(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
A61K 31/40

(45) 공고일자 2001년04월16일
(11) 등록번호 10-0286785
(24) 등록일자 2001년01월16일

(21) 출원번호 10-1997-0065900
(22) 출원일자 1997년12월04일
(65) 공개번호 특1998-0063787
(43) 공개일자 1998년10월07일

(30) 우선권주장 60/031,584 1996년12월05일 미국(US)
(73) 특허권자 화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
(72) 발명자 마틴 윌리암 홀트
미국 코넥티컷주 06426 에섹스 하이 스트리트 16
트레드웨이 주디쓰 리
미국 코넥티컷주 06335 게일스 페리 너트메그 드라이브 10
후버 데니스 제이
미국 코넥티컷주 06378 스토닝톤 코브 로드 169
트레이시 웨인 로스
미국 코넥티컷주 06357 니안틱 노쓰 리지 록 로드 11
(74) 대리인 김창세, 장성구

심사관 : 김희수

(54) 글리코겐 포스포릴라제 저해제를 포함하는 심장을 제외한 조직의 허혈과 관련된 조직 손산을 감소시키기 위한 약학 조성물

요약

본 발명은 허혈 및/또는 저산소증으로부터 초래된 심장을 제외한 조직의 조직 손상을 예방하기에 효과적인 양의 글리코겐 포스포릴라제 저해제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 상기 조직 손상을 예방하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

글리코겐 포스포릴라제 저해제를 포함하는, 심장을 제외한 조직의 허혈과 관련된 조직 손상을 감소시키기 위한 약학 조성물

[발명의 상세한 설명]

[발명의 목적]

[발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술]

본 발명은 인간 환자를 포함하는 포유동물에 있어서 심장을 제외한 조직의 허혈로부터 초래된 조직 손상을 감소시키기 위한 글리코겐 포스포릴라제 저해제의 용도에 관한 것이다.

글리코겐 포스포릴라제 저해제는 진성당뇨병의 치료에 사용되는 화합물의 군이다.

통상적으로 양도된 PCT 출원 제 PCT/IB95/00443 호 및 제 PCT/IB95/00442 호는 수술기주위 심근성 허혈에 의한 손상을 치료하기 위한 특정 글리코겐 포스포릴라제 저해제의 용도를 개시한다.

조직에서의 글리코겐 분해는 글리코겐 포스포릴라제(GP)라는 효소에 의해 촉진된다. 인간에 있어서, 현재까지 글리코겐 포스포릴라제 효소의 3가지 동형체(isoform)가 밝혀져 있으며, 이들은 인간 간 동형체(이하 HLGP라고 칭함), 인간 근육 동형체(이하 HMGP라고 칭함) 및 인간 뇌 동형체(이하 HBGP라고 칭함)이다. 이들 3가지의 인간 글리코겐 포스포릴라제 동형체는 3가지의 상이한 인간 유전자의 산물이고, 80 내지 83%의 아미노산을 공유하고 있을 정도로 서로 밀접하게 관련되어 있다(씨.비.뉴가드(C.B.Newgard), 디.알.리트만(D.R.Littman), 씨.반 젠더드(C.Van Gendered), 엠.쓰미쓰(M.Smith) 및 알.제이.플리터릭(R.J.Fletterick)의 문헌[J.Biol.Chem. 263:3850-3857, 1988]을 참조). 글리코겐 포스포릴라제라는 용어 또는 약자 GP는 인간 글리코겐 포스포릴라제 효소의 공지된 3가지 동형체, 앞으로 규명될 임의의 추가의 인간 글리코겐 포스포릴라제 동위효소 및 일반적인 포유동물 글리코겐 포스포릴라제의 모든 동형체중 어느 하나 또는 모두를 지칭하는데 사용된다. GP 효소는 글리코겐 거대분자를 절단시켜 글루코스-1-포스페이트 및 보다 짧은 새로운 글리코겐 거대분자를 방출시킨다. 현재까지 2가지 유형의 글리코겐 포스포릴라제 저해제가 보고되어 있는데, 이들은 글루코스 및 글루코스 유사체(예를 들면, 마틴 제이. 엘.(Martin, J.L) 등의 문헌[Biochemistry 1991, 30, 10101]을 참조) 및 카페인 및 기타 퓨린 유사체(예를 들면 카스빈스키 피.제이.(Kasvinsky, P.J.) 등의 문헌[J.Biol.Chem. 1978, 253, 3343-3351 및 9102-9106]을 참조)이다. 이 화합물 및 글리코겐 포스포릴라제 저해제는 일반적으로는 간의 글

루코스 생산을 감소시키고 혈당증을 감소시킴으로써 NIDDM을 치료하는데 잠재적인 용도를 갖는 것으로 생각된다(블런델 티.비.(Blundell. T.B.) 등의 문헌[Diabetologia 1992, 35, 증보판 2, 569-576] 및 마틴 제이. 엘. 등의 문헌[Biochemistry 1991, 30, 10101]을 참조).

[발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

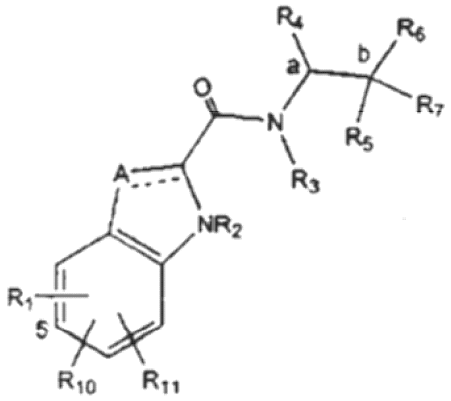
본 발명에서는 허혈 및/또는 저산소증으로부터 초래된 심장을 제외한 조직의 조직 손상을 예방하기에 효과적인 양의 글리코겐 포스포릴라제 저해제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 상기 조직 손상을 예방하기 위한 약학 조성물을 제공하고자 한다.

[발명의 구성 및 작용]

본 발명은 허혈 및/또는 저산소증으로부터 초래된 심장을 제외한 조직의 조직 손상을 감소시키기 위한 약학 조성물(예를 들면 실질적으로 조직 손상을 예방하여 조직을 보호하는 약학 조성물)에 관한 것이다. 본 조성물은 심장을 제외한 조직의 조직 손상을 감소시키는데 효과적인 양의 글리코겐 포스포릴라제 저해제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

글리코겐 포스포릴라제 저해제의 한 그룹은 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 그의 전구약물을 포함한다:

화학식 1



상기식에서,

점선(---)은 이의적인 단일결합이고;

A는 점선(---)이 단일결합인 경우 -C(H)=, -C((C_1-C_4)알킬)= 또는 -C(할로)=이거나, 또는 A는 점선(---)이 단일결합이 아닌 경우 메틸렌 또는 -CH((C_1-C_4)알킬)-이고;

R_1, R_{10} 또는 R_{11}은 각각 독립적으로 H, 할로, 4-, 6- 또는 7-니트로, 시아노, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

R_2는 H이고;

R_3는 H 또는 (C_1-C_5)알킬이고;

R_4는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_3)알킬, 페닐(C_1-C_4)알킬, 페닐하이드록시(C_1-C_4)알킬, 페닐(C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬 또는 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬(이때 이들 R_4 고리는 탄소상에서 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이거나;

R_4는 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_4)알킬, 티아놀-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 이미다졸-1, -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 이소티아졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C_1-C_4)알킬, 피리미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_4)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬 또는 1,3,5-트리아진-2-일(C_1-C_4)알킬(이때 이들 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_5는 H, 하이드록시, 플루오로, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_1-C_6)알카노일, 아미노(C_1-C_4)알콕시, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노(C_1-C_4)알콕시, 카복시(C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_5)알콕시-카보닐(C_1-C_4)알콕시, 벤질옥시카보닐(C_1-C_4)알콕시, 또는 페닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 1H-인돌릴, 푸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 1,3,5-트리아지닐과 탄소-탄소 결합된 카보닐옥시(이때 이들 R_5 고리는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이

드록시, 아미노 또는 트리플루오로메틸로 일치환되고, 상기 일치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_7는 H, 플루오로 또는 (C_1-C_5)알킬이거나; 또는

R_5 및 R_7는 함께 옥소를 형성하고;

R_6는 카복시, (C_1-C_8)알콕시카보닐, C(O)NR_8R_9 또는 C(O)R_{12}이고;

R_8는 H, (C_1-C_3)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_3)알콕시이고;

R_9는 H, (C_1-C_8)알킬, 하이드록시, (C_1-C_8)알콕시, 메틸렌-퍼플루오르화(C_1-C_8)알킬, 페닐, 피리딜, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐 또는 1,3,5-트리아지닐(이때, 이들 R_9 고리는 탄소-질소 결합된다)이거나;

R_9는 독립적으로 H, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 (C_1-C_5)알킬이거나;

R_9는 독립적으로 페닐, 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐 또는 1,3,5-트리아지닐로 일치환, 이치환된 (C_1-C_5)알킬이고;

여기서, 비방향족 질소-함유 R_9 고리는 임의로 질소상에서 (C_1-C_6)알킬, 벤질, 벤조일 또는 (C_1-C_6)알콕시카보닐로 일치환되고, R_9 고리는 임의로 탄소상에서 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시, 아미노 또는 모노-N- 및 디-N,N (C_1-C_5)알킬아미노로 일치환되나, 단 4급화된 질소는 포함되지 않고, 질소-산소, 질소-질소 또는 질소-할로 결합이 존재하지 않으며;

R_{12}는 피페라진-1-일, 4-(C_1-C_4)알킬피페라진-1-일, 4-포밀피페라진-1-일, 모폴리노, 티오모폴리노, 1-옥소티오모폴리노, 1,1-디옥소-티오모폴리노, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일, 2-(C_1-C_6)알콕시카보닐피롤리딘-1-일, 옥사졸리딘-3-일 또는 2(R)-하이드록시메틸피롤리딘-1-일이거나;

R_{12}는 3- 및/또는 4-일치환 또는 이치환된 옥사제티딘-2-일, 2-, 4- 및/또는 5-일치환 또는 이치환된 옥사졸리딘-3-일, 2-, 4- 및/또는 5-일치환 또는 이치환된 티아졸리딘-3-일, 2-, 4- 및/또는 5-일치환 또는 이치환된 1-옥소티아졸리딘-3-일, 2-, 4- 및/또는 5-일치환 또는 이치환된 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일, 3- 및/또는 4-일치환 또는 이치환된 피롤리딘-1-일, 3-, 4- 및/또는 5-일치환, 이치환 또는 삼치환된 피페리딘-1-일, 3-, 4- 및/또는 5-일치환, 이치환 또는 삼치환된 피페라진-1-일, 삼치환된 아제티딘-1-일, 4- 및/또는 5-일치환 또는 이치환된 1,2-옥사지난-2-일, 3- 및/또는 4-일치환 또는 이치환된 피라졸리딘-1-일, 4- 및/또는 5-일치환 또는 이치환된 이속사졸리딘-2-일, 4- 및/또는 5-일치환 및/또는 이치환된 이소티아졸리딘-2-일이고, 여기서 상기 R_{12} 치환체는 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_5)알킬, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 포밀, 옥소, 하이드록시이미노, (C_1-C_5)알콕시, 카복시, 카바모일, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬카바모일, (C_1-C_4)알콕시이미노, (C_1-C_4)알콕시메톡시, (C_1-C_6)알콕시카보닐, 카복시(C_1-C_5)알킬 또는 하이드록시(C_1-C_5)알킬이나; 단

R_4가 H, 메틸, 에틸 또는 n-프로필일 때, R_5는 OH이고;

R_5 및 R_7이 H일 때, R_4는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시(C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_3)알킬이 아니고, R_6는 C(O)NR_8R_9, C(O)R_{12} 또는 (C_1-C_4)알콕시카보닐이다.

화학식 1의 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 다음과 같은 화합물로 이루어진다:

R_1이 5-H, 5-할로, 5-메틸 또는 5-시아노이고;

R_{10} 또는 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A가 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 H 또는 할로로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환된다)이거나;

R_4가 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이미다졸-1, -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬이고, 이때, 이들 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_5가 하이드록시이고;

R_6가 $C(O)NR_8R_9$ 또는 $C(O)R_{12}$이고;

R_7가 H인 화합물.

