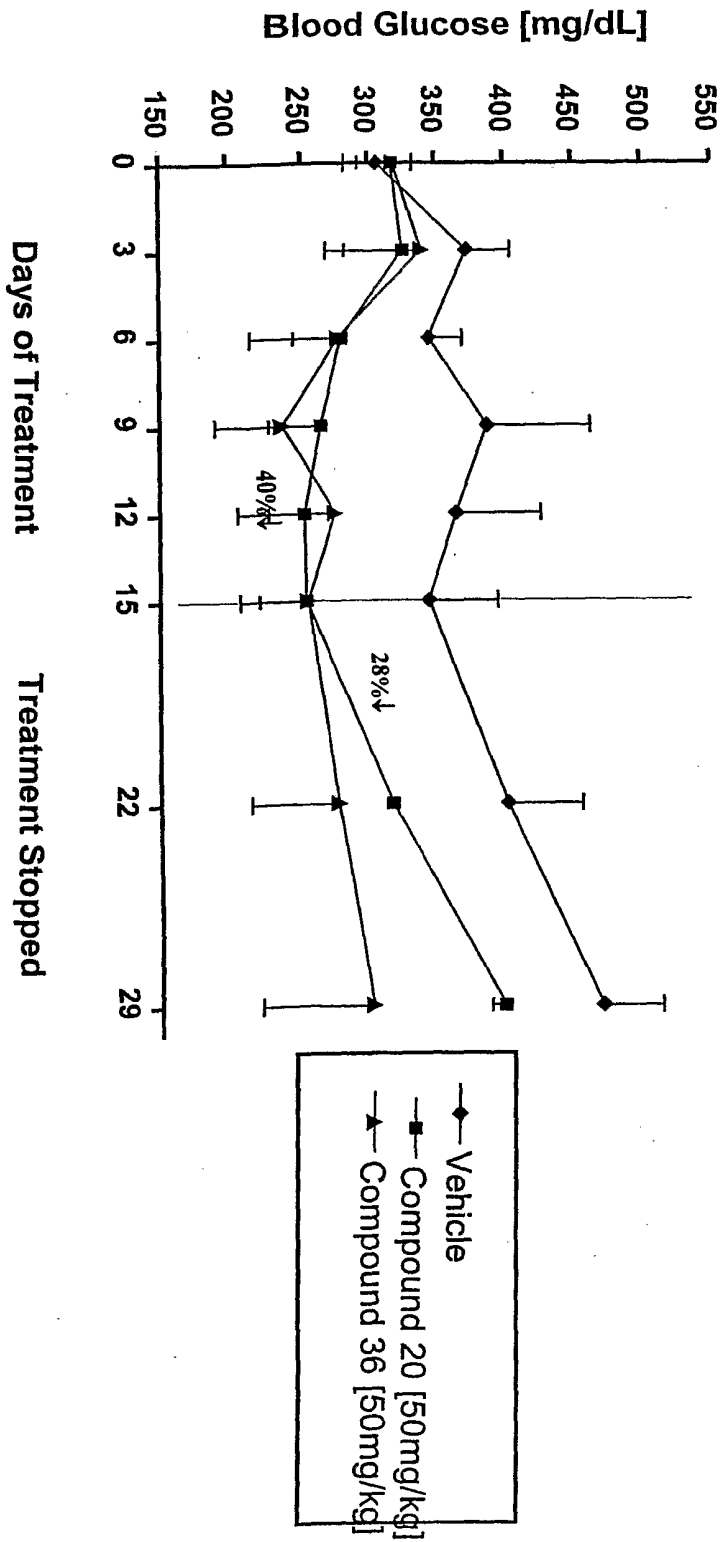
도면8



도면9



Once daily oral dose at 50 mg/kg body weight , n=5



도면10

도면11

Fig.11A

Once daily oral dose at 50 mg/kg body weight, n = 5

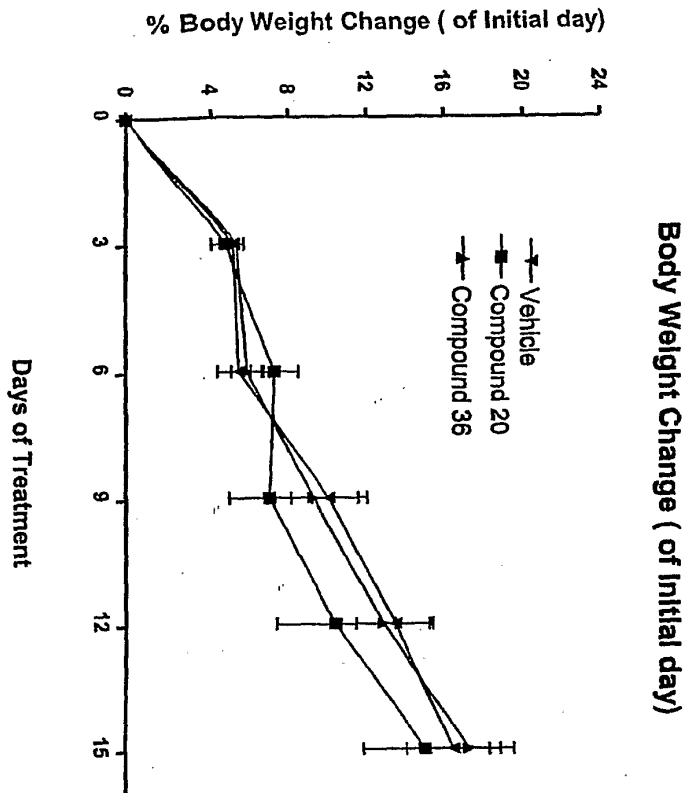
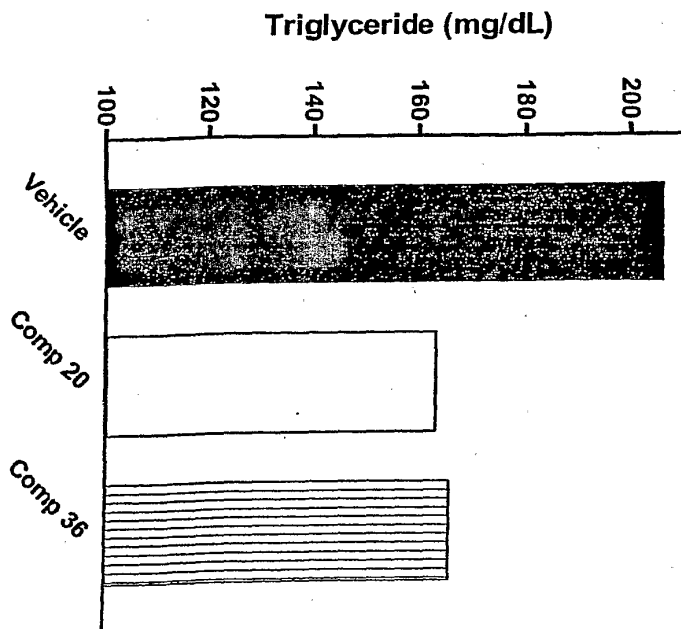


