(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07C 275/54

(11) 공개번호 10-2004-0003007
(43) 공개일자 2004년01월07일

(21) 출원번호 10-2003-7015334
(22) 출원일자 2003년11월24일
번역문 제출일자 2003년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/005205
(86) 국제출원출원일자 2002년05월11일
(87) 국제공개번호 WO 2002/96864
(87) 국제공개일자 2002년12월05일

(30) 우선권주장 10125567.5 2001년05월25일 독일(DE)
10207369.4 2002년02월21일 독일(DE)

(71) 출원인 아벤티스 파마 도이칠란트 게엠베하
독일 데-65929 프랑크푸르트 브뤼닝슈트라쎄 50

(72) 발명자 데포싸엘리자베트
독일65510이드슈타인슈톨츠비제20

클라분데토마스
독일65929프랑크푸르트리더바커슈트라쎄1

부르거한스-외르크
독일65719호프하임암크라이샤우스8아

헤를링안드레아스
독일65520바트캄베르크암발버슈튁크5

폰로이데른에리히
독일65931프랑크푸르트슈타인코프베프39

포이케르트슈테판
독일60313프랑크푸르트하일리크크로이츠가쎄9아

엔젠알퐁스
독일64572뷔텔보른비르켄벡4

바우어아르민
독일60316프랑크푸르트가우쓰슈트라쎄16아

나이제스베르트
독일77652오펜부르크플뢰쎄르벡5체

벤트카를울리히
독일60433프랑크푸르트볼프강슈트라쎄21

(74) 대리인 이병호

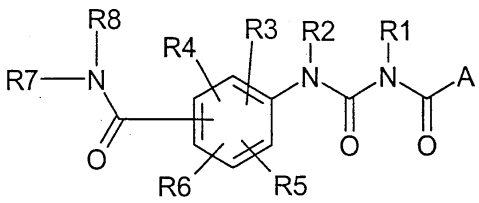
심사청구 : 없음

(54) 카복스아미드 치환된 페닐우레아 유도체 및 약물로서의이의 제조방법

요약

본 발명은 카복스아미드 치환된 페닐우레아 유도체, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적으로 작용성인 이의 유도체, 및 약물로서의 이의 제조방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물(여기서, 그룹들은 소정의 의미를 갖는다), 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 제조방법이 기재되어 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 유형 II 당뇨병 치료용으로 적합하다.

화학식 I



색인어

카복스아미드 치환된 페닐우레아 유도체, 생리학적으로 허용되는 염, 생리학적으로 작용성인 유도체, 약물, 혈당 수준 저하, 유형 II 당뇨병

명세서

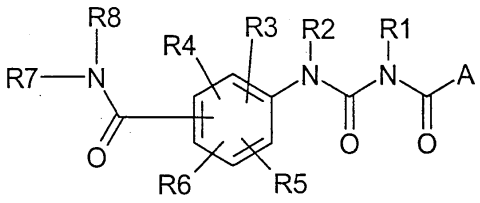
본 발명은 카복스아미드 치환된 페닐우레아 유도체 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 생리학적으로 작용성인 유도체에 관한 것이다.

유사한 구조를 갖는 아실페닐우레아 유도체는 이미 살충제로 선행 기술 분야에 기재되어 있다[참조: EP 제0 136 745호, EP 제0 167 197호, DE 제29 26 480호, 문헌(J. Agric. Food Chem. 1999, 47, 3116-3424)].

본 발명은 치료에 사용될 수 있는 혈당 저하 효과를 나타내는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

A는 페닐 또는 나프틸인데, 여기서 페닐 또는 나프틸 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, (C_0-C_6)-알킬렌-COOH, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_7)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_2-C_7)-알케닐, $CONH_2$, CONH-(C_1-C_6)-알킬, CON-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CONH-(C_3-C_6)-사이클로알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-NH_2, (C_0-C_6)-알킬렌-NH-(C_2-C_6)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C

$_6$)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]로 3회 이하 치환될 수 있고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CO-(C_1-C_6)-알킬 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이고,

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알 케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, CO-NH-(C_1-C_6)-알킬, CO-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CO-NH-(C_3-C_7)-사이클로알킬, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 CO-NH_2에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]이고,

R7은 H, (C_1-C_6)-알킬 또는 CO(C_1-C_6)-알킬이고,

R8은 H, (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9는 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이다.

A가 페닐[여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl 또는 Br에 의해 3회 이하 치환될 수 있다]이고,

R1 및 R2가 H이고,

R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, O-(C_1-C_6)-알킬 또는 (C_1-C_6)-알킬이고,

R7이 H 또는 CH_3이고,

R8이 H, (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9가 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 바람직하다.

A가 페닐[여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl 또는 Br에 의해 3회 이하 치환될 수 있다]이고,

R1 및 R2가 H이고,

R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, O-(C_1-C_6)-알킬 또는 (C_1-C_6)-알킬이고,

R7이 H 또는 CH_3이고,

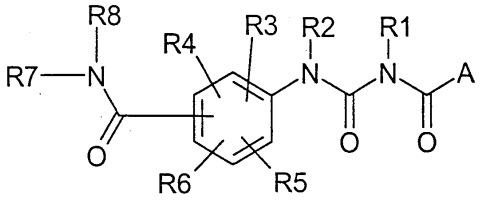
R8이 (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1

-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9가 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

본 발명은 또한 혈당 수준을 감소시키고 유형 II 당뇨병을 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

A는 페닐 또는 나프틸인데, 여기서 페닐 또는 나프틸 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, (C_0-C_6)-알킬렌-COOH, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_7)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_2-C_7)-알케닐, $CONH_2$, CONH-(C_1-C_6)-알킬, CON-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CONH-(C_3-C_6)-사이클로알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-NH_2, (C_0-C_6)-알킬렌-NH-(C_1-C_6)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]로 3회 이하 치환될 수 있고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CO-(C_1-C_6)-알킬 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이고,

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, CO-NH-(C_1-C_6)-알킬, CO-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CO-NH-(C_3-C_7)-사이클로알킬, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 CO-NH_2에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]이고,

R7은 H, (C_1-C_6)-알킬 또는 CO(C_1-C_6)-알킬이고,

R8은 H, (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9는 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(

C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이다.

본 발명은 라세미체, 라세미 혼합물 및 순수한 거울상이성체 형태의 화학식 I의 화합물 및 이의 부분입체이성체 및 이의 혼합물에 관한 것이다.

치환체 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 및 A에서 알킬 라디칼은 직쇄 및 측쇄일 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염은 출발 또는 기제 화합물과 비교하여 물에 대한 보다 큰 용해도로 인해, 의학적 적용에 특히 적합하다. 이들 염은 약제학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 포함해야 한다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 메 타인산, 질산 및 황산의 염, 및 유기산, 예를 들어 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 석신산, p-톨루엔설폰산 및 타르타르산의 염이다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨 및 칼륨 염) 및 알칼리 토금속 염(예: 마그네슘 및 칼슘 염)이다.

약제학적으로 허용되지 않는 음이온과의 염, 예를 들어 트리플루오로아세테이트도 또한 약제학적으로 허용되는 염을 제조 또는 정제하고/하거나 비치료학적, 예를 들어 시험관내 적용에 사용하기 위한 유용한 중간체로서 본 발명의 범위에 속한다.

본원에 사용된 '생리학적으로 작용성인 유도체'란 용어는 본 발명의 화학식 I의 화합물의 모든 생리학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어 사람과 같은 포유동물에게 투여시, 화학식 I의 화합물 또는 이의 활성 대사산물을 (직접 또는 간접적으로) 형성할 수 있는 에스테르를 의미한다.