화학식 1의 바람직한 화합물의 상기 제 1 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

탄소 원자 a가 (S)입체화학을 갖고;

탄소원자 b가 (R)입체화학을 갖고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬(이때 이들 고리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환된다)이고;

R_6가 $C(O)NR_8R_9$이고;

R_8이 (C_1-C_3)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_3)알콕시이고;

R_9이 H, (C_1-C_8)알킬, 하이드록시, 하이드록시(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_8)알콕시, 피리딜, 모폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 이미다졸릴 또는 티아졸릴이거나, 피리딜, 모폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 이미다졸릴 또는 티아졸릴로 일치환된 (C_1-C_4)알킬인 화합물.

특히 바람직한 화합물의 상기 제 1 그룹중에서 특히 바람직한 화합물을 다음과 같다:

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-((R)-하이드록시-디메틸카바모일메틸)-2-페닐-에틸]-아미드;

5,6-디클로로-1H-인돌-2-카복실산{(1S)-[(R)-하이드록시-(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-2-페닐-에틸}-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산{(1S)-[(R)-하이드록시-(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-2-페닐-에틸}-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-{(R)-하이드록시-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-카바모일]-메틸}-2-페닐-에틸)-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산{(1S)-[(R)-하이드록시-(메틸-피리딘-2-일-카바모일)-메틸]-2-페닐-에틸}-아미드; 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-{(R)-하이드록시-[메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-카바모일]-메틸}-2-페닐-에틸}-아미드.

특히 바람직한 화합물의 상기 제 1 그룹에는 다음과 같은 화합물이 포함된다:

a. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 메틸인 화합물;

b. R_1이 5-클로로이고; R_{11}이 H이고; R_{10}이 6-클로로이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 메톡시인 화합물;

c. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 메톡시인 화합물;

d. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 2-(하이드록시)에틸인 화합물;

e. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 피리딘-2-일인 화합물; 및

f. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 2-(피리딘-2-일)에틸인 화합물.

화학식 1의 바람직한 화합물의 상기 제 1 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 2 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

탄소 원자 a가 (S)입체화학을 갖고;

탄소원자 b가 (R)입체화학을 갖고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, 이때 이들 고리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환되고;

R_6가 $C(O)R_{12}$이고;

R_{12}가 모폴리노, 4-(C_1-C_4)알킬피페라진-1-일, 3-치환된 아제티딘-1-일, 3- 및/또는 4-, 일치환 또는 이치환된 피롤리딘-1-일, 4-및/또는 5-, 일치환 또는 이치환된 이속사졸리딘-2-일, 4- 및/또는 5-, 일치환 또는 이치환된 1,2-옥사지난-2-일(여기서, 상기 치환체는 각각 독립적으로 H, 할로, 하이드록시, 아미노, 모노-N 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노, 옥소, 하이드록시아미노 또는 알콕시이다)인 화합물.

특히 바람직한 화합물의 상기 제 2 그룹중에서 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드 하이드로클로라이드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-이속사졸리딘-2-일-3-옥소-프로필)-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-[1,2]옥사지난-2-일-3-옥소-프로필)-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-((3S)-하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-3-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-하이드록시-3-옥소-프로필]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-3-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-하이드록시-3-옥소-프로필]-아미드; 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-모폴린-4-일-3-옥소-프로필)-아미드.

특히 바람직한 화합물의 상기 제 2 그룹에는 다음과 같은 화합물이 포함된다:

a. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 4-메틸피페라진-1-일인 화합물;

b. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 3-하이드록시아제티딘-1-일인 화합물;

c. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 이속사졸리딘-2-일인 화합물;

d. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 (1,2)-옥사지난-2-일인 화합물;

e. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 3(S)-하이드록시피롤리딘-1-일인 화합물;

f. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 (3S, 4S)-디하이드록시피롤리딘-1-일인 화합물;

g. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 시스-3,4-디하이드록시피롤리딘-1-일인 화합물;

h. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}이 모폴리닐인 화합물;

화학식 1의 바람직한 화합물의 상기 제 2 그룹은 다음과 같은 화합물로 이루어진다:

R_1이 H, 할로, 메틸 또는 시아노이고;

R_{10} 및 R_{11}는 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A가 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 독립적으로 H 또는 할로로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환된다)이거나;

R_4가 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이미다졸-1, -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬(이때, 이들 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_5는 하이드록시이고;

R_6는 카복시 또는 (C_1-C_8)알콕시카보닐이고;

R_7는 H, 플루오로 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

화학식 1의 바람직한 화합물의 상기 제 2 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

탄소 원자 a가 (S)입체화학을 갖고;

탄소원자 b가 (R)입체화학을 갖고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, 이때 상기 고

리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환되고;

R_{10} 및 R_{11}이 H이고;

R_6가 카복시이고;

R_7이 H인 화합물.

바로 위에서 언급된 그룹에 속하는 바람직한 화합물은 R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질인 화합물이다.

화학식 1의 바람직한 화합물의 제 3 그룹은 다음과 같은 화합물로 이루어진다:

R_1이 H, 할로, 메틸 또는 시아노이고;

R_{10} 및 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A가 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 H 또는 할로로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환된다)이거나;

R_4가 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이미다졸-1, -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬(이때, 이들 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_5가 플루오로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_5)알콕시, 아미노(C_1-C_4)알콕시, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노(C_1-C_4)알콕시, 카복시(C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_5)알콕시카보닐(C_1-C_4)알콕시, 벤질옥시카보닐(C_1-C_4)알콕시이고;

R_6가 카복시 또는 (C_1-C_8)알콕시카보닐이고;

R_7이 H, 플루오로 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물.

화학식 1의 바람직한 화합물의 제 4 그룹은 다음과 같은 화합물로 이루어진다:

R_1이 H, 할로, 메틸 또는 시아노이고;

R_{10} 및 R_{11}가 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A가 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 독립적으로 H 또는 할로로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환된다)이거나;

R_4가 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이미다졸-1, -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬(이때, 이들 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

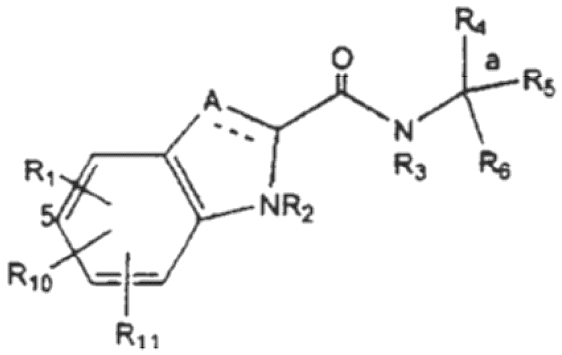
R_5가 플루오로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_5)알콕시, 아미노(C_1-C_4)알콕시, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노(C_1-C_4)알콕시, 카복시(C_1-C_4)알콕시, (C_1-C_5)알콕시카보닐(C_1-C_4)알콕시, 벤질옥시카보닐(C_1-C_4)알콕시이고;

R_6가 C(O)NR_8R_9 또는 C(O)R_{12}이고;

R_7이 H, 플루오로 또는 (C_1-C_6)알킬인 화합물로 이루어진다.

글리코겐 포스포릴라제 저해제의 두번째 그룹은 하기 화학식 1a의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 그의 전구체를 포함한다:

화학식 1a



상기식에서,

점선(---)은 임의적인 단일결합이고;

A는 점선(---)이 단일결합인 경우 -C(H)=, -C((C_1-C_4)알킬)=, -C(할로)= 또는 -N=이거나, 또는 A는 점선(---)이 단일결합이 아닌 경우 메틸렌 또는 -CH((C_1-C_4)알킬)-이고;

R_1, R_{10} 또는 R_{11}은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 4-, 6- 또는 7-니트로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

R_2는 H이고;

R_3는 H 또는 (C_1-C_5)알킬이고;

R_4는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_3)알킬, 페닐(C_1-C_4)알킬, 페닐하이드록시(C_1-C_4)알킬, (페닐)((C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬 또는 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬(이때 이들 R_4 고리는 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이거나;

R_4는 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_4)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 이소티아졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_4)알킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C_1-C_4)알킬, 피리미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_4)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일(C_1-C_4)알킬, 1,3,5-트리아진-2-일(C_1-C_4)알킬 또는 인돌-2-(C_1-C_4)알킬(이때 이들 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노, 하이드록시 또는 시아노로 일치환 또는 이치환되고, 상기 치환체는 탄소에 결합된다)이거나;

R_4는 R_{15}-카보닐옥시메틸(여기서, 상기 R_{15}는 페닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 1H-인돌릴, 푸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 1,3,5-트리아지닐이고, 이들 R_{15} 고리는 임의로 할로, 아미노, 하이드록시, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 트리플루오로메틸로 독립적으로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환체 또는 이치환체가 탄소에 결합된다)이고;

R_5는 H이고;

R_6는 카복시, (C_1-C_8)알콕시카보닐, 벤질옥시카보닐, C(O)NR_8R_9 또는 C(O)R_{12}이고;

R_8는 H, (C_1-C_6)알킬, 사이클로(C_3-C_6)알킬, 사이클로(C_3-C_6)알킬(C_1-C_5)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_8)알콕시이고;

R_9는 H, 사이클로(C_3-C_8)알킬, 사이클로(C_3-C_8)알킬(C_1-C_5)알킬, 사이클로(C_4-C_7)알케닐, 사이클로(C_3-C_7)알킬(C_1-C_5)알콕시, 사이클로(C_3-C_7)알킬옥시, 하이드록시, 메틸렌-퍼플루오르화(C_1-C_8)알킬 또는 페닐이거나, 또는 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티오크로마닐 또는 테트라하이드로벤조티아졸릴인 헤테로사이클(이때 이들 헤테로사이클 고리는 탄소-질소 결합된다)이거나;

R_9은 임의로 사이클로(C_4-C_7)알켄-1-일, 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 1-옥소티오모폴리닐, 1,1-디옥소티오모폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐,

피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐 또는 인돌릴로 일치환된 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_8)알콕시(이때 상기 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_8)알콕시는 임의로 독립적으로 할로, 하이드록시, (C_1-C_5)알콕시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 시아노, 카복시 또는 (C_1-C_4)알콕시카보닐로 일치환 또는 이치환된다)이고;

여기서 R_9 고리는 임의로 독립적으로 탄소상에서 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시, 하이드록시(C_1-C_4)알킬, 아미노(C_1-C_4)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노, 시아노, 카복시, (C_1-C_5)알콕시카보닐, 카바모일, 포밀 또는 트리플루오로메틸로 일치환 또는 이치환되고, 상기 R_9 고리는 임의로 독립적으로 (C_1-C_5)알킬 또는 할로로 추가로 일치환 또는 이치환될 수 있으나;

단, 어떤 R_9 헤테로사이클에도 4급화된 질소가 포함되지 않고;

R_{12}는 모폴리노, 티오모폴리노, 1-옥소티오모폴리노, 1,1-디옥소티오모폴리노, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 피라졸리딘-1-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 옥사졸리딘-3-일, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일, 3,4-디하이드로-2H-퀴놀-1-일, 2,3-디하이드로-1-벤조[1,4]옥사진-4-일, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]-티아진-4-일, 3,4-디하이드로-2H-퀴녹살린-1-일, 3,4-디하이드로-벤조[c][1,2]옥사진-1-일, 1,4-디하이드로-벤조[d][1,2]옥사진-3-일, 3,4-디하이드로-벤조[e][1,2]옥사진-2-일, 3H-벤조[d]이속사졸-2-일, 3H-벤조[c]이속사졸-1-일 또는 아제판-1-일이고;

상기 R_{12} 고리는 임의로 독립적으로 할로, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 포밀, 카복시, 카바모일, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬카바모일, (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_5)알콕시카보닐, 벤질옥시카보닐, (C_1-C_5)알콕시카보닐(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_4)알콕시카보닐아미노, 카복시(C_1-C_5)알킬, 카바모일(C_1-C_5)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬카바모일(C_1-C_5)알킬, 하이드록시(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬, 아미노(C_1-C_4)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노(C_1-C_4)알킬, 옥소, 하이드록시아미노 또는 (C_1-C_6)알콕시이미노로 일치환, 이치환 또는 삼치환(이때 이들 치환체중 하나 또는 둘은 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_6)알콕시이미노로부터 선택되고, 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_6)알콕시이미노는 비방향족 탄소상에 있다)이거나;

상기 R_{12} 고리가 임의로 추가로 (C_1-C_5)알킬 또는 할로로 독립적으로 일치환 또는 이치환되고;

단 R_6가 (C_1-C_5)알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐일 때, R_1은 5-할로, 5-(C_1-C_4)알킬 또는 5-시아노이고, R_4는 (페닐)(하이드록시)(C_1-C_4)알킬, (페닐)((C_1-C_4)알콕시)(C_1-C_4)알킬, 하이드록시메틸 또는 Ar(C_1-C_2)알킬(이때, Ar은 티엔-2- 또는 -3-일, 푸르-2- 또는 -3일 또는 페닐이고, 상기 Ar은 임의로 독립적으로 할로로 일치환 또는 이치환된다)이고, R_4가 벤질이고 R_5가 메틸일 때, R_2는 4-하이드록시-피페리딘-1-일이 아니거나, 또는 R_4가 벤질이고 R_5가 메틸일 때 R_6은 $C(O)N(CH_3)_2$가 아니며;

R_1 및 R_{10} 및 R_{11}이 H일 때, R_4는 이미다졸-4-일메틸, 2-페닐에틸 또는 2-하이드록시-2-페닐에틸이 아니고;

R_8가 H이고 R_9이 (C_1-C_6)알킬일 때, R_9는 NHR_9의 질소 원자 N에 결합된 탄소상에서 카복시 또는 (C_1-C_4)알콕시카보닐로 치환되지 않고;

R_6이 카복시이고 R_1, R_{10}, R_{11} 및 R_5가 모두 H일 때, R_4는 벤질, H, (페닐)(하이드록시)메틸, 메틸, 에틸 또는 n-프로필이 아니다.