Fig.11B

Serum Triglyceride -- Day 15



Once daily oral dose at 50 mg/kg body weight for 6 days

Fig.12A

Blood Glucose Levels
of ob/ob Mice

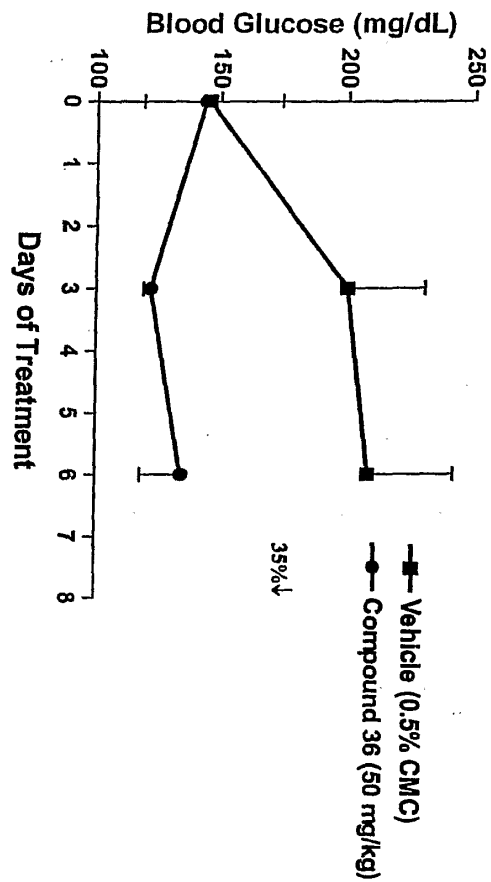
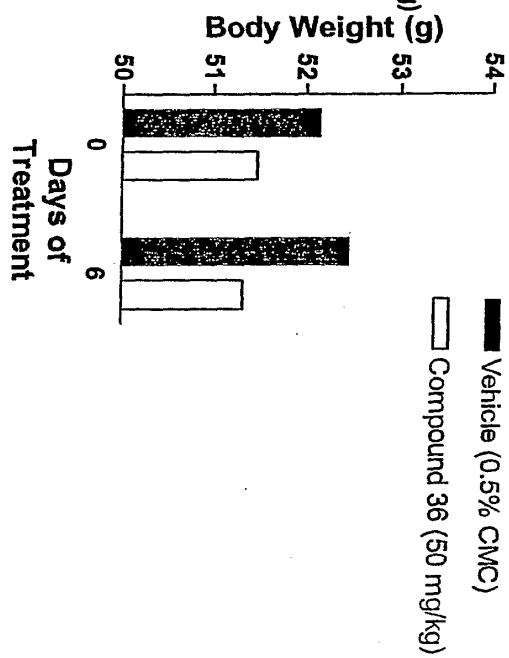


Fig.12B



도면13

Fig. 13A

**Aldose Reductase inhibition by
comp 2**

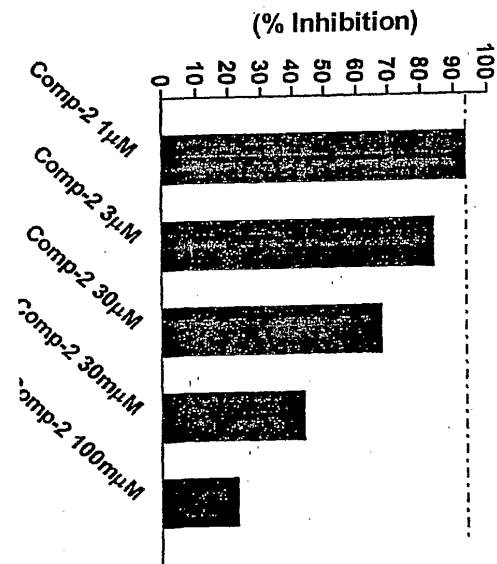


Fig. 13B

**Aldose Reductase inhibition by
Comp 16**