생리학적으로 작용성인 유도체는 또한, 예를 들어 문헌[참조: H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61]에 기재되어 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 프로드럭을 포함한다. 이러한 프로드럭은 생체내에서 본 발명의 화합물로 대사시킬 수 있다. 이들 프러드럭은 그 자체로 활성이거나 아닐 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 각종 다형 형태, 예를 들어 무정형 및 결정성 다형 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 다형 형태는 본 발명의 범위에 속하고, 본 발명의 추가 국면이다.

이후, '화학식 I의 화합물(들)'에 관한 모든 참조는 상기한 바와 같은 화학식 I의 화합물(들) 및 본원에 기술된 이의 염, 용매화물 및 생리학적으로 작용성인 유도체를 의미한다.

화학식 I의 화합물(들)은 또한 기타 활성 성분과 배합된 상태로 투여될 수 있다.

목적하는 생물학적 효과를 달성하는 데 필요한 화학식 I의 화합물의 양은 다수의 인자, 예를 들어 선택된 특정 화합물, 의도된 용도, 투여 방식 및 환자의 임상 상태에 따른다. 1일 투여량은 일반적으로 체중 1kg당 0.3 내지 100mg(통상적으로 3 내지 50mg), 예를 들어 0.3 내지 1.0mg/kg의 범위이다. 정맥내 투여량은, 예를 들어 0.3 내지 1.0mg/kg의 범위일 수 있고, 이는 적합하게는 매분당 10 내지 100ng/kg의 주입으로 투여될 수 있다. 이러한 목적으로 적합한 주입 용액은, 예를 들어 0.1ng 내지 10mg/ml, 통상적으로 1ng 내지 10mg/ml 함유할 수 있다. 단일 투여량은, 예를 들어 활성 성분을 1mg 내지 10g 함유할 수 있다. 따라서, 주사용 앰플제는, 예를 들어 1 내지 100mg을 함유할 수 있고, 경구 투여될 수 있는 단일 투여 제형, 예를 들어 캡슐제 또는 정제는, 예를 들어 1.0 내지 1000mg, 통상적으로 10 내지 600mg을 함유할 수 있다. 상기한 상태의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 화합물 그 자체로 사용될 수 있지만, 이들은 바람직하게는 허용되는 담체와 함께 약제학적 조성물 형태이다. 담체는, 물론, 당해 조성물의 기타 성분과 상용성이고, 환자의 건강에 유해하지 않다는 의미에서 허용되어야 한다. 담체는 고체 또는 액체 또는 이들 둘다 일 수 있고, 바람직하게는 활성 성분을 0.05 내지 95중량% 함유할 수 있는 단일 투여량으로서, 예를 들어 정제로서 화합물과 제형화된다. 화학식 I의 기타 화합물을 포함하는 기타 약제학적 활성 물질이 또한 존재할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 필수적으로 성분들을 약물학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제와 혼합함으로 이루어지는 공지된 약제학적 방법 중의 하나에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은, 가장 적합한 투여 방식이 각각 치료할 상태의 특성 및 중증도 및 각각 사용되는 화학식 I의 화합물의 특성에 따르지만, 경구, 직장, 국소, 경구적(예: 설하) 및 비경구(예: 피하, 근육내, 피내 또는 정맥내) 투여용으로 적합한 조성물이다. 피복 제형 및 피복된 서방성 제형도 또한 본 발명의 구성에 포함된다. 내산성 및 내위액성인 제형이 바람직하다. 내위액성인 적합한 피복물은 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트 및 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 음이온성 중합체를 포함한다.

경구 투여용으로 적합한 약제학적 화합물은 개별 단위 형태, 예를 들어 각각 소정량의 화학식 I의 화합물을 함유하는

캡슐, 웨이퍼 또는 흡수성 정제(들); 분말 또는 과립, 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 또는 유중수 유액으로서 존재할 수 있다. 이들 조성물은 상기한 바와 같이 활성 성분 및 (하나 이상의 추가 성분으로 구성될 수 있는) 담체를 접촉시키는 단계를 포함하는 적합한 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 당해 조성물은 일반적으로 활성 성분을 액체 및/또는 미분된 고체 담체와 균일하고 균질하게 혼합한 다음, 생성물을, 경우에 따라, 성형시킴으로써 제조된다. 따라서, 예를 들어 정제는 당해 화합물의 분말 또는 과립을, 경우에 따라, 하나 이상의 추가 성분과 압축시키거나 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 당해 화합물을 적합한 기계로, 경우에 따라, 결합제, 활주제, 불활성 희석제 및/또는 하나 이상의 표면 활성제/분산제(들)와 혼합된 유리 유동성 형태, 예를 들어 분말 또는 과립으로 정제화함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 분말 형태의 습윤화된 당해 화합물을 적합한 기계로 불활성 액체 희석제와 함께 성형함으로써 제조될 수 있다.

경구적(설하) 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 향미제, 일반적으로 슈크로스 및 아라비아 고무 또는 트라가간트와 함께 화학식 I의 화합물을 함유하는 흡수성 정제, 및 젤라틴 및 글리세롤 또는 슈크로스와 같은 불활성 염기 중의 화합물 및 아라비아 고무를 포함하는 향정을 포함한다.

비경구 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 화학식 I의 멸균성 수성 제제를 포함하고, 이는 바람직하게는 제공된 수용자의 혈액과 등장성이다. 이러한 제제는, 피하, 근육내 또는 피내 주사로 투여될 수도 있지만, 바람직하게는 정맥내로 투여된다. 이들 제제는 바람직하게는 당해 화합물을 물과 혼합하고, 생성되는 용액을 멸균성으로 하고 혈액과 등장성이도록 함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 주사용 조성물은 일반적으로 활성 화합물을 0.1 내지 5 중량% 함유한다.

직장 투여용으로 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 단일 투여 좌제 형태이다. 이들은 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 통상의 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터와 혼합하고, 생성되는 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

피부 상에 국소적 사용에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 연고, 크림, 로숀, 페이스트, 스프레이, 에어로졸 또는 오일 형태이다. 사용될 수 있는 담체는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜 및 이들 물질 중의 둘 이상의 배합물이다. 활성 성분은 일반적으로 조성물의 0.1 내지 15중량%, 예를 들어 0.5 내지 2중량%의 농도로 존재한다.

경피 투여가 또한 가능하다. 경피적 사용에 적합한 약제학적 조성물은 장기한 환자의 표피와 밀접하게 접촉시키는데 적합한 단일 플라스터 형태일 수 있다. 이러한 플라스터는 적합하게는 경우에 따라 완충되고, 접착제 중에 용해되고/되거나 분산되거나 중합체 내에 분산된 수용액 중의 활성 성분을 함유한다. 적합한 활성 성분 농도는 약 1 내지 35%, 바람직하게는 약 3 내지 15%이다. 활성 성분이, 예를 들어 문헌[참조: Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1996)]에 기재되어 있는 바와 같이 전기운반법 또는 이온삼투요법에 의해 특별히 방출될 가능성이 있다.

배합 생성물용으로 적합한 추가의 활성 성분은 문헌[참조: chapter 12 of the Rote Liste 2001]에 기재된 모든 당뇨병 치료제이다. 이들은 특히 효과의 상승작용적 개선을 위해 본 발명의 화학식 I의 화합물과 배합될 수 있다. 활성 성분 배합물은 환자에게 활성 성분을 개별 투여하거나, 다수의 활성 성분이 하나의 약제학적 제제에 존재하는 배합 생성물 형태로 투여될 수 있다.

당뇨병 치료제는 인슐린 및 인슐린 유도체, 예를 들어 란투스(Lantus ®) 또는 HMR 1964, GLP-1 유도체, 예를 들어 노보 노르디스크 아/에스(Novo Nordisk A/S)의 WO 제98/08871호에 기재되어 있는 것들 및 경구적으로 활성인 저혈당 활성 성분을 포함한다.