화학식 1a의 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 다음과 같은 화합물로 이루어진다:

R_1이 5-H, 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 5-트리플루오로메틸이고;

R_{10} 및 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A는 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 H, 메틸, 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환되고, 상기 R_4 그룹은 임의로 추가로 할로로 일치환된다)이거나;

R_4는 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2, -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이미다졸 -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이소티아졸 -3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피리다진 -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 피리미딘-2-, -4- 또는 -6-일(C_1-C_2)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬 또는

1,3,5-트리아진-2-일(C_1-C_2)알킬(이때, 상기 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_5는 H이고;

R_6는 C(O)NR_8R_9 또는 인 C(O)R_{12}화합물.

화학식 1의 바람직한 화합물의 상기 제 1 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

R_4는 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, 이때 상기 R_4 고리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환되고;

R_6는 C(O)NR_{12}이고;

R_{12}는 모폴리노, 티오모폴리노, 1-옥소티오모폴리노, 1,1-디옥소티오모폴리노, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 옥사졸리딘-3-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일 또는 아제판-1-일이고;

여기서, 상기 R_{12} 고리는 임의로 독립적으로 할로, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 포밀, 카복시, 카바모일, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬카바모일, (C_1-C_5)알콕시카보닐, 하이드록시(C_1-C_5)알킬, 아미노(C_1-C_4)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노(C_1-C_4)알킬, 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_6)알콕시이미노로 일치환 또는 이치환되나 단, R_{12} 헤테로사이클인 티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일만이 임의로 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_6)알콕시이미노로 임의로 일치환 또는 이치환되고;

상기 R_{12} 고리가 임의로 추가로 (C_1-C_5)알킬로 독립적으로 일치환 또는 이치환되는 화합물.

특히 바람직한 화합물의 상기 그룹중에서 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3RS)-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-옥소-2-((1RS)-옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(2-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시이미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드; 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드.

특히 바람직한 화합물의 상기 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 다음과 같다:

R_4는 H이고;

R_{12}는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일 또는 옥사졸리딘-3-일이거나, 이들 R_{12} 고리는 임의로 독립적으로 카복시, (C_1-C_5)알콕시카보닐, 하이드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_3)알킬아미노(C_1-C_3)알킬로 일치환 또는 이치환되거나;

R_{12}는 독립적으로 카복시, (C_1-C_5)알콕시카보닐, (C_1-C_5)알콕시, 하이드록시, 하이드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노, 아미노(C_1-C_3)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_3)알킬아미노(C_1-C_3)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노로 일치환 또는 이치환되는 피롤리딘-1-일이고;

단, R_{12} 고리는 임의로 추가로 (C_1-C_5)알킬로 독립적으로 이치환되는 화합물.

바로 위에서 언급된 특히 바람직한 화합물의 그룹중에서 바람직한 화합물은 다음과 같은 화합물이다:

a. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_{12}가 시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일인 화합물;

b. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_{12}가 (3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일인 화합물;

c. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_{12}가 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일인 화합물;

d. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_{12}가 티아졸리딘-3-일인 화합물; 및

e. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_{12}가 1-옥소-티아졸리딘-3-일인 화합물.

특히 바람직한 화합물의 상기 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 2 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

R_4는 페닐메틸, 티엔-2- 또는 3-일메틸이고, 이때 상기 R_4 고리는 임의로 플루오로로 일치환 또는 이치환되고;

R_{12}는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일 또는 옥사졸리딘-3-일이고, 여기서, 이들 R_{12} 고리는 임의로 독립적으로 카복시 또는 (C_1-C_5)알콕시카보닐, 하이드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_3)알킬아미노(C_1-C_3)알킬로 일치환 또는 이치환되거나 또는; 단

R_{12}는 독립적으로 카복시, (C_1-C_5)알콕시카보닐, 하이드록시(C_1-C_3)알킬, 아미노(C_1-C_3)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_3)알킬아미노(C_1-C_3)알킬, 하이드록시, (C_1-C_5)알콕시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_5)알콕시이미노로 일치환 또는 이치환된 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일이고;

상기 R_{12} 고리가 임의로 추가로 (C_1-C_5)알킬로 독립적으로 일치환 또는 이치환된 화합물.

바로 위에서 언급된 특히 바람직한 화합물의 그룹중에서 바람직한 화합물은 다음과 같은 화합물이다:

a. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 4-플루오로벤질이고; R_{12}가 4-하이드록시피페리딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

b. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 3-하이드록시피페리딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

c. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

d. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 3-하이드록시이미노-피롤리딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

e. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 2-플루오로벤질이고; R_{12}가 4-하이드록시피페리딘-1-일이고 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

f. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 (3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

g. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 3-하이드록시-아제티딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

h. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 3-하이드록시이미노-아제티딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물; 및

h. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_{12}가 4-하이드록시이미노-피페리딘-1-일이고; 탄소(a)의 입체화학이 (S)인 화합물;

바람직한 화합물의 제 1 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 2 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

R_4가 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, 이때 상기 R_4 고리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환되고;

R_6가 C(O)NR_8R_9이고;

R_8이 H, (C_1-C_5)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

R_9이 H, 사이클로(C_4-C_6)알킬, 사이클로(C_3-C_6)알킬(C_1-C_5)알킬, 메틸렌-퍼플루오르화(C_1-C_3)알킬, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피페리디닐, 벤조티아졸릴 또는 티오크로마닐이거나;

R_9이 사이클로(C_4-C_6)알케닐, 페닐, 티에닐, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피페리디닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 1-옥소티오모폴리닐 또는 1,1-디옥소티오모폴리닐로 임의로

치환된 (C_1-C_5)알킬이고, 여기서 상기 (C_1-C_5)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시는 추가로 임의로 독립적으로 할로, 하이드록시, (C_1-C_5)알콕시, 아미노 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 시아노, 카복시 또는 (C_1-C_4)알콕시카보닐 일치환 또는 이치환되고;

여기서, R_9 고리는 임의로 독립적으로 탄소상에서 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노, 카바모일, (C_1-C_5)알콕시카보닐 또는 카바모일로 일치환 또는 이치환된 화합물.

바로 위에서 언급된 특히 바람직한 화합물의 제 2 그룹에 포함되는 화합물은 다음과 같은 화합물이다:

a. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9가 3-(디메틸아미노)프로필인 화합물;

b. 탄소(a)의 입체화학이 (S)이고; R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9가 3-피리딜인 화합물;

c. 탄소(a)의 입체화학이 (S)이고; R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9가 2-하이드록시에틸인 화합물; 및

d. 탄소(a)의 입체화학이 (S)이고; R_1이 5-플루오로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 4-플루오로페닐메틸이고; R_8이 메틸이고; R_9가 2-모폴리노에틸인 화합물.

바람직한 화합물의 제 1 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 3 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

R_4가 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, 이때 상기 R_4 고리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환되고;

R_6가 C(O)NR_8R_9이고;

R_8이 H, (C_1-C_5)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

R_9이 사이클로(C_4-C_6)알케닐, 페닐, 티에닐, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피페리디닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 1-옥소티오모폴리닐 또는 1,1-디옥소티오모폴리닐로 임의로 치환된 (C_1-C_4)알콕시이고, 여기서 상기 (C_1-C_5)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시는 추가로 임의로 독립적으로 할로, 하이드록시, (C_1-C_5)알콕시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 시아노, 카복시 또는 (C_1-C_4)알콕시카보닐로 일치환 또는 이치환되고;

여기서, R_9 고리는 임의로 독립적으로 탄소상에서 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_4)알킬아미노, 카바모일, (C_1-C_5)알콕시카보닐 또는 카바모일로 일치환 또는 이치환된 화합물.

바로 위에서 언급된 특히 바람직한 화합물의 제 3 그룹에 포함되는 화합물은 다음과 같은 화합물이다:

a. R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9가 2-하이드록시에톡시인 화합물;

b. 탄소(a)의 입체화학이 (S)이고; R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 4-플루오로페닐메틸이고; R_8이 메틸이고; R_9이 메톡시인 화합물; 및

c. 탄소(a)의 입체화학이 (S)이고; R_1이 5-클로로이고; R_{10} 및 R_{11}이 H이고; R_4가 벤질이고; R_8이 메틸이고; R_9이 메톡시인 화합물.

화학식 1a의 바람직한 화합물의 제 2 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

R_1이 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 5-트리플루오로메틸이고;

R_{10} 및 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A는 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 고리는 독립적으로 H 또는 플루오로로 일치환 또는 이치환된다)이고;

R_5는 H이고;

R_6는 (C_1-C_5)알콕시카보닐인 화합물.

화합물 1a의 바람직한 화합물의 제 3 그룹은 다음과 같은 화합물이다:

R_1이 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 트리플루오로메틸이고;

R_{10} 및 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A는 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 H, 메틸, 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환되고 상기 페닐 그룹은 추가로 독립적으로 H 또는 할로로 일 또는 이치환된다)이거나;

R_4는 티엔-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이미다졸 -2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 3-일(C_1-C_2)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이소티아졸 -3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피리다진 -3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 피리미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_2)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬 또는 1,3,5-트리아진-2-일(C_1-C_2)알킬(이때, 상기 R_4 헤테로사이클은 임의로 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 일치환 또는 이치환되고, 상기 일치환 또는 이치환체는 탄소에 결합된다)이고;

R_5는 H이고;

R_6는 카복시이다.

바람직한 화합물의 제 3 그룹중에서 특히 바람직한 화합물의 제 1 그룹은 R_{10} 및 R_{11}이 H이고 R_4가 H인 화합물이다.

바로 위에서 언급된 특히 바람직한 그룹중에서 R_1이 5-클로로인 화합물이 특히 바람직한 화합물이다.

본 발명의 바람직한 양태는 뇌 허혈로부터 초래되는 뇌 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 간 허혈로부터 초래되는 간 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 신장 허혈로부터 초래되는 신장 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 폐 허혈로부터 초래되는 폐 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 위 허혈로부터 초래되는 위 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 장 허혈로부터 초래되는 장 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 골격근 허혈로부터 초래되는 골격근 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 비장 허혈로부터 초래되는 비장 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 췌장 허혈로부터 초래되는 췌장 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 망막 허혈로부터 초래되는 망막 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 척수 또는 신경 허혈로부터 초래되는 척수 또는 신경 손상을 감소시키는 방법이다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는 허혈로부터 초래되는 혈관 손상을 감소시키는 방법이다.

"감소"라는 용어는 실질적으로 완전한 예방외에도, 약물을 복용하지 않거나 플라시보를 복용한 것보다 더 높은, 100% 미만의 부분적인 예방을 포함한다.

본원에서 사용된 "허혈로부터 초래되는 손상"이라는 용어는 심장을 제외한 조직의 조직으로의 혈류 또는 산소화가 감소되는 것과 관련한 상태를 말하며, 예를 들면 해당 조직에 혈액을 공급하는 혈관의 폐색 또는 혈병으로 인해 해당 조직으로의 산소 운반이 감소되고 특히 조직 기능 손상, 조직 기능 부전 및 괴사가 초래된다. 추가로, 손상은 또한 허혈과는 무관하게 조직 저산소증에 의해서도 초래될 수 있다.

당해 분야의 숙련자라면 본 발명은 또한 조직 기능의 개선(예를 들면 허혈동안에 정상 근육 기능을 유지시키는 능력이 향상됨)을 포함한다. 예를 들면, 사람이 골격근의 통증 때문에 걸음을 멈추어야 할 때까지 좀더 걸을 수 있게 된다.

글리코겐 포스포릴라제 저해제라는 용어는 글리코겐 포스포릴라제의 효소 작용을 감소시키거나 지연시키거나 없애는 물질 및/또는 약품 또는 이들의 조합을 말한다. 현재 공지된 글리코겐 포스포릴라제의 효소 작용은 글리코겐 거대 분자와 무기 포스페이트의 가역반응을 촉진하여 글리코겐을 분해시켜 글루코스-1-포스페이트 및 원래의 글리코겐 거대분자보다는 더 짧은 하나의 글루코실 잔기인 글리코겐 거대분자를 생성시키는 것이다(글리코겐 분해의 진행 방향).

본원에서 사용된 "처치"라는 말은 방지(예를 들면 예방) 및 일시적인 치료를 포함한다.

할로란 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로를 말한다.

알킬이란 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 말한다.

이러한 알킬기의 예(표시된 길이에 해당하는 알킬은 특정 예들을 포함하는 것으로 추정됨)는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 및 이소헥실이다.

알콕시란 옥시를 통해 결합된 직쇄 또는 분지된 포화 알킬을 말한다. 이러한 알콕시기의 예(표시된 길이에 해당하는 알콕시는 특정 예들을 포함하는 것으로 추정됨)는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 3급 부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 헥속시 및 이소헥속시이다.

"약학적으로 허용되는 음이온성 염"이라는 표현은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트 및 4-톨루엔-설포네이트와 같은(그러나 이에 국한되지는 않음) 음이온을 함유하는 무독성 음이온성 염을 말한다.

"약학적으로 허용되는 양이온성 염"이란 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 양자화된 벤자틴(N,N'-디벤질에틸렌디아민), 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글아민(N-메틸-글루카민), 베네타민(N-벤질페네틸아민), 피페라진 또는 트로메타민(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올)과 같은 무독성 양이온성 염을 말한다.

"전구약물"이라는 표현은 투여된 후에 약물을 임의의 화학적 또는 생리학적인 과정을 통해 방출시키는 약물의 전구체(예를 들면 전구약물이 생리학적 pH에 도달되면 목적하는 약물 형태로 전환됨)를 말한다. 예시된 전구약물은 절단되면 상응하는 유리산을 방출시키며, 본 발명의 화합물의 가수분해가능한 에스테르-형성 잔기는 카복실산 치환체를 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.

본원에서 사용된 "반응-불활성 용매" 및 "불활성 용매"란 목적하는 생성물의 수율에 부정적인 영향을 미치는 방식으로 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 상호작용하지 않는 용매를 말한다.

보통 화학자라면 본 발명의 특정 화합물이 특정 입체화학 또는 기하학적 구조일 수 있는 하나이상의 원소를 포함하여 입체이성질체 및 기하학적 이성질체를 생성시킬 수 있음을 알 것이다. 모든 이러한 이성질체 및 혼합물이 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물의 수화물도 또한 포함된다.

보통 화학자라면 본 발명에 열거된 헤테로원자-함유 치환체의 특정 조합이 생리학적 조건하에서 덜 안정한 화합물(예를 들면 아세탈 또는 아미날 결합을 함유하는 것들)임을 알 것이다. 따라서, 이러한 화합물은 덜 바람직하다.

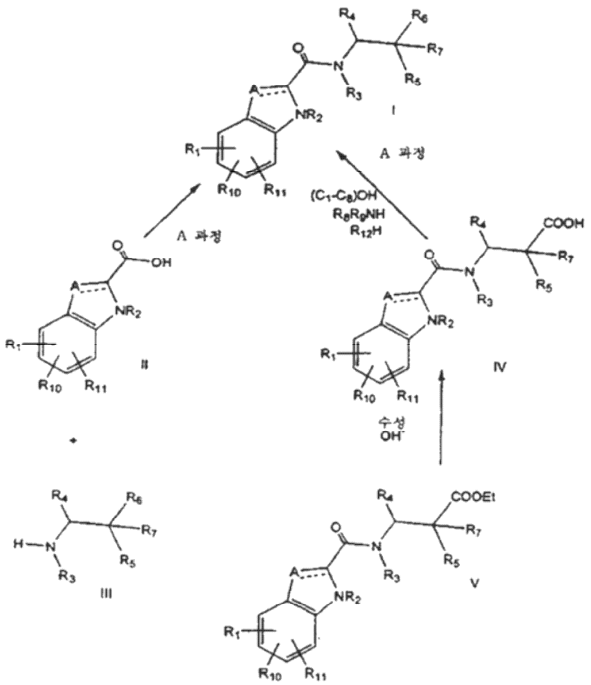
"R_X 고리"(여기서 x는 정수이다)라는 용어, 예를 들면 고리상의 치환체와 관련하여 본원에서 사용된 "R_9 고리", "R_{12} 고리" 또는 "R_4 고리"는 고리가 R_X인 잔기 및 고리가 또한 R_X내에 함유된 잔기를 말한다.

본원에서 사용된 용어 모노-N- 또는 디-N,N-(C_1-C_X)알킬...이란 그것이 디-N,N-(C_1-C_X)알킬...(여기서 x는 정수이다)일 때 독립적으로 취해지는 (C_1-C_X)알킬을 말한다.

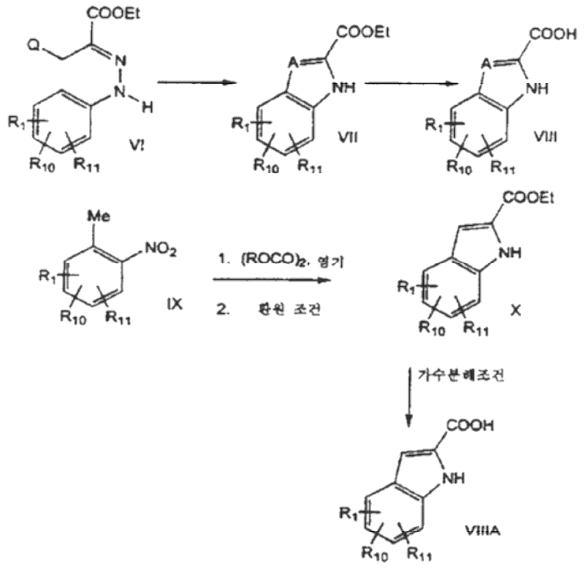
임의의 글리코겔 포스포릴라제 저해제를 본 발명의 화합물(활성제)로서 사용할 수 있다. 이러한 저해제는 표준 분석 방법에 따라 본 발명의 숙련자들에 의해 용이하게 결정될 수 있다(예를 들면 문헌[M.A.Pesce 등, (1977) Clinical Chemistry 23:1711-1717]을 참조). 다양한 글리코겐 포스포릴라제 저해제를 전술된 바와 같이 사용할 수 있으나, 기타 글리코겐 포스포릴라제 저해제가 당해 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다(예를 들면 WO 95/24391-A1).

일반적으로 화학식 1 및 화학식 1a의 화합물을 화학 분야에 공지된 방법을 포함하는 방법, 특히 본원에 기술된 것과 같은 방법에 의해 제조할 수 있다. 화학식 1 및 화학식 1a의 화합물을 제조하기 위한 특정 방법이 본 발명의 추가의 태양으로서 제공되며 하기 반응식에 의해 예시된다.