경구적으로 활성인 저혈당 활성 성분은 바람직하게는 설포닐우레아, 비구아니드, 메글리티니드, 옥사디아졸리딘디온, 티아졸리딘디온, 글루코시다제 억제제, 글로카곤 길항제, GLP-1 효능제, 칼륨 채널 개방제, 예를 들어 노보 노르디스크 아/에스의 WO 제97/26265호 및 WO 제99/03861호에 기재되어 있는 것들, 인슐린 감작제, 글루코스신합성 및/또는 당원분해 자극과 관련된 간 효소 억제제, 글루코스 흡수 조절제, 지질 대사를 변경하는 화합물, 예를 들어 고지혈증 치료 활성 성분 및 지혈증치료 활성 성분, 식품 섭취량을 감소시키는 화합물, PPAR 및 PXR 효능제 및 베타 세포의 ATP-의존성 칼륨 채널에 대해 작용하는 활성 성분을 포함한다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예를 들어 심바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 로수바스타틴과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들어 에제티미베, 티케시드, 파마케시드와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 PPAR 감마 효능제, 예를 들어 로지글리타존, 피오글리타존, JTT-501, GI 262570과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 PPAR 알파 효능제, 예를 들어 GW 9578, GW 7647과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 혼합된 PPAR 알파/감마 효능 제, 예를 들어 GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 피브레이트, 예를 들어 페노피브레이트, 클로피브레이트, 베자피브레이트와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MTP 억제제, 예를 들어 Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 담즙산 흡수 억제제, 예를 들어 HMR 1453과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CETP 억제제, 예를 들어 Bay 194789와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 중합체성 담즙산 흡수제, 예를 들어 콜레스티라민, 콜레세벨람과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 LDL 수용체 유도 효소, 예를 들어 HMR1171, HMR1586과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ACAT 억제제, 예를 들어 아바시미베와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 산화방지제, 예를 들어 OPC-14117과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 지단백질 리파제 억제제, 예를 들어 NO-1886과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ATP 시트레이트 리아제 억제 제, 예를 들어 SB-204990과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 스쿠알렌 합성효소 억제제, 예를 들어 BMS-188494와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 지단백질(a) 길항제, 예를 들어 CI-1027 또는 니코틴산과 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 리파제 억제제, 예를 들어 오를리스타트와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 인슐린과 배합된 상태로 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 설포닐우레아, 예를 들어 톨부트아미드, 글리벤클라미드, 글리피지드 또는 글리클라지드와 배합된 상태로 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 비구아니드, 예를 들어 메트포민과 배합된 상태로 투여된다.

또 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 메글리티니드, 예를 들어 레파글리니드와 배합된 상태로 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 티아졸리딘디온, 예를 들어 트로글리타존, 시글리타존, 피오글리타존, 로지글리타존 또는 Dr. Reddy's Research Foundation의 WO 제97/41097호에 기재된 화합물, 특히 5-[[4-[(3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소-2-퀴나졸리닐메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온과 배합된 상태로 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 α-글루코시다제 억제제, 예를 들어 미글리톨 또는 아카르보스와 배합된 상태로 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 베타 세포의 ATP-의존성 칼륨 채널에서 작용하는 활성 성분, 예를 들어 톨부트아미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드 또는 레파글리니드와 배합된 상태로 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 상기한 화합물 중의 하나 이상과 배합된 상태, 예를 들어 설포닐우레아와 메트포민, 설포닐우레아와 아카르보스, 레파글리니드와 메트포민, 인슐린과 설포닐우레아, 인슐린과 메트포민, 인슐린과 트로글리타존, 인슐린과 로바스타틴 등과 배합된 상태로 투여된다.

추가의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CART 효능제, NPY 효능제, MC4 효능제, 오렉신 효능제, H3 효능제, TNF 효능제, CRF 효능제, CRF BP 길항제, 우로코틴 효능제, 3 효능제, MSH(멜라닌세포 자극 호르몬) 효능제, CCK 효능제, 세로토닌 재흡수 억제제, 혼합 세로토닌 형성성 및 비아드레날린성 화합물, 5HT 효능제, 봄베신 효능제, 갈라닌 길항제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 화합물, TRH 효능제, 탈커플링 단백질 2 또는 3 조절제, 렙틴 효능제, DA 효능제(브로모크립틴, 도프렉신), 리파제/아밀라제 억제제, PPAR 조절제, RXR 조절제 또는 TR- 효능제와 배합된 상태로 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 기타 활성 성분은 렙틴이다.

한 양태에서, 기타 활성 성분은 덱삼페타민 또는 암페타민이다.

한 양태에서, 기타 활성 성분은 펜플루라민 또는 덱스펜플루라민이다.

추가의 양태에서, 기타 활성 성분은 시부트라민이다.

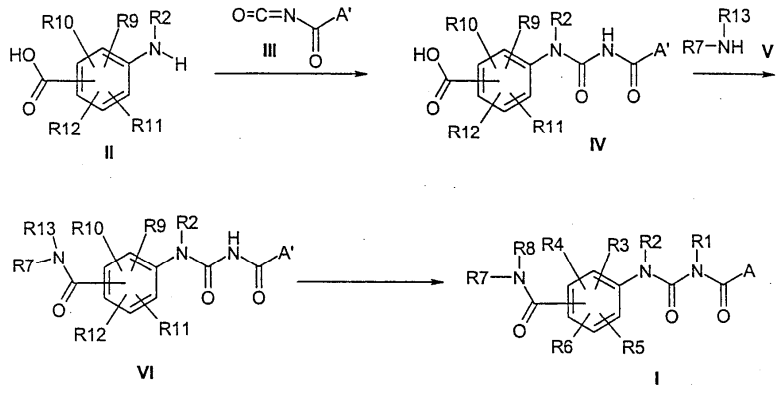
한 양태에서, 기타 활성 성분은 오를리스타트이다.

한 양태에서, 기타 활성 성분은 마진돌 또는 펜테르민이다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 식이 섬유 재료, 바람직하게는 불용성 식이 섬유 재료, 예를 들어 카로막스(Caromax ®)와 배합된 상태로 투여된다. 카로막스 ®와의 배합물은 하나의 제제로 하거나 화학식 I의 화합물 및 카로막스 ®를 개별적으로 투여함으로써 가능하다. 카로막스 ®는 또한 식품 형태, 예를 들어 베이커리 제품 또는 뮤즐리 바로 투여될 수 있다.

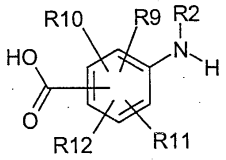
본 발명의 화합물과 하나 이상의 상기한 화합물 및 임의로 하나 이상의 기타 약물학적 활성 화합물과의 적합한 배합물이 본 발명의 보호 범위내에 속한다는 것은 자체로 명백하다.

본 발명은 또한 다음 반응식에 따라 진행하여 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

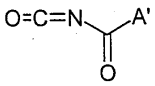


이러한 목적으로, 화학식 II의 화합물의 화합물을, 예를 들어 벤젠, 톨루엔 또는 아세토니트릴과 같은 무수 유기 용매 중에서 10℃ 내지 사용된 용매의 비점의 반응 온도에서 보호성 기체 대기하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득한다.