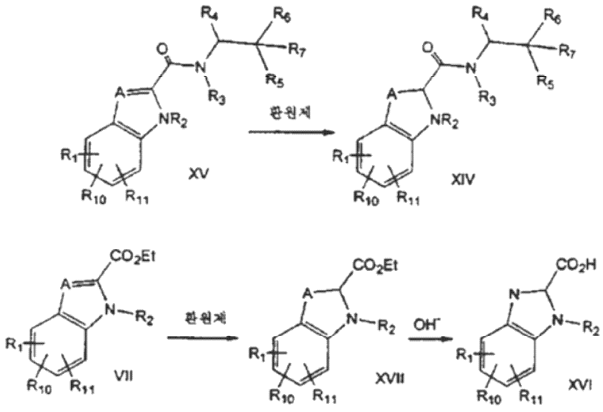
반응식 1



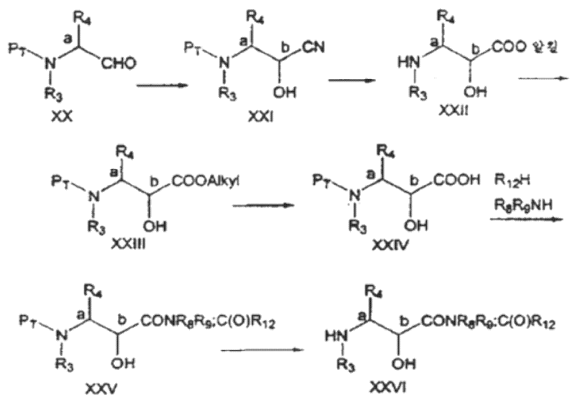
반응식 2



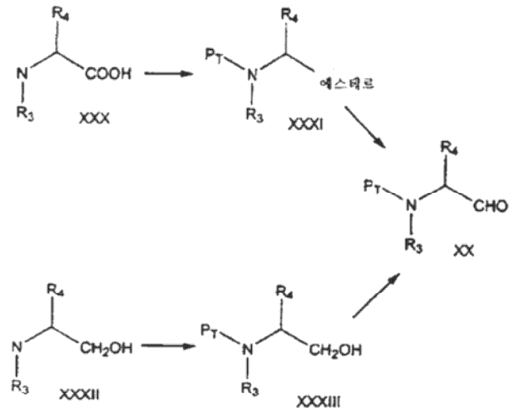
반응식 3



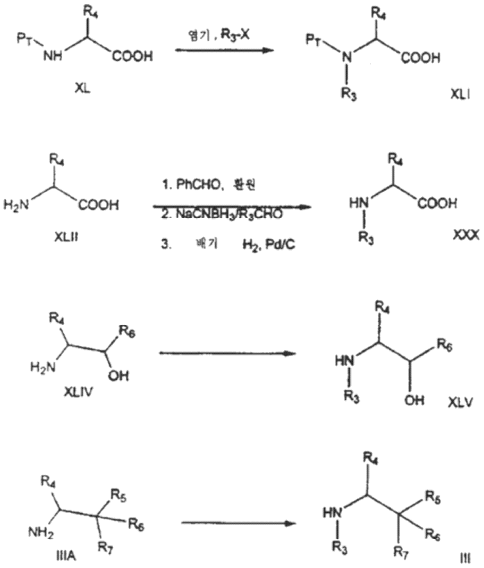
반응식 4



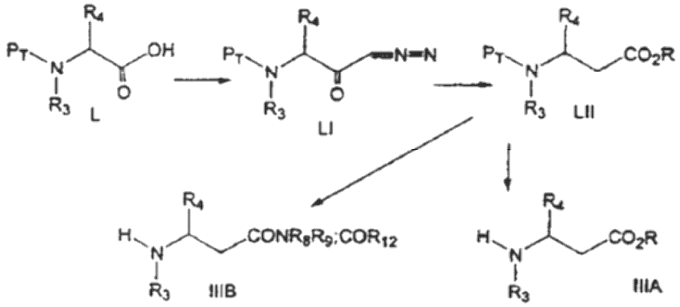
반응식 5



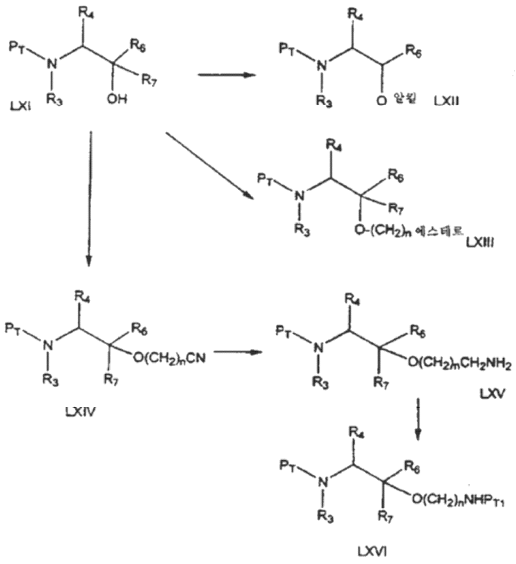
반응식 6



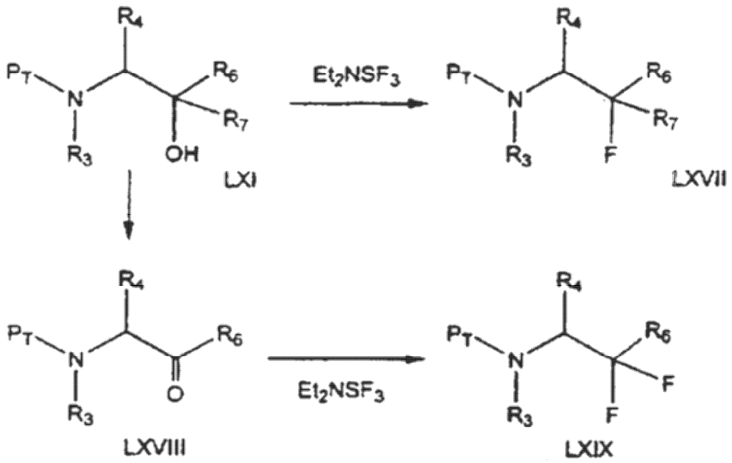
반응식 7



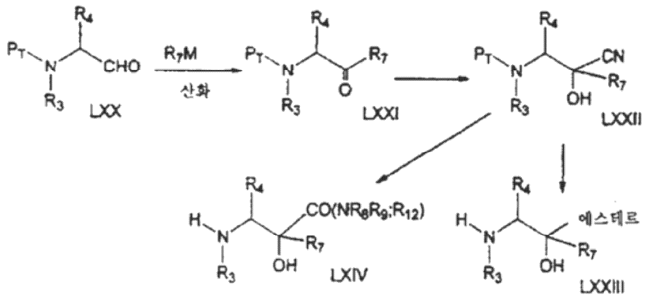
반응식 8



반응식 9



반응식 10



반응식 1에 따라, R_1, R_{10}, R_{11}, A, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7이 상기 정의된 바와 같은 화학식 1의 화합물을 두가지의 일반적인 방법에 의해 제조할 수 있다. 첫번째 방법에서는, 적당한 화학식 1의 인돌-2-카복실산 또는 인돌린-2-카복실산을 적당한 화학식(III)의 아민과 커플링시켜(즉 아민을 아실화시켜) 목적하는 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다. 두 번째 방법에서는, 적당한 화학식(IV)의 화합물(예를 들면 R_6가 카복시인 화합물 1의 화합물)을 적당한 알콜 또는 화학식 R_8R_9NH 또는 $R_{12}H$ 아민 또는 알콜(R_8, R_9 및

R_{12}은 상기 정의된 바와 같음)과 커플링시켜(즉 아민 또는 알콜을 아실화시켜) 목적하는 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

전형적으로는, 화학식(II)의 화합물을 적당한 커플링제의 존재하에서 화학식(III)의 화합물 또는 알콜과 합한다(또는 화학식(IV)의 화합물을 적당한 아민, 예를 들면 $R_{12}H$ 또는 R_8R_9NH와 합한다). 적합한 커플링제는 카복실산을 반응종으로 변환시키고 이를 아민 또는 알콜과 반응시켜 각각 아미드 또는 에스테르 결합을 생성시키는 것을 말한다.

커플링제는 카복실산 및 아민 또는 알콜과 혼합될 때 한 공정내에서 상기와 같은 축합을 일으키는 시약을 말한다. 산이 알콜과 축합될 경우에, 반응 용매로서는 1.0 내지 1.5 당량의 디메틸아미노피리딘이 첨가되거나 첨가되지 않는 과량의 알콜을 사용하는 것이 바람직하다. 커플링제의 예는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드-하이드록시벤조트리아졸(DEC/HBT), 카보닐디이미다졸, 디사이클로헥실카보디이미드/하이드록시벤조트리아졸(HBT), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 카보닐디이미다졸/HBT, 및 디에틸포스포릴시아나이드이다. 커플링을 불활성 용매중에서, 바람직하게는 비양성자성 용매중에서 약 -20℃ 내지 약 50℃에서 약 1 내지 약 48시간동안 수행시킨다. 용매의 예에는 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 및 클로로포름이 포함된다.

커플링제는 또한 카복실산을, 첫번째 단계에서 단리 및/또는 형성되어 두 번째 단계에서 아민 또는 알콜과 반응되는 활성 중간체로 전환시키는 시약일 수 있다. 이러한 커플링제 및 활성 중간체의 예는 산 클로라이드를 형성하는 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드, 산 플루오라이드를 형성하는 시아누르 플루오라이드, 3급 아민 염기와 함께 카복실산의 혼합 무수물을 형성하는 알킬 클로로포르메이트(예를 들면 이소부틸 또는 이소프로페닐 클로로포르메이트)이다. 커플링제가 옥살릴 클로라이드인 경우, 다른 용매(예를 들면 디클로로메탄)와 함께 조용매로서 소량의 디메틸포름아미드를 사용하여 산 클로라이드의 형성을 촉진시키는 것이 바람직하다. 커플링제의 사용 및 용매 및 온도의 적당한 선택은 당해 분야의 숙련자들에게 잘 공지되어 있으며 문헌으로부터 용이하게 결정할 수 있다. 카복실산을 커플링시키는데 유용한 상기 및 기타 예시적인 조건은 문헌에 기술되어 있다(문헌[Houben-Weyl, Vol XV, part II, E.Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart], 문헌[M.Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag Berlin 1984], 및 문헌[The Peptides. Analysis, Synthesis and Biology(ed. E. Gross and J. Meienhofer), vols 1-5(Academic Press NY 1979-1983]을 참조).

R_1, R_{10}, R_{11}, A, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_7이 상기 정의된 바와 같은 화학식(IV)의 화합물을, 상응하는 화학식(V)의 에스테르(즉, R_6이 (C_1-C_5)알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 화학식 1의 화합물)을 약 -20℃ 내지 약 100℃에서 전형적으로 약 20℃에서 약 30분 내지 약 24 시간동안 수성 알칼리로 가수분해시켜 제조할 수 있다.

또다른 방법으로는, 화학식(II)의 인돌 카복실산을 커플링제(전술한 바와 같음)로 활성화시켜 활성화된 중간체(예를 들면 산 클로라이드, 산 플루오라이드 또는 혼합 무수물)를 수득하고 이를 적합한 염기의 존재하에 적합한 용매중에서 R_3, R_4, R_5 및 R_7이 전술된 바와 같고 R_6이 카복시인 화학식(III)의 화합물과 반응시켜 화학식(IV)의 화합물을 수득한다. 적합한 용매는 물 또는 메탄올, 또는 이들과 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 조용매와의 혼합물을 포함한다. 적합한 염기에는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 반응에서 유리된 산의 pH와 동일해질 정도로 충분한 양(일반적으로 8보다 큰 pH를 유지하기에 충분한 양)의 테트라부틸암모늄 브로마이드(1당량)와 탄산칼륨의 혼합물이 포함된다. 염기를 점차 증가시키면서 활성 중간체와 함께 첨가하여 반응의 적당한 pH를 조절한다. 반응을 일반적으로 -20℃ 내지 50℃에서 수행한다. 불순물을 제거하기 위한 단리 과정은 당해 분야의 숙련자에 의해 구성될 수 있지만, 전형적으로는 수-혼화성 조용매를 증발에 의해 제거하고, 높은 pH에서 유기 용매로 불순물을 추출 제거하고, 낮은 pH(1 내지 2)가 되도록 산성화시키고, 목적하는 생성물을 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄과 같은 적합한 용매로 여과 또는 추출시키는 것으로 이루어진다.

전술된 바와 유사한 방법(예를 들면 A 과정)을 사용하여 R_6이 알콕시카보닐인 적당한 화학식(III)의 화합물을 적당한 화학식(II)의 화합물과 커플링시켜 화학식(V)의 화합물을 제조할 수 있다.

비산화 상태의 황 원자를 갖는 화학식 1의 화합물을, 약 0℃ 내지 약 25℃에서 약 1 내지 48시간동안 설폭사이드 산화 상태로의 전환을 위해 약 1 내지 약 1.3 당량 및 설폰 산화 상태로의 전환을 위해 약 2 이상의 당량의 적합한 산화제, 예를 들면 디클로로메탄중 m-클로로퍼옥시벤조산으로 처리하여 비산화 형태의 황 원자를 함유하는 상응하는 화학식 1의 화합물로부터 설폭사이드중 또는 설폰 산화 상태의 황을 함유하는 화학식 1a의 화합물을 제조할 수 있다.

또다르게는, R_5가 아미노알콕시인 상응하는 화학식 1의 화합물을 R_5 아민상에서 모노알킬화 또는 디알킬화시켜 R_5 아미노알콕시상에서 모노- 또는 디-알킬화된 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다. R_5 아미노알콕시 화합물을 1당량의 적당한 카보닐 화합물(모노알킬화용) 또는 2당량 이상의 적당한 카보닐 화합물(디알킬화용) 및 적합한 용매중의 적합한 환원제로 처리함으로써 상기와 같은 모노- 또는 디-알킬화를 수행할 수 있다. 적합한 환원 조건은 약 0℃ 내지 약 60℃에서 1 내지 48시간동안 메탄올 또는 에탄올중 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 보로하이드라이드, 물, 메탄올 또는 에탄올과 같은 극성 용매중 수소/수소화 촉매(예를 들면 탄소상 팔라듐)을 포함한다.

또다르게는, 경우에 따라 적합한 염기(예를 들면 트리알킬아민 또는 피리딘과 같은 3급 아민 염기)의 존재하에서, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 또는 디클로로메탄과 같은 비양성자성 용매중에서, 약 0℃ 내지 약 50℃에서 약 30분 내지 약 48시간동안 적당한 화학식 1의 화합물을 적당한 산 클로라이드 또는 기타 활성산 유도체로 O-아실화시킴으로써 R_5가 알카노일옥시(RCOO-)인 화학식 1의 화합물을 제조한다.

또다르게는, 예를 들면 R_5이 하이드록시이고 R_7이 H인 상응하는 화학식 1의 화합물을 적합한 산화제로 산화시킴으로써 R_5 및 R_7이 함께 옥소인 화학식 1의 화합물을 제조한다. 산화제의 예에는 디클로메탄중 데

스-마틴(Dess-Martin) 시약, 카보디이미드 및 디메틸설폭사이드 및 산 촉매(피츠너-모파트(Pfitzner-Moffatt) 조건 또는 그의 변형 조건, 예를 들면 수용성 카보디이미드를 사용) 또는 스원(Swern)형 반응(예를 들면 옥살릴 클로라이드/DMSO/트리에틸아민)이 포함된다. 다른 산화 민감성 작용기를 갖는 화학식 1의 화합물도 상기와 같은 작용기를 적당히 보호하거나 보호해제시켜 이롭게 사용할 수 있다.

본원에서 기술된 몇몇 제조 방법은 떨어져 있는 작용기(예를 들면 화학식 1의 전구체에서의 1급 아민, 2급 아민, 카복시)의 보호를 필요로 할 수도 있다. 이러한 보호의 필요성은 떨어져 있는 작용기의 성질 및 제조방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 이러한 보호의 필요성은 당해 분야의 숙련자들에 의해 용이하게 결정된다. 이러한 보호/보호해제 방법의 사용은 당해 분야의 숙련자들의 재량에 따른다. 보호기 및 이들의 사용에 관한 총론은 문헌[T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조하도록 한다.

예를 들면 반응식 1에서, 몇몇 화학식 1의 화합물은, 화학식(III)의 중간체 또는 $R_{12}H$ 또는 R_8R_9NH 아민이 보호되지 않은 경우 반응식 1의 의도된 커플링 반응을 방해할 수 있는 R_5 또는 R_6이라고 정의된 분자의 일부로서 1급 아민, 2급 아민 또는 카복실산 작용기를 함유한다. 따라서, 1급 또는 2급 아민 작용기는 보호될 수 있으며, 이들은 반응식 1의 커플링 반응 동안에 적당한 보호기에 의해 화학식(III)의 중간체의 R_5 또는 R_6 잔기 또는 아민(R_8R_9NH 아민 또는$R_{12}H$)내에 존재한다. 이러한 커플링 반응의 생성물은 보호기를 함유하는 화학식 1의 화합물이다. 이러한 보호기는 화학식 1의 화합물을 제공하는 후속적인 단계에서 제거된다. 아민 및 카복실산 보호를 위한 적합한 보호기에는 전술된 커플링 조건(및 A 과정과 같은 바로 위에서 기술된 실시예)하에서 화학적으로 반응성이 없고 화학식 1의 화합물중의 다른 작용기를 화학적으로 변화시키지 않으면서 제거가능한, 펩티드 합성에서 통상적으로 사용되는 보호기(예를 들면 아민의 경우 N-t-부톡시카보닐, N-카보벤질옥시 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐, 및 카복실산의 경우 저급 알킬 또는 벤질 에스테르)을 포함한다.

반응식 1에서 사용되는 출발 인돌-2-카복실산 및 인돌-2-카복실산은, 상업적으로 구입가능하거나 당해 기술 분야에 공지되어 있지 않은 경우에는(이러한 기술은 널리 공지되어 있다), 통상적인 합성 방법에 의해 수득할 수 있다. 예를 들면, 반응식 2에 따라서, 화학식(VI)의 화합물(Q는 위에서 정의된 바와 같은 목적하는 A를 달성하는 것으로 선택된다)을 피셔 인돌(Fischer Indole) 합성시킨후(문헌[The Fischer Indole Synthesis Robinson, B.(Wiley, New York, 1982)]을 참조) 그 결과 수득된 화학식(VII)의 인돌 에스테르를 비누화시켜 화학식(VIII)의 상응하는 산을 생성시킴으로써 화학식(VII)의 인돌 에스테르를 제조할 수 있다. 용이하게 구입가능한 하이드라진을 적당한 카보닐 유도체로 축합시키거나 자프-클링맨(Japp-Klingeman)반응(문헌[Organic Reactions, Phillips, R.R., 1959, 10, 143]을 참조)을 통해 출발 아릴 하이드라존을 제조할 수 있다.

또다르게는, 화학식(VIIIA)의 인돌 2-카복실산을, 화학식(IX)의 오르토 메틸니트로 화합물을 옥살레이트 에스테르로 축합시켜 화학식 X의 인돌 에스테르를 수득하고 니트로 그룹을 환원시키고 이어서 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

이 3가지 공정은 레이저트(Reissert) 인돌 합성이라고 공지되어 있다)문헌[Reissert, Chemische Berichte 1987, 30, 1030]을 참조). 상기 공정을 수행하기 위한 조건 및 상기 공정에 대한 참고문헌은 문헌[Kermack 등, J.Chem.Soc. 1921, 119, 1602]; 문헌[Cannon 등, J.Med.Chem. 1981, 24, 238]; 문헌[Julian 등, Heterocyclic Compounds, vol 3(Wiley, New York, NY, 1962, R.C. Elderfield, ed, p 18]에 기술되어 있다. 상기 공정의 구체적인 수행예는 본원의 실시예 10A 내지 10C이다.

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산을 할로겐화시킴으로써 3-할로-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산을 또한 제조할 수 있다.

반응식 2의 대안으로, 약 25℃ 내지 약 65℃에서 약 1 내지 약 48 시간동안 (반응식 3) 상응하는 화학식(XV)의 인돌을 메탄올중 마그네슘과 같은 환원제로 환원시킴으로써 화학식(XIV)의 치환된 인돌을 제조할 수 있다.

화학식(XVI)의 인돌 카복실산은 상응하는 화학식(XVII)의 에스테르를 비누화시킴으로써 제조한다(반응식 3). 화학식(VII)의 인돌 에스테르를, 화학식(XV)의 화합물을 화학식(XIV)의 화합물로 전환시키는 것과 관련해 전술된 메탄올중 마그네슘과 같은 환원제로 환원시킴으로써 화학식(XVII)의 화합물을 제조할 수 있다.

하기 절은 상기 반응식에서 사용된 다양한 아민을 제조하는 방법을 기술한다.

반응식 9에 따라서, 화학식(XXII)의 화합물(R_5가 OH이고, R_7이 H이고, R_6이 에스테르인 반응식 1의 화학식(III)의 아민) 또는 화학식(XXVI)의 화합물(R_6이 $C(O)NR_8R_9$ 또는 $C(O)R_{12}$)을 화학식(XX)의 N-보호된(P_T로 표시됨) 알데히드로부터 제조한다. 화학식(XX)의 알데히드 또는 화학식(XX)의 알데히드의 이황화나트륨의 부가물을 약 0℃ 내지 약 50℃에서 디옥산 또는 에틸 아세테이트와 같은 조용매와 시안화칼륨 또는 시안화나트륨과의 수용액으로 처리하여 화학식(XXI)의 시아노하이드린을 수득한다. 화학식(XXI)의 시아노하이드린을 약 0℃ 내지 약 50℃에서 알콜(예를 들면 메탄올과 같은 (C_1-C_6)알칸올) 및 염화수소와 같은 강산 촉매로 처리한 후 경우에 따라 물을 첨가한다. 이어서 보호 그룹(P_T)을 제거하고, 여전히 존재하면, 적당한 보호해제 방법에 의해 화학식(XXII)의 화합물을 생성시킨다. 예를 들면, 화학식(XX)의 N-보호기(P_T)이 3급-부톡시카보닐(t-Boc)일 경우, 화학식(XXIII)의 화합물을 화학식(XXI)의 화합물로부터 직접 제조하고, 물을 첨가할 필요가 없다. 화학식(XXII)의 화합물을 질소상에서 적당한 보호기으로 보호하여 화학식(XXIII)의 화합물을 생성시킨 후 약 0℃ 내지 약 50℃에서 반응-불활성 용매중에서 에스테르를 수성 알칼리로 가수분해시켜 상응하는 화학식(XXIV)의 하이드록시산을 수득할 수 있다. 화학식(XXIV)의 화합물을 (반응식 1에 기술된 커플링 방법과 유사한 방법으로) 적당한 R_8R_9NH 또는 HR_{12} 아민으로 커플링시켜 화학식(XXV) 화합물을 생성시키고 이어서 이를 보호해제시켜 화학식(XXVI)의 화합물(즉 R_5가 OH이고, R_7이 H이고, R_6이 $C(O)R_{12}$ 또는 $C(O)NR_8R_9$인 화학식(III)의 화합물)을 수득한다. 화학식(XXI)의 시아

노하이드린의 t-Boc 보호기를 제거하여 상응하는 화학식(XXII)의 메틸 에스테르로 전환시키는 예는 PCT 출원 제 WO/9325574 호의 실시예 1a에 제공되어 있다. 시아노하이드린이 화학식(XXIII)의 알킬 에스테르로 전환되는 기타 예는 미국 특허 제 4,814,342 호 및 EPO 공개 제 0438233 호에 기술되어 있다.

몇몇 화학식 1의 화합물은 a 및 b라고 표시된 탄소를 기준으로 입체화학적 구조상 입체이성적이다. 당해 분야의 숙련자들은 반응식 4에 따라서 목적하는 입체화학을 갖는 화학식(XXII) 및 (XXVI)의 중간체를 제조할 수 있다. 예를 들면, 화학식(XX)의 알데히드는 후술될(반응식 5를 참조) 문헌상의 방법에 따라 거울상이성체 형태(탄소 a에서의 입체화학)로서 사용가능하다. 화학식(XX)의 화합물을 전술한 바와 같이 시안화나트륨 또는 시안화칼륨으로 처리하고 탄소 a에서의 입체화학을 유지시켜 탄소 b에서의 입체이성질체의 혼합물을 수득함으로써 화학식(XXI)의 시아노하이드린을 제조할 수 있다.

숙련된 화학자들은 상기 단계에서 결정화를 사용하여 이성질체를 분리하거나 한 이성질체를 정제할 수 있다.

예를 들면, 재결정에 의해 정제하는 방법과 병용하여, P_T가 Boc이고, R_3가 H이고, R_4가 벤질이고, 탄소 a 및 b에서의 입체화학이 각각 (S) 및 (R)인 화학식(XXI)의 화합물을 제조하는 방법이 문헌[Biochemistry, 1992, 31, 8125-8141]에 기술되어 있다.

또다르게는, 본원에서 기술된 공정 및/또는 절차에 의해 화학식(XXI)의 화합물(이성질체의 혼합물)을 화학식(XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (V), (IV) 또는 (I)의 화합물로 전환시킨 후 크로마토그래피 또는 재결정 방법에 의해 이성질체를 분리할 수 있다. 탄소 a 및 b에서의 구체적인 입체화학을 갖는 화학식(XXI)의 중간체를, 상기 입체화학을 유지시키면서 알콜 및 강산 촉매로 처리하고 경우에 따라 전술된 바와 같이 물을 첨가하여 화학식(XXII)의 중간체로 전환시킬 수 있다.

또다르게는, 화학식(XXI)의 중간체를 유도시키고 크로마토그래피에 의해 부분입체이성질 유도체(예를 들면 트리메틸실릴 클로라이드(TMS) 또는 t-부틸디메틸실릴 클로라이드(TBDMS)를 사용하여 O-TMS 또는 O-TBDMS 유도체를 수득함)를 분리함으로써 화학식(XXI)의 화합물의 목적하는 이성질체를 수득할 수 있다. 예를 들면, 실시예 24D(본원에 포함됨)는 화학식(XXI)의 부분입체이성질 유도체의 분리를 기술한다. 화학식(XXI)의 화합물을 화학식(XXII)의 화합물로 전환시키는 것과 관련하여 전술된 방법(화학식(XXI)의 화합물의 실릴 유도체를 실릴 그룹의 손실없이 화학식(XXII)의 단일 이성질체로 전환시키는 것과 관련해 기술된 본원에 포함된 실시예 24C를 참조)에 따라, 화학식(XXII)의 중간체의 입체화학을 유지시키면서 탄소 a 및 b에서 단일 입체이성질 형태를 갖는 화학식(XXI)의 중간체의 실릴 유도체가 화학식(XXII)의 중간체로 전환된다(이 단계에서 실릴 그룹이 제거되지 않으면 테트라하이드로푸란중 불화 테트라부틸암모늄으로 처리하는 방법과 같은 적당한 방법에 의해 후속적으로 제거된다).

반응식 5에 따라, 화학식(XX)의 알데히드(반응식 4의 출발물질)를 상응하는 화학식(XXX)의 아미노산으로부터 제조한다. 화학식(XXX)의 아미노산은 질소에서 보호기(P_T)(예: Boc)로 보호된다. 보호된 화합물을 알콜로 에스테르화하여 에스테르, 바람직하게는 화학식(XXXI)의 화합물의 메틸 또는 에틸 에스테르로 전환시킨다. 이것은 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매중에서 적합한 염기(예컨대, K_2CO_3)의 존재하에 화학식(XXX)의 화합물을 메틸 또는 에틸 요오다이드로 처리하여 달성할 수도 있다. 화학식(XXXI)의 화합물은, 문헌[J. Med. Chem., 1985, 28, 1779-1790]에 기술된 바와 같이, 예를 들어 약 -78℃ 내지 약 -50℃, 헥산 또는 톨루엔, 또는 이들의 혼합물중에서 디이소부틸알루미늄 하이드라이드로 환원시키고, 이어 -78℃에서 메탄올로 반응 정지시켜, 화학식(XX)의 알데히드를 형성한다. 또다르게는(반응식 5에는 도시안됨), A 과정에서와 같이 화학식(XXXI)의 화합물에 상응하는 유사한 N-메톡시메틸아미드(에스테르의 알콜 치환체가 N(OME)Me로 치환됨)를 화학식(XXX)의 화합물, N,O-디메틸하이드록실아민 및 적합한 커플링제(예컨대, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산염, DEC)로부터 형성한다. 생성된 화합물을, 예를 들어 약 0℃ 내지 약 25℃, 에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 반응-불활성 용매중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시켜, 화학식(XX)의 알데히드를 형성한다. 이러한 2단계 방법은 N-보호된 a-아미노산의 화학식(XX) 알데히드의 전환반응에 있어 일반적이다(문헌[Fehrentz and Castro, Synthesis, 1983, 676-678] 참조).