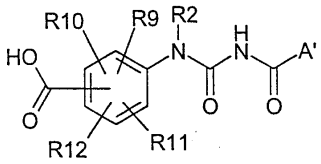
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



상기 화학식 II 내지 IV에서,

R9, R10, R11 및 R12는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, O-(PG-1), CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-N-(PG-2)$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(PG-3), COO-(C_1-C_6)-알킬, CON-(PG-2)$_2$, CO-NH-(C_1-C_6)-알킬, CO-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CO-NH-(C_3-C_7)-사이클로알킬, N-(PG-2)$_2$, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, O-(PG-1), (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COO-(PG-3), COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 CON-(PG-2)$_2$에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]이고,

R2는 상기 정의된 바와 같고,

PG-1은 일반적으로 알콜에 대한 공지된 보호 그룹, 예를 들어 벤질, 알릴, 테트라하이드로피라닐 또는 테트라하이드로푸라닐이고,

PG-2는 일반적으로 아미노 보호 그룹에 대한 공지된 보호 그룹, 예를 들어 (C_1-C_6)-알킬카보닐, (C_1-C_6)-알킬옥시카보닐 또는 (C_6-C_{12})-아릴-(C_1-C_4)-알킬옥시카보닐이고, 이는 아미노 그룹에서 두개의 수소원자 또는 하나의 수소원자만을 치환하고,

PG-3은 일반적으로 에스테르에 대한 공지된 보호 그룹, 예를 들어 (C_1-C_6)-알킬, 벤질 또는 p-메톡시벤질이고,

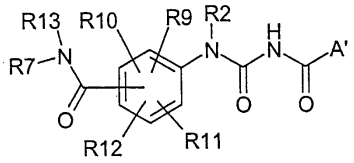
A'는 페닐 또는 나프틸인데, 여기서 페닐 또는 나프틸 라디칼은 F, Cl, Br, O-PG-1, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-N-(PG-2)$_2$, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(PG-3), (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_7)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_2-C_7)-알케닐, CO-N-(PG-2)$_2$, CO-NH-(C_1-C_6)-알킬, CO-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CONH-(C_3-C_6)-사이클로알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-N-(PG-2)$_2$, (C_0-C_6)-알킬렌-NH-(C_1-C_6)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, O-(PG-1), (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COO-(PG-3), COO

-(C $_1$-C $_6$)-알킬 또는 CO-N-(PG-2) $_2$ 에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]로 3회 이하 치환될 수 있다.

화학식 IV의 화합물을 펩티드 합성에 통상적인 커플링 시약, 예를 들어 카보디이미드, 예를 들어 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 디이소프로필카보디이미드, 카보닐디아졸, 예를 들어 카보닐디이미다졸 및 유사 시약, 프로필포스폰산 무수물, O-((시아노(에톡시카보닐)메틸렌)아미노)-N,N,N',N'-테르라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU) 및 다수의 기타와, 또는 산 클로라이드를 형성하면서, 예를 들어 티오닐 클로라이드를 사용하여 화학식 V의 화합물과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 수득하고, 화학식 VI의 화합물을, 화학식 I의 화합물 중에서 R1이 수 소원자가 아닐 경우, 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 아세토니트릴 중에서 염기, 예를 들어 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 사용하여 화학식 VII의 화합물과의 반응에 의해 알킬화시켜 화학식 VIII의 화합물을 수득하고, 문헌으로부터 공지된, 라디칼 R9, R10, R11, R12, R13, R14 및 A'에 가능하게 존재하는 일부 또는 모든 보호 그룹의 제거 후, 화학식 I의 화합물을 수득한다.

화학식 V

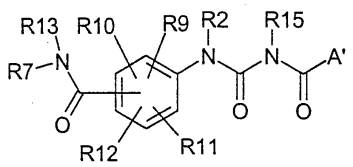
화학식 VI



화학식 VII

R15-LG

화학식 VIII



상기 화학식 V 내지 VIII에서,

R7은 상기 정의된 바와 같고,

R13은 (C $_1$-C $_{10}$)-알킬[여기서, 알킬은 O-(PG-1), CF $_3$, CN, COO-(PG-3), COO-(C $_1$-C $_6$)-알킬, CO-N-(PG-2) $_2$, NH-(PG-2), NH-(C $_1$-C $_6$)-알킬 또는 N-[(C $_1$-C $_6$)-알킬] $_2$ 로 3회 이하 치환될 수 있다], 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐[여기서, 환은 각각 R14에 의해 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R14는 F, Cl, Br, O-(PG-1), NO $_2$, CF $_3$, OCF $_3$, (C $_1$-C $_6$)-알킬, (C $_1$-C $_6$)-알킬-OH, O-(C $_1$-C $_6$)-알킬, S-(C $_1$-C $_6$)-알킬, (C $_1$-C $_4$)-알킬페닐, COO-(PG-3) 또는 COO-(C $_1$-C $_6$)-알킬이고,

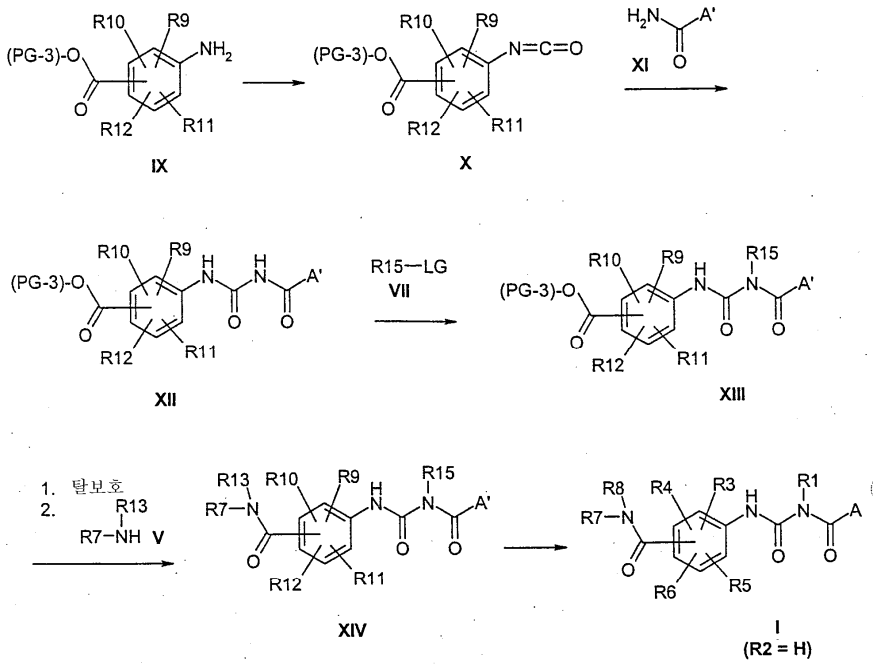
LG는 일반적으로 공지된 이탈 그룹, 예를 들어 할로겐, 아릴설포닐옥시 또는 알킬설포닐옥시이고,

R15는 (C$_1$-C$_6$)-알킬, O-(C$_1$-C$_6$)-알킬, CO-(C$_1$-C$_6$)-알킬 또는 COO-(C$_1$-C$_6$)-알킬이고,

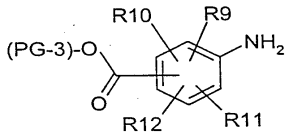
R2, R9, R10, R11, R12, R13, R15 및 A'는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물은 유기 용매(예: 아세토니트릴 또는 디옥산) 또는 물에 적당한 산 또는 염기 1당량을 첨가한 다음, 용매를 제거함으로써 이의 염으로 전환된다.