또 다르게는, 화학식(XX)의 알데히드는 화학식(XXXIII)의 보호된 아미노알콜을, 예를 들어 약 -10℃ 내지 약 40℃, 반응-불활성 용매, 바람직하게는 디메틸설폭사이드 중에서 피리딘-SO_3로 산화시켜 제조할 수도 있다. 화학식(XXXIII)의 보호된 아미노알콜은, 시중에서 구할 수 없는 경우, 화학식(XXXII)의 아미노알콜을 보호하여 제조할 수도 있다. 화학식(XXXII)의 아미노알콜은 화학식(XXX)의 아미노산을 환원시켜 제조한다. 이 환원반응은 화학식(XXX)의 화합물을, 디크만(Dickman)등의 문헌[Organic Syntheses; Wiley: New York, 1990; Collect. Vol. VII, p530]에 기술된 과정에 따라 리튬 알루미늄 하이드라이드로 처리하거나, 또는 아비코(Abiko) 및 매사뮨(Masamune)의 문헌[Tetrahedron Lett. 1922, 333, 5517-5518]의 과정에 의해 황산-나트륨 보로하이드라이드로 처리하거나, 또는 맥케논(Mckennon) 및 메이어스(Meyers)(이들은 화학식(XXX)의 아미노산을 화학식(XXXII)의 아미노산으로 전환시키는 다른 적합한 과정도 검토하였음)의 문헌[J. Org. Chem. 1993, 58, 3568-3571]의 과정에 따라 나트륨 보로하이드라이드-요오드로 처리하여 달성한다.

반응식 6에 따라, 반응식 5에 사용된 화학식(XXX)의 화합물은 다음과 같이 제조할 수도 있다. 화학식(XLI)의 아미노산은 화학식(XL)의 보호된(P_T) 아미노산을 적당한 염기 및 알킬화제로 처리하여 N-알킬화함으로써 제조할 수도 있다. 이 알킬화반응의 구체적인 과정은 베노이톤(Benoiton)의 문헌[Can. J. Chem. 1977, 55, 906-910] 및 한센(Hansen)의 문헌[J. Org. Chem. 1985, 50, 945-950]에 기술되어 있다. 예를 들어, R_3이 메틸인 경우, 테트라하이드로푸란내 나트륨 하이드라이드 및 메틸 요오다이드가 사용된다. 화학식(XLI)의 화합물을 보호해제시켜 목적하는 화학식(XXX)의 화합물을 수득한다.

또 다르게는, 모노-N-벤질 유도체를 제공하는 환원성 벤질화반응(예: 벤즈알데히드를 사용한 Pd/C 촉매의 수소화반응) 및 N-벤질, N-R_3-치환된 아미노산을 제공하는 적당한 아실 화합물(예를 들어, 포름알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하여 메틸로서 R_3을 도입함)에 의한 환원성 아미노화반응을

수반하는 3단계 방법에 의해 화학식(XLII)의 아미노산을 N-알킬화할 수도 있다. N-벤질 보호기는 편리하게는 제거하여(예를 들어, 적당한 촉매를 사용한 수소화반응에 의해) 화학식(XXX)의 화합물을 수득한다. 이러한 3단계 알킬화 과정의 구체적인 조건은 레인홀드(Reinhold) 등의 문헌[J. Med. Chem., 1968, 11, 258-260]에 기술되어 있다.

바로 위의 제조방법을 사용하여 R_3 잔기를 화학식(XLIV)의 중간체에 도입하여 화학식(XLV)의 중간체(R_7이 OH인 화학식(III)의 중간체)를 형성할 수도 있다. 바로 위의 제조방법을 사용하여 R_3 잔기를 화학식(IIIa)의 중간체(R_3이 H인 화학식(III)의 중간체)에 도입할 수도 있다.

본원의 반응식들에 사용된 아미노산(예컨대, XL, XLII)은, 시중에서 구할 수 없거나 문헌에 보고되어 있지 않는 경우, 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 다양한 방법에 의해 제조할 수도 있다. 예를 들어, 스트레커(Strecker) 합성 또는 그의 변형방법을 사용할 수도 있다. 따라서, 알데히드(R_4CHO), 나트륨 또는 칼륨 시아나이드 및 암모늄 클로라이드가 반응하여 상응하는 아미노니트릴을 형성한다. 아미노니트릴을 무기산으로 가수분해하여 화학식 $R_4C(NH_2)COOH$ (XLII)의 목적하는 아미노산을 형성한다. 또 다르게는, 식 R_4CHO의 알데히드를 암모늄 카보네이트 및 칼륨 시아나이드와 함께 가열하고, 이어 산 또는 염기로 가수분해하여(예컨대, 환류중인 디옥산내 바륨 하이드록사이드를 사용하여) 화학식 $R_4C(NH_2)COOH$ (XLII)의 목적하는 아미노산을 형성함으로써 하이단토인을 생성하는 부쉐러-베르크(Bucherer-Berg) 방법을 사용할 수도 있다.

a-아미노산을 합성하는 다른 방법도 또한 문헌에 보고되어 있어, 당해 분야의 숙련자라면 화학식 1의 화합물의 합성에 필요한 화학식 $R_4C(NH_2)COOH$ (XLII)의 목적하는 중간체를 제조할 수 있다.

화학식(XLII)의 화합물을 합성 또는 분해하는데 적합한 방법은 듀탈러(Duthaler)의 문헌[Tetrahedron, 1994, 50, 1539-1650] 또는 윌리엄즈(R. M. Williams, Synthesis of optically active amino acids, Pergamon; Oxford. U.K. 1989]에 나와 있다.

두 거울상이성질체 형태 중 한 형태의 화학식(XLII)의 중간체를 사용하는 식 R_4X(이 때, X는 Cl, Br 또는 I임)의 중간체로부터 합성하기 위한 구체적인 방법은 피렁(Pirrung) 및 크리쉬나머씨(Krishnamurthy)의 방법(문헌[J. Org. Chem. 1993, 58, 957-958] 참조) 또는 오도넬(O'Donnell) 등의 방법(문헌[J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2353-2355] 참조)이다. 필요한 식 R_4X의 중간체는 당해 분야의 숙련된 화학자에게 친숙한 여러 방법에 의해 쉽게 제조된다. 예를 들어, R_4X가 $ArCH_2X$인 화합물은 식 $ArCH_3$의 화합물을 라디칼 할로겐화하거나, 또는 식 Ar-H의 아렌을 형성하고 알콜을 브로마이드로 전환시켜 제조할 수도 있다.

두 거울상이성질체 형태 중 한 형태의 화학식(XLII)의 중간체를 합성하기 위한 다른 구체적인 방법은 코리(Corey) 및 링크(Link)의 방법(문헌[J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 1906-1908] 참조)이다. 따라서, 식 R_4COCCl_3의 중간체를 거울상특이적으로 환원시켜 식 $R_4CH(OH)CCl_3$의 중간체로 만들고, 이를 아지드 및 염기로 처리하여 $R_4CH(N_3)COOH$ 중간체로 전환시키고, 촉매에 의해 수소화하여 목적하는 화학식(XLII)의 화합물로 환원시킨다. 식 R_4COCCl_3의 필수 트리클로로메틸 케톤은 식 R_4CHO의 알데히드를 트리클로로메타이드 음이온과 반응시키고 산화시켜 수득한다(갈리나(Gallina) 및 지오다노(Giordano)의 문헌[Synthesis, 1989, 466-468] 참조).

R_5 및 R_7이 H인 화학식(III)의 아민 중간체는 반응식 7에 따라 제조할 수도 있다. 화학식(L)의 아미노산(적합하게는 보호된 아미노산, P_T)은 산 클로라이드, 플루오라이드 또는 무수물 혼합물(예를 들어, 약 0℃ 내지 약 -40℃, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 불활성 용매중에서 이소부틸 클로로포름에이트 및 트리에틸아민을 사용하여)로 전환시켜 활성화하고, 이 활성화된 중간체를 디아조메탄으로 처리하여 화학식(LI)의 디아조케톤을 수득한다. 화학식(LI)의 디아조케톤을 알콜(ROH)(예컨대, 메탄올과 같은 (C_1-C_6)알칸올) 및 가열된 은 산화물 또는 은 벤조 에이트와 같은 적합한 촉매로 처리하여, 화학식(LII)의 에스테르를 제조한다. 화학식(LII)의 에스테르를 보호해제시켜 화학식(IIIA)의 화합물을 형성한다(볼프(Wolff) 재배열반응에 의해). 또 다르게는, 화학식(LII)의 에스테르를, 예를 들어 알칼리로 가수분해하고, 적당한 $R_{12}H$ 또는 HNR_8R_9 아민과 커플링시켜, 전술한 바와 같은 화학식(IIIB)의 화합물을 제조한다.

반응식 8에 따라, 화학식(III)의 아민 중간체(식중, R_5는 산소 연결된 치환체, 예컨대 알콕시임)(반응식 1에 사용된)는 다음과 같이 제조할 수도 있다. 화학식(LXI)의 화합물을 약 0℃ 내지 약 150℃, 적합한 극성 비양성자성 용매(예컨대, 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란)중에서 적당한 알킬화제(예컨대, 알킬요오다이드, 알킬브로마이드, 알킬클로라이드 또는 알킬토실레이트) 및 알콕사이드를 형성하기에 충분한 염기(나트륨 또는 칼륨 하이드라이드)로 처리하여 산소상에서 알킬화하여, 화학식(LXII)의 화합물을 생성한다. 화학식(LXII)의 화합물을 보호해제시켜 목적하는 아민 중간체를 수득한다.

화학식(III)의 중간체 아민(식중, R_5는 (C_1-C_6)알콕시카보닐알콕시임)(반응식 1에 사용된)은 다음과 같이 제조할 수도 있다. 화학식(LXI)의 화합물을 할로-알카노에이트 에스테르로 알킬화하여 화학식(LXIII)의 화합물을 형성한 다음, 이를 보호해제시켜 목적하는 아민을 형성한다. 상기 에스테르를 적당한 용매중에서 수성알칼리를 사용하여 가수분해하여 상응하는 산을 제조할 수도 있다. 이러한 화학식(III)의 아민(식중, R_6은 에스테르를 함유하고, R_5는 카복시를 함유함)은 화학식(LXIII)의 아민(본 단락에서 상기 제조한)(식중, R_5는 t-부틸 에스테르로서 보호된 카복실산 작용기를 함유함)으로부터 무수 산에 의한 처리에 의해 R_6 위치에서 에스테르를 가수분해하지 않고 R_5에 상응하는 산을 제공하여 제조할 수도 있다. 화학식(LXVI)의 화합물(R_5가 보호된 아미노알콕시인 화학식(III)의 아민 중간체)은 화학식(LXI)의 화합물로부터 제조할 수도 있다. 화학식(LXI)의 화합물은 할로-알칸-니트릴로 알킬화하여 화학식(LXIV)의 화합

물을 형성한다. 화학식(LXIV)의 화합물을, 바람직하게는 극성, 양성자성 용매(예: 물, 메탄올 또는 에탄올)중에서 암모니아의 존재하에 수소 및 적당한 촉매(예컨대, 탄소상 로듐)로 처리하여 1급 아민으로 환원시켜, 화학식(LXV)의 1급 아민을 제공한다. 화학식(LXV)의 화합물을 질소상에서 보호기(P_{T1})(다른 보호기(P_T)에 대하여 직교임)로 보호하고, 이어 P_T 보호기를 제거하여, 목적하는 화학식(III)의 화합물을 수득한다. 보호된 화학식(III)의 화합물을 적당한 화학식 2의 화합물과 커플링하고, 생성된 보호된 화학식 1의 화합물을 보호해제시킨다.

n이 2인 화학식(LXIII) 및 화학식(LXIV)의 화합물은 적합한 용매, 바람직하게는 극성 양성자성 용매중에서 적합한 염기(예: 칼륨 또는 나트륨 하이드록사이드)의 존재하에, 바람직하게는 화학식(LXI)의 화합물을 각각 과량의 아크릴레이트 에스테르 또는 아크릴로니트릴로 처리하여 제조한다.