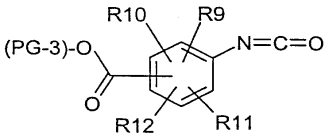
R2가 수소원자인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 또하나의 가능성은 다음 반응식에 기술되고, 이때 화학식 IX의 화합물은 공지된 방법, 예를 들어 실온 내지 용매의 비점의 반응 온도에서 유기 용매(예: 1,2-디클로로에탄 또는 디클로로 메탄) 중에서 옥살릴 클로라이드와의 반응에 의해 화학식 X의 이소시아네이트로 전환되고, 화학식 X의 이소시아네이트는 화학식 XI의 아미드와 반응하여 화학식 XII의 화합물을 수득하고, 화학식 XII의 화합물은, R1이 수소원자가 아닐 경우, 화학식 VII의 화합물과의 알킬화에 의해 상기한 바와 같이 전환되어 화학식 XIII의 화합물을 수득하고, COO-(PG-3) 그룹의 선택적 탈보호에 이어 화학식 V의 화합물과의 아미드 커플링에 의해 화학식 XIV의 화합물을 수득한 다음, 경우에 따라, 보호 그룹을 제거하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.



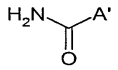
화학식 IX



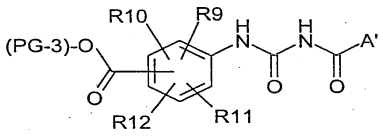
화학식 X



화학식 XI



화학식 XII



상기 화학식 X 내지 XIII에서,

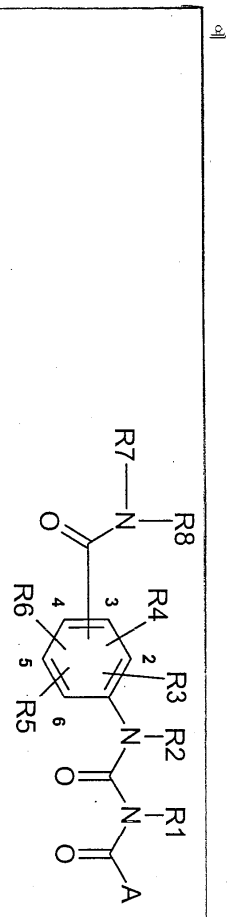
R9, R10, R11, R12, PG-3 및 A'는 상기 정의된 바와 같다.

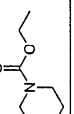
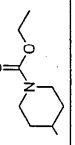
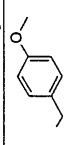
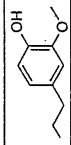
화학식 I의 화합물은 유기 용매(예: 아세토니트릴 또는 디옥산) 또는 물에 적당한 산 또는 염기 1당량을 첨가한 다음, 용매를 제거함으로써 이의 염으로 전환된다.

이하, 상세한 실시예는 본 발명을 제한하지 않고 예시한다. 측정된 고화 및 분해점(Fp)은 교정되지 않고, 일반적으로 가열 속도에 따른다.

[표 1a]

예



예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
1	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
2	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
3	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
4	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_8$-OH	ok
5	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
6	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
7	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok

[표 1b]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
8	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
9	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
10	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
11	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
12	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_3$-COOtBu	ok
13	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
14	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
15	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-CH_3	ok
16	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
17	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
18	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H		ok
19	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H		ok
20	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H		ok
21	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-CH_3	ok

[표 1c]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
22	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
23	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
24	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
25	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
26	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
27	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
28	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
29	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
30	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
31	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
32	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
33	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1d]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
34	페닐-2-Cl	H	H	2-CH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-CH_3	ok
35	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
36	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
37	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
38	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
39	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
40	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
41	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
42	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
43	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-CH_3	ok
44	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
45	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
46	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

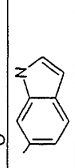
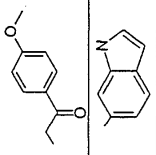
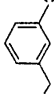
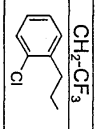
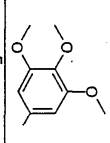
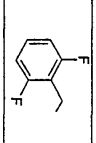
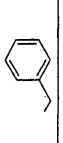
[표 1e]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
47	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-NO_2	5-H	6-H	3	H		ok
48	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-NO_2	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
49	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-NO_2	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
50	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-NO_2	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-CH_3	ok
51	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_3$-COOH	ok
52	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_3$-COOH	ok
53	페닐-2,6-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
54	페닐-2,6-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
55	페닐-2,6-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
56	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
57	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
58	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1f]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
59	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
60	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
61	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
62	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
63	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
64	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
65	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
66	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
67	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
68	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1g]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
69	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
70	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-NO_2	5-H	6-H	3	H		ok
71	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-NO_2	5-H	6-H	3	H		ok
72	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
73	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
74	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	CH_2-CF_3	ok
75	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
76	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
77	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
78	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
79	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_2$-CH_3	ok

[표 1h]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
80	페닐 -2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
81	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
82	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
83	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
84	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
85	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
86	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
87	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

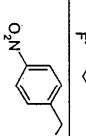
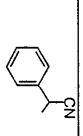
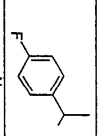
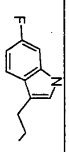
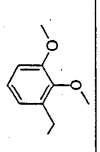
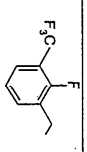
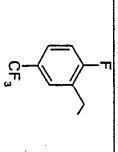
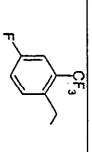
[표 1i]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
88	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
89	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
90	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
91	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
92	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
93	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
94	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
95	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
96	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
97	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1j]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
98	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
99	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
100	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
101	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
102	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
103	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
104	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
105	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-CN	ok
106	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
107	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
108	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
109	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1k]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
110	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
111	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
112	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
113	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
114	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
115	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
116	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
117	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
118	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1l]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
119	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
120	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
121	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
122	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
123	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
124	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
125	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
126	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
127	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
128	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1m]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
129	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
130	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
131	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
132	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
133	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
134	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
135	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
136	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
137	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1n]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
138	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
139	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
140	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
141	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
142	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
143	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
144	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
145	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
146	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1o]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
147	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
148	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
149	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
150	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
151	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
152	페닐-2,4-Cl_2	Na	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
153	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO_2	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
154	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO_2	6-H	3	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
155	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO_2	6-H	3	H		ok
156	페닐-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO_2	6-H	3	H		ok
157	페닐-2-Cl	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H		ok

[표 1p]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
158	페닐 -2-Cl	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H		ok
159	페닐 -2-Cl	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H		ok
160	페닐 -2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
161	페닐 -2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
162	페닐 -2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
163	페닐 -2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
164	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-H	4-H	5-NO_2	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
165	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
166	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
167	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
168	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
169	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
170	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
171	페닐 -2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

[표 1q]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
172	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
173	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
174	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
175	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
176	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_4$-COOH	ok
177	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_3$-COOH	ok
178	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
179	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
180	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
181	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_4$-COOH	ok
182	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5$-COOH	ok
183	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
184	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_4$-COOH	ok

[표 1r]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
185	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
186	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
187	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
188	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
189	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
190	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
191	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
192	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
193	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
194	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
195	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
196	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

[표 1s]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
197	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H		ok
198	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
199	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H		ok
200	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H		ok
201	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
202	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
203	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
204	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
205	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
206	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
207	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
208	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
209	페닐 -2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

[표 1t]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
210	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
211	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-Cl	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
212	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-Cl	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
213	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
214	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
215	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H		ok
216	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H		ok
217	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H		ok
218	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H		ok
219	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH_3	6-H	4	H		ok
220	페닐-2-Cl	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
221	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

[표 1u]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
222	페닐-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
223	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
224	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
225	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
226	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
227	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
228	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
229	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
230	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
231	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
232	페닐-2-Cl	H	H	2-F	3-F	5-F	6-F	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
233	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
234	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
235	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
236	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

[표 1v]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
237	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
238	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
239	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
240	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5$-OH	ok
241	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok
242	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
243	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
244	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
245	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
246	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
247	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
248	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OH	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6$-OH	ok

[표 1w]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드**	R7	R8***	MS****
249	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-NO_2	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
250	페닐-2-Cl	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
251	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
252	페닐-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
253	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
254	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
255	페닐-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	H	ok
256	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	H	ok
257	페닐-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_3	ok
258	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_3	ok

[표 1x]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
259	페닐-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-NHCOO-CH_2-Ph	ok
260	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-NHCOO-CH_2-Ph	ok
261	페닐-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_3	ok
262	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_3	ok
263	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_3	ok
264	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_3	ok
265	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_2$-NHCO-CH_3	ok
266	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-NH_2 TFA	ok
267	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_3	ok
268	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_3	ok
269	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	H	ok
270	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-N$(CH_3)_2$ TFA	ok
271	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_2$-N$(CH_3)_2$ TFA	ok
272	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_2$-NHCOO-CH_2-CH=CH_2	ok
273	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_4$-NH_2 TFA	ok
274	페닐-2,4-Cl_2	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_2$-NH_2 TFA	ok
275	페닐-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-NH_2 TFA	ok

[표 1y]

예	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	아미드 **	R7	R8***	MS****
276	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	3-H	4-H	5-COOH	6-H	2	H	CH_3	ok
277	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_3	ok
278	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_3	ok
279	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	2	H	H	ok
280	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_2-COO-CH_3	ok
281	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_2-COO-CH_3	ok
282	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_2$-COO-CH_3	ok
283	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-COO-CH_3	ok
284	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	CH_2-COOH	ok
285	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	CH_3	CH_2-COOH	ok
286	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_2$-COOH	ok
287	페닐-2-Cl-4,5-F_2	H	H	2-OCF_3	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_3$-COOH	ok

* "Na"는 R1 = H 인 상응하는 화합물의 나트륨 염이다.

** "아미드" 컬럼에서, 페닐 라디칼 상의 카복스아미드 그룹 -(C=O)-N(R7)(R8) 의 위치가 지시된다.

*** 구조식이 R8에 대해 지시될 경우, 결소에 대한 R8의 결합은 지시된 짧은 결합을 통해 일어난다.

**** "MS는 ok"라는 표현은 질량 스펙트럼이 측정되고, 여기서 분자 피크(분자 질량 + H^+)가 검출됨을 의미한다.

화학식 I의 화합물은 글루코스 대사에 대한 유리한 효과에 의해 구별되고, 특히 이들은 혈당 수준을 저하시키고, 유형 II 당뇨병 치료용으로 적합하다. 당해 화합물은 단독으로 또는 기타 혈당 저하 활성 성분(당뇨병 치료제)와 배합된 상태로 사용될 수 있다. 이러한 혈당 저하 활성 성분의 예에는 설포닐우레아(예: 글리메피리드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리보르누리디, 글리퀴돈, 글리속세피드), 메트포민, 톨부트아미드, 글리타존(예: 트로글리타존, 로지글리타존, 피오글리타존, 레파글리니드), 알파-글루코시다제 억제제(예: 아카르보스, 미글리톨) 또는 인슐린이 포함된다. 문헌[참조: chapter 12 of the Rote Liste 2001]에 언급된 모든 당뇨병 치료제는 효과를 향상시키기 위해 본 발명의 화학식 I의 화합물과 배합될 수 있다. 활성 성분 배합물의 투여는 활성 성분을 환자에게 개별적으로 투여하거나, 다수의 활성 성분이 하나의 약제학적 제제에 존재하는 배합 생성물 형태로 투여함으로써 일어날 수 있다.

화학식 I의 화합물은 추가로 당뇨병 말기 합병증, 예를 들어 신병증, 망막병증, 신경병증 및 심근경색증, 심근증 경색, 말초 동맥 폐색성 질환, 혈전증, 아테롬성동맥경화증, 증후군 X, 비만증, 염증, 면역 질환, 자가면역 질환, 예를 들어 AIDS, 천식, 골다공증, 암, 건선, 알츠하이머병, 정신분열병 및 감염성 질환을 치료하는데 적합하다.

당해 화합물의 활성은 다음과 같이 검정한다:

<u>글리코겐 포스포릴라제 a 활성 검정</u>

활성 형태의 글리코겐 포스포릴라제(GPa)의 활성에 대한 당해 화합물의 효과 는 무기 인산염의 유리도를 측정함으로써 글루코스 1-포스페이트로부터 글리코겐의 합성에 따라 가역 방향으로 측정된다. 모든 반응은 96개의 웰을 갖는 미세역가 플레이트[Half Area Plates, Costar No 3696]에서 중복 측정하여, 이후 멀티스캔 어센트 엘리사 리더[Multiskan Ascent Elisa Reader, 제조원: 랩 시스템즈(Lab Systems), Finland]로 구체화된 파장에서 반응 생성물의 형성으로 인한 흡수도 변화율을 측정한다.

가역 방향으로 GPa 효소 활성을 측정하기 위해, 문헌[참조: Engers HD, Shechocky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul; 48(7): 746-754]에 기재된 엥거스 등(Engers et al)의 일반적 방법을 사용하여 다음과 같은 변형태로 글루코스 1-포스페이트의 글리코겐 및 무기 인산염으로의 전환률을 측정한다: 완충 용액 E(25mM β-글리세로포스페이트, pH 7.0, 1mM EDTA 및 1mM 디티오트레이톨)에 용해된 사람 글리코겐 포스포릴라제 a[예를 들어, 1ml당 0.76mg의 단백질을 포함, 아벤티스 파마 도이칠란트 게엠베하(Aventis Pharma Deutschland GmBH)]를 완충제 T(50mM 헤페스(Hepes), pH 7.0, 100mM KCl, 2.5mM EDTA, 2.5mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$)로 희석시키고, 글리코겐 5mg/ml를 1ml당 10㎍의 단백질의 농도로 가한다. 시험 물질을 DMSO 중의 10mM 용액으로서 제조하고, 완충 용액 T를 사용하여 50μM로 희석한다. 이 용액 10㎕에 완충 용액 T에 용해된 37.5mM 글루코스 10㎕, 및 글리코겐 5mg/ml + 사람 글리코겐 포스포릴라제 a의 용액 10㎕(단백질 10㎍/ml) 및 2.5mM 글루코스 1-포스페이트 20㎕를 가한다. 시험 화합물의 부재하에 바셀린 글리코겐 포스포릴 라제 a 활성은 완충 용액 T(0.1% DMSO) 10㎕를 가하여 측정한다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 배양하고, 유리된 무기 인산염을 다음과 같은 변형태로 드루엑크스 등(Drueckes et al)의 문헌[참조: Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1; 230(1): 173-177]에 기재된 일반적 방법에 의해 측정한다: 7.3mM 몰리브덴산암모늄, 10.9mM 아연 아세테이트, 3.6% 아스코르브산, 0.9% SDS의 정지액 50㎕를 효소 혼합물 50㎕에 가한다. 45℃에서 60분 동안 배양 후, 820㎚에서의 흡수도를 측정한다. 바탕 흡수도를 측정하기 위해, 개별 혼합물에 글로코스 1-인산염 용액 첨가 직후 정지액을 가한다.

이 시험은 시험 물질에 의한 글리코겐 포스포릴라제 a의 시험관내 특정 억제율을 측정하기 위해 시험 물질 10μM의 농도로 수행한다.

[표 2]

예	10μM에서의 억제율(%)
1	87
2	73
3	75
4	79
5	77
12	92
20	35
29	78
30	76
31	86
41	50
44	11
46	36
47	46
49	13
51	36
53	22
60	36
70	86
75	41
80	50

84	44
89	90
90	34
100	78
101	93
102	14
106	35
111	88
112	100
116	100
117	99
118	70
119	97
120	40
122	12
128	95
147	88
149	76

표 2로부터, 화학식 I의 화합물이 글리코겐 포스포릴라제 a의 활성을 억제하고, 따라서 혈당 수준을 저하시키는데 매우 적합하다는 것이 추론된다.

몇몇 예의 제조방법이 이하 상세하게 기술되고, 기타 화학식 I의 화합물들은 유사하게 수득된다.

실험 파트:

실시예 1:

a) 2-클로로벤조일 이소시아네이트

2-클로로벤즈아미드를 디클로로메탄에 용해시키고, 1.5당량의 옥살릴 클로라이드와 혼합하고, 16시간 동안 환류 가열한다. 반응 혼합물을 고진공하에 농축시키고, 추가로 정제하지 않고 단계 b에서 반응시킨다.

b) 4-클로로-3-[3-(2-클로로벤조일)우레이도]벤조산

1g(5.8mmol)의 3-아미노-4-클로로벤조산을 5ml의 디클로로메탄 중의 0.75g(5.8mmol)의 디이소프로필에틸아민 및 1.06g(5.8mmol)의 2-클로로벤조일 이소시아네이트와 혼합하고, 실온에서 12시간 동안 반응시킨다. 용매를 증발시키고, 잔사를 5% 농도의 중탄산나트륨 용액과 혼합하고, 디에틸 에테르로 2회 추출하고, 수성 상을 HCl을 사용하여 pH 3으로 조정한다. 생성되는 침전물을 흡인 여과한다.

c) 에틸 4-{4-클로로-3-[3-(2-클로로벤조일)우레이도]벤조일아미노}피페리딘-1-카복실레이트

100mg(0.28mmol)의 4-클로로-3-[3-(2-클로로벤조일)우레이도]벤조산, 93mg(0.28mmol)의 TOTU 및 37mg(0.28mmol)의 디이소프로필에틸아민을 1ml의 디메틸포름아미드 중에서 커플링시킨다. 반응 용액을 각각 5% 농도의 중탄산나트륨 용액 및 10% 농도 시트르산 용액으로 1회 세척하고, 유기 상을 건조시켜 농축시킨다.

실시예 2 내지 52 및 188 내지 220을 실시예 1과 유사하게 합성한다.

실시예 94:

a) 4-[3-(2,4-디클로로벤조일)우레이도]-3-메톡시벤조산

실시예 1과 유사하게 제조된 36.1g(167.5mmol)의 2,4-디클로로벤조일 이소시아네이트를 400ml의 아세토니트릴 중의 4-아미노-3-메톡시벤조산 20g(119.6mmol)의 용액에 가한다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시킨다. 침전물을 흡인 여과하고, 아세토니트릴 및 메탄올로 세척하고, 5% 농도의 중황산칼륨 용액으로 교반하고 다시 흡인 여과하여, 고진공하에 건조시킨다. 목적하는 생성물 44g(96%)을 수득한다.

b) 4-[3-(2,4-디클로로벤조일)우레이도]-3-메톡시벤조일 클로라이드

단계 a)로부터의 11.25g(37.2mmol)의 4-[3-(2,4-디클로로벤조일)우레이도]-3-메톡시벤조산을 3시간 동안 150ml의 티오닐 클로라이드와 환류 가열하고, 고진공하에 회전 증발기로 증발시킨다. 잔사를 톨루엔과 2회 혼합하고, 다시 고진공하에 증발시켜 산 클로라이드(발포로 인한 손실량) 10.88g(27.09mmol, 73%)을 생성한다. 이렇게 수득된 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

c) 3-[3-(2,4-디클로로벤조일)우레이도]-4-메톡시-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)벤즈아미드 나트륨 염

단계 b)로부터의 산 클로라이드 157mg(0.39mmol) 및 4ml의 디클로로메탄의 현탁액을 2ml의 디클로로메탄 중의 65㎕(0.8mmol)의 피리딘 및 63mg(0.4mmol)의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일아민의 용액에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 반응시킨다. 반응 혼합물을 2.5ml의 아세토니트릴로 희석하고, 여과하고, 5ml의 아세토니트릴로 세척하고, 여과물을 증발시킨다. 잔사를 2N 수산화나트륨 용액, 아세토니트릴 및 디메틸포름아미드의 혼합물(1/2/2)에 용해시키고, 이때 생성물이 침전한다.

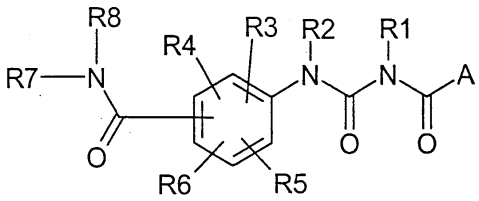
실시예 95 내지 152를 실시예 94와 유사하게 합성한다. 경우에 따라, 생성물은 예비 가역적 상 HPLC/MS(아세토니트릴/물/TFA)로 정제한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

A는 페닐 또는 나프틸인데, 여기서 페닐 또는 나프틸 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, (C_0-C_6)-알킬렌-COOH, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_7)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_2-C_7)-알케닐, $CONH_2$, CONH-(C_1-C_6)-알킬, CON-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CONH-(C_3-C_6)-사이클로알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-NH_2, (C_0-C_6)-알킬렌-NH-(C_2-C_6)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]로 3회 이하 치환될 수 있고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CO-(C_1-C_6)-알킬 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이고,

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO

-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, CO-NH-(C_1-C_6)-알킬, CO-N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, CO-NH-(C_3-C_7)-사이클로알킬, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 CO-NH_2에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]이고,

R7은 H, (C_1-C_6)-알킬 또는 CO(C_1-C_6)-알킬이고,

R8은 H, (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)- 알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9는 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

A가 페닐[여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl 또는 Br에 의해 3회 이하 치환될 수 있다]이고,

R1 및 R2가 H이고,

R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, O-(C_1-C_6)-알킬 또는 (C_1-C_6)-알킬이고,

R7이 H 또는 CH_3이고,

R8이 H, (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9가 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

A가 페닐[여기서, 페닐 라디칼은 F, Cl 또는 Br에 의해 3회 이하 치환될 수 있다]이고,

R1 및 R2가 H이고,

R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, O-(C_1-C_6)-알킬 또는 (C_1-C_6)-알킬이고,

R7이 H 또는 CH_3이고,

R8이 (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, CO-NH_2, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH_2)$_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥

솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9가 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약물.

청구항 5.
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 혈당 저하 활성 성분을 포함하는 약물.

청구항 6.
유형 II 당뇨병 치료용 약물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 용도.

청구항 7.
혈당 저하용 약물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 용도.

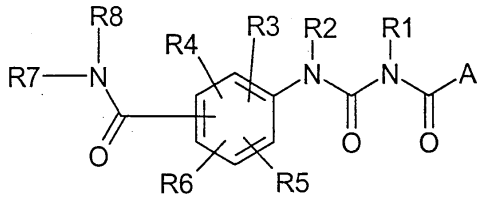
청구항 8.
하나 이상의 혈당 저하 활성 성분과 배합된 상태의 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의, 유형 II 당뇨병 치료용 약물을 제조하기 위한 용도.

청구항 9.
하나 이상의 혈당 저하 활성 성분과 배합된 상태의 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의, 혈당 저하용 약물을 제조하기 위한 용도.

청구항 10.
활성 성분을 약제학적으로 적합한 담체와 혼합하고, 이 혼합물을 투여하기에 적합한 형태로 전환시킴을 포함하는, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약물의 제조방법.

청구항 11.
화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염의, 혈당 수준 감소용 약물을 제조하기 위한 용도.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

A는 페닐 또는 나프틸인데, 여기서 페닐 또는 나프틸 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, S-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_2-C_6)-알케닐, S-(C_2-C_6)-알키닐, SO-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-(C_1-C_6)-알킬, SO_2-NH_2, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, (C_0-C_6)-알킬렌-COOH, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_7)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-COO-(C_2-C_7)-알케닐, $CONH_2$, CONH-(C_1-C_6)-알킬, CON-$[(C_1-C_6)$-알킬$]_2$, CONH-(C_3-C_6)-사이클로알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-NH_2, (C_0-C_6)-알킬렌-NH-(C_1-C_6)-알킬, (C_0-C_6)-알킬렌-N-$[(C_1-C_6)$-알킬$]_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO_2-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]로 3회 이하 치환될 수 있고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CO-(C $_1$ -C $_6$)-알 킬 또는 COO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬이고,

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CF $_3$, NO $_2$, CN, OCF $_3$, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_2$ -C $_6$)-알케닐, O-(C $_2$ -C $_6$)-알키닐, S-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, S-(C $_2$ -C $_6$)-알케닐, S-(C $_2$ -C $_6$)-알키닐, SO -(C $_1$ -C $_6$)-알킬, SO $_2$ -(C $_1$ -C $_6$)-알킬, SO $_2$ -NH $_2$, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_2$ -C $_6$)-알케닐, (C $_2$ -C $_6$)-알키닐, (C $_3$ -C $_7$)-사이클로알킬, (C $_3$ -C $_7$)-사이클로알킬-(C $_1$ -C $_4$)-알킬렌, COOH, COO-(C $_1$ -C $_6$) -알킬, CO-NH $_2$, CO-NH-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CO-N-[(C $_1$ -C $_6$)-알킬] $_2$, CO-NH-(C $_3$ -C $_7$)-사이클로알 킬, NH $_2$, NH-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, N-[(C $_1$ -C $_6$)-알킬] $_2$, NH-CO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH -SO $_2$ -페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CF $_3$, OCF $_3$, COOH, COO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬 또는 CO-NH $_2$ 에 의해 2회 이하 치환될 수 있다]이고,

R7은 H, (C $_1$ -C $_6$)-알킬 또는 CO(C $_1$ -C $_6$)-알킬이고,

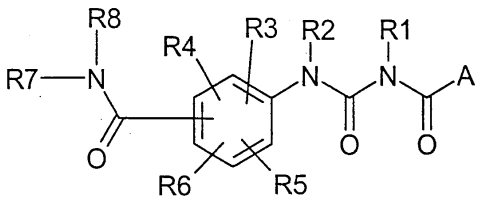
R8은 H, (C $_1$ -C $_{10}$)-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF $_3$, CN, COOH, COO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CO-NH $_2$, NH $_2$, NH-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, N-[(C $_1$ -C $_6$)-알킬] $_2$, NCO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, NCOO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, NCOO-(C $_1$ -C $_6$)-알케닐, NCOO-(C $_1$ -C $_6$)-알키닐 또는 NCOO-(C $_1$ -C $_4$)-알킬렌-(C $_6$ -C $_{10}$)-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 (CH $_2$) $_m$ -아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3] 디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리 딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환 될 수 있다]이고,

R9는 F, Cl, Br, OH, NO $_2$, CF $_3$, OCF $_3$, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_1$ -C $_6$)-알킬-OH, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, S-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_1$ -C $_4$)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬이다.

청구항 12.

화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염의, 유형 II 당뇨병 치료용 약물을 제조하기 위한 용도.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

A는 페닐 또는 나프틸인데, 여기서 페닐 또는 나프틸 라디칼은 F, Cl, Br, OH, CF $_3$, NO $_2$, CN, OCF $_3$, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_2$ -C $_6$)-알케닐, O-(C $_2$ -C $_6$)-알키닐, S-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, S-(C $_2$ -C $_6$)-알케닐, S-(C $_2$ -C $_6$)-알키닐, SO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, SO $_2$ -(C $_1$ -C $_6$)-알킬, SO $_2$ -NH $_2$, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_2$ -C $_6$) -알케닐, (C $_2$ -C $_6$)-알키닐, (C $_3$ -C $_7$)-사이클로알킬, (C $_3$ -C $_7$)-사이클로알킬-(C $_1$ -C $_4$)-알킬렌, (C $_0$ -C $_6$)-알킬렌-COOH, (C $_0$ -C $_6$)-알킬렌-COO-(C $_1$ - C $_7$)-알킬, (C $_0$ -C $_6$)-알킬렌-COO-(C $_2$ -C $_7$)- 알케닐, CONH $_2$, CONH-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CON-[(C $_1$ -C $_6$)-알킬] $_2$, CONH-(C $_3$ -C $_6$)-사이클로알킬, (C $_0$ -C $_6$)-알킬렌-NH $_2$, (C $_0$ -C $_6$)-알킬렌-NH-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_0$ -C $_6$)-알킬렌-N-[(C $_1$ -C $_6$)- 알킬] $_2$, NH-CO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, NH-CO-페닐 또는 NH-SO $_2$ -페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CF $_3$, OCF $_3$, COOH, COO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬 또는 CONH $_2$ 에 의해 2회 이 하 치환될 수 있다]로 3회 이하 치환될 수 있고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬 또는 COO-(C $_1$ -C $_6$)-알킬이고,

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CF $_3$, NO $_2$, CN, OCF $_3$, O-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, O-(C $_2$ -C $_6$)-알케닐, O-(C $_2$ -C $_6$)-알키닐, S-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, S-(C $_2$ -C $_6$)-알케닐, S-(C $_2$ -C $_6$)-알키닐, SO -(C $_1$ -C $_6$)-알킬, SO $_2$ -(C $_1$ -C $_6$)-알킬, SO $_2$ -NH $_2$, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_2$ -C $_6$)-알케닐, (C $_2$ -C $_6$)-알키닐, (C $_3$ -C $_7$)-사이클로알킬, (C $_3$ -C $_7$)-사이클로알킬-(C $_1$ -C $_4$)-알킬렌, COOH, COO-(C $_1$ -C $_6$) -알킬, CO-NH $_2$, CO-NH-(C $_1$ -C $_6$)-알킬, CO-N-[(C $_1$ -C $_6$)-알킬] $_2$, CO-NH-(C $_3$ -C $_7$)-사이클로알

킬, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NH-CO-(C_1-C_6)-알킬, NH-CO-페닐 또는 $NH-SO_2$-페닐[여기서, 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CO-NH_2$에 의해 2 회 이하 치환될 수 있다]이고,

R7은 H, (C_1-C_6)-알킬 또는 CO(C_1-C_6)-알킬이고,

R8은 H, (C_1-C_{10})-알킬[여기서, 알킬은 OH, CF_3, CN, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬, $CO-NH_2$, NH_2, NH-(C_1-C_6)-알킬, N-[(C_1-C_6)-알킬]$_2$, NCO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알킬, NCOO-(C_1-C_6)-알케닐, NCOO-(C_1-C_6)-알키닐 또는 NCOO-(C_1-C_4)-알킬렌-(C_6-C_{10})-아릴로 3회 이하 치환될 수 있다] 또는 $(CH_2)_m$-아릴[여기서, m은 0 내지 6일 수 있고, 아릴은 페닐, O-페닐, CO-페닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 헤테로사이클로알킬, 피리딜, 인돌릴, 피페리디닐, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐일 수 있고, 아릴 라디칼은 R9로 1회 이상 치환될 수 있다]이고,

R9는 F, Cl, Br, OH, NO_2, CF_3, OCF_3, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬-OH, O-(C_1-C_6)-알킬, S-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_4)-알킬페닐, COOH 또는 COO-(C_1-C_6)-알킬이다.