반응식 9에 따라, 화학식(LXVIII) 및 화학식(LXIX)의 화합물(식중, R_5가 F이거나, R_5 및 R_7이 F인 화학식(III)의 화합물)을 화학식(LXI)의 화합물로부터 제조할 수도 있다. 화학식(LXI)의 화합물을 반응-불활성 용매(예: 비양성자성 용매, 바람직하게는 디클로로메탄)중에서 적합한 플루오르화제(예: 디에틸아미노황 트리플루오라이드)로 처리하여, 화학식(LXVIII)의 화합물을 형성한다. 화학식(LXVII)의 화합물을 편리하게는 보호해제시킨다.

R_5와 R_7이 함께 옥소를 형성한 화학식 1의 화합물의 제조에 대하여 전술한 조건을 사용하여, 화학식(LXI)의 화합물을 화학식(LXVIII)의 화합물로 산화시킨다. 화학식(LXVIII)의 화합물을 적합한 조건하에(예컨대, 디클로로메탄내 디에틸아미노황 트리플루오르) 디플루오르화한다.

반응식 10에 따라, R_7이 알킬인 화학식(LXVIII)의 화합물 또는 화학식(LXIV)의 화합물(즉, R_7이 알킬인 화학식(III)의 화합물)은 화학식(LXX)의 화합물(유사 아민을 제조하기 위해서는 또한 반응식 V를 참조한다)로부터 제조한다. 화학식(LXX)의 화합물을 유기금속 시약(R_7M)으로 처리하고, 생성된 2급 알콜을 바로 위의 단락에서와 같이 산화시켜 화학식(LXXI)의 화합물을 형성한다. 화학식(LXXI)의 화합물을, 반응식 5에서 화학식(XXI)의 화합물을 화학식(XXII)의 화합물로 전환시키는데 사용한 것과 같은 조건을 사용하여, 화학식(LXXII)의 시아노하이드린의 화합물을 거쳐 화학식(LXXIII)의 화합물로 전환시킨다.

또 다르게는, 화학식(LXXII)의 화합물을 반응식 5에서 시아노 중간체를 아미드로 전환시키는 반응에 대해 기술한 것과 같이 화학식(LXIV)의 화합물로 전환시킨다.

식 R_8NH_2 또는 식 R_9NH_2의 화합물을 적당한 환원성 아미노화 조건하에서 각각 R_8 또는 R_9에 상응하는 카보닐 화합물로 모노알킬화하여, 화학식 R_8R_9NH의 아민을 제공한다. 디알킬화를 피하기 위하여, 아민(R_8NH_2 또는 R_9NH_2)을 적합한 보호기(P_T)로 보호하여, 예를 들어 벤즈알데히드 및 환원제와 반응시켜, 식 $R_8(P_T)NH$ 또는 $R_9(P_T)NH$의 화합물을 제공하는 것이 바람직하다. 보호된 아민을 적합한 환원성 아미노화 조건하에서 각각 R_8 또는 R_9에 상응하는 카보닐 화합물로 모노알킬화하여, 식 $R_8R_9N(P_T)$의 화합물을 제공한다. 보호기(P_T)를 제거하여(예컨대, P_T가 벤질일 경우 배기 촉매 수소화에 의해), 식 R_8R_9NH의 화합물을 제공한다. 당해 분야의 숙련자는 문헌으로부터 적당한 환원성 아미노화 조건을 얻을 수 있다. 이들 조건으로는 보치(Borch) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc., 1971, 2897-2904]에 보고된 조건 및 에머슨(Emerson)의 문헌[Organic Reacions, Wiley: New York, 1948(14), 174], 허친스(Hutchins) 등의 문헌[Org. Preg. Proced. Int., 1979(11), 20] 및 레인(Lane)등의 문헌[Synthesis, 1975, 135]에서 검토된 조건이 있다. N-모노알킬화반응에 유리한 환원성 아미노화 조건은 모랄레스(Morales) 등의 문헌[Synthetic Communications, 1984, 1213-1220] 및 베라르도(Verardo) 등의 문헌[Synthesis, 1992, 121-125]에 보고된 조건이 있다. 식 R_8NH_2 또는 R_9NH_2의 아민은 또한 각각 식 R_9X 또는 R_8X의 화합물(이 때, X는 클로라이드, 브로마이드, 토실레이트 또는 메실레이트임)로 모노알킬화할 수도 있다. 또 다르게는, 식 $R_8(P_T)NH$ 또는 $R_9(P_T)NH$의 중간체를 R_9X 또는 R_8X로 알킬화하고, 보호기를 제거하여, 식 R_8R_9NH의 화합물을 제공할 수도 있다.

추가의 방법을 사용하여 R_8-NH 또는 R_9-NH가 산소-질소 연결된 식 R_8R_9NH의 아민을 제조할 수도 있다. 따라서, 식 (C_1-C_4)알콕시카보닐-NHOH 또는 $NH_2CONHOH$의 쉽게 구할 수 있는 화합물을 염기 및 과량의 적합한 알킬화제(R-X)로 처리하여 질소 및 산소상에서 디알킬화함으로써 상응하는 (C_1-C_4)알콕시카보닐-N(R)OR을 제공하고, 이를 가수분해하여 화학식 R_8R_9NH(이 때, R_8=R_9=R)의 화합물을 제공한다. 적합한 조건, 염기 및 알킬화제로는 고엘(Goel) 및 크롤스(Krolls)의 문헌[Org. Prep. Proced. Int., 1987, 19, 75-78] 및 메이저(Major) 및 플렉(Fleck)의 문헌[J. Am. Chem. Soc., 1928, 50, 1479]에 기술된 것이 있다. 또 다르게는, 식 $NH_2CONH(OH)$의 아민을, 적합한 염기의 존재하에 각각 알킬화제 R'X 및 R"X로 연속 처리하여, 먼저 산소상에서 알킬화하여 화학식 $NH_2CONH(OR')$의 화합물을 제공한 다음, 질소상에서 알킬화하여 화학식 $NH_2CON(R")(OR')$의 화합물을 제공할 수도 있다. 적합한 염기 및 알킬화제로는 크로이츠캄프(Kreutzkamp) 및 메싱거(Messinger)의 문헌[Chem. Ber., 100, 3463-3465(1967)] 및 다넨(Danen) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 5716-5724]에 기술된 것이 있다. 이들 알킬화된 하이드록시우레아 유도체의 가수 분해 결과 아민(R'ONH_2 및 R'ONHR")이 수득되고, 이는 식 R_8R_9NH의 특정한 아민에 상응한다. 당해 분야의 숙련된 화학자라면 본 단락에 기술된 과정을 다른 알킬화제(R, R' 및 R"X)에 적합화하여, 식 R_8R_9NH(이 때, R_8-N 또는 R_9-N은 산소-질소 연결되어 있음)의 다른 아민을 제조할 수 있다. 우노(Uno) 등의 문헌[SynLett., 1991, 559-560]에는 유기금속 시약(R-Li)을 O-알킬 옥심(R'CH=N-OR")에 BF_3-촉매의 존재하에 첨가하여 식 R'RCH-NH(OR")의 화합물을 제공하는 방법이 기술되어 있다. 이 경로는 또한 식 R_8R_9NH(이 때, R_8-N 또는 R_9-N은 산소-질소 연결되어 있음)의 화합물을 제공하는데 사용할 수도 있다.

화학식 1의 카복실산의 카복실기가 에스테르로 대체된 본 발명의 전구약물은 약 1 내지 약 24시간동안

약 0℃ 내지 100℃, 불활성 용매(예: 디메틸포름아미드) 중에서 염기(예: 탄산칼륨)의 존재하에 카복실산과 적당한 알킬 할라이드를 혼합하여 제조할 수도 있다. 또 다르게는, 약 20℃ 내지 120℃에서, 바람직하게는 환류 온도에서, 약 1시간 내지 약 24시간동안 촉매량의 산(예: 진한 황산)의 존재하에 용매로서 적당한 알콜과 상기 산을 혼합한다. 다른 방법은 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 용매중에서 촉매량의 산의 존재하에 화학양론적 양의 알콜과 상기 산을 반응시키면서, 물리적 수단(예컨대, 딘-스탁(Dean-Stark trap) 또는 화학적 수단(예컨대, 분자체)에 의해 물을 제거하는 것이다.

알콜 작용기가 에테르로서 유도화된 본 발명의 전구약물은 약 1 내지 약 24시간동안 약 0℃ 내지 100℃, 불활성 용매(예: 디메틸포름아미드)중에서 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 적당한 알킬 브로마이드 또는 요오드와 알콜을 혼합시킴으로써 제조할 수도 있다. 알카노일아미노메틸 에테르는, 미국 특허 제 4,997,984 호에 기술된 방법에 따라, 불활성 용매(예: 테트라하이드로푸란)중에서 촉매량의 산의 존재하에 알콜을 비스-(알카노일아미노)메탄과 반응시켜 수득할 수도 있다. 또 다르게는, 이들 화합물을 호프만(Hoffman) 등의 문헌[J. Org. Chem., 1994, 59, 3530]에 의해 기술된 방법에 의해 제조할 수도 있다.

디알킬포스페이트 에스테르는 불활성 용매(예: 테트라하이드로푸란)중에서 염기의 존재하에 알콜을 디알킬 클로로포스페이트와 반응시켜 제조할 수도 있다. 인산이수소염은 전술한 바와 같이 알콜을 디아릴 또는 디벤질 클로로포스페이트와 반응시킨 후, 귀금속 촉매의 존재하에 각각 가수분해 또는 수소화함으로써 제조할 수도 있다.

산의 존재하에 불활성 용매(예: 톨루엔)중에서 알콜과 탄수화물을 반응시켜 글리코사이드를 제조한다. 전형적으로 이 반응에서 형성된 물은 전술한 바와 같이 형성되는 대로 제거한다. 또 다른 과정은 알콜을 염기의 존재하에 적당하게 보호된 글리코실 할라이드와 반응시킨 후 보호해제시키는 것이다.

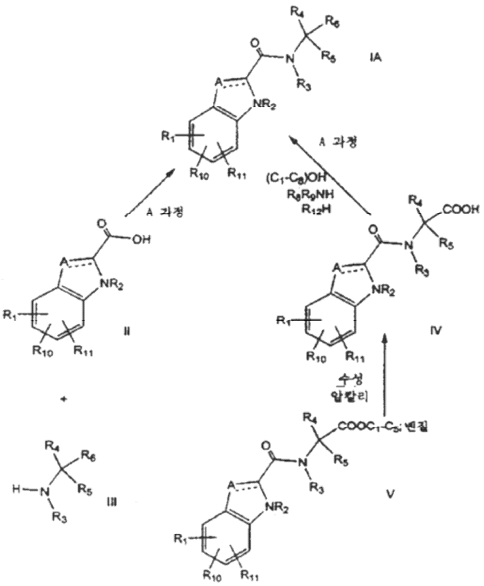
25 내지 70℃에서 중성 또는 염기성 존재하에(예컨대, 에탄올중에서 나트륨 에톡사이드를 사용하여) 모아미드 또는 인돌을 적당한 알데히드와 반응시켜, N-(1-하이드록시알킬) 아미드, N-(1-하이드록시-1-(알콕시카보닐)메틸) 아미드 또는 R_2가 C(OH)C(O)OY로 대체된 화합물을 제조할 수도 있다. 불활성 용매중에서 염기의 존재하에 N-비치환된 인돌을 필요한 알킬 할라이드와 반응시켜, N-알콕시메틸인돌 또는 N-1-(알콕시)알킬 인돌을 수득할 수 있다. 25 내지 70℃, 알콜계 용매중에서 식 N-H의 모 화합물을 적당한 알데히드 및 아민과 반응시켜, 1-(N,N-디알킬아미노메틸) 인돌, 1-(1-N,N-디알킬아미노)에틸) 인돌 및 N,N-디알킬아미노메틸아미드(예컨대, R_3은 $CH_2N(CH_3)_2$임)를 제조할 수도 있다.

불활성 용매중에서 촉매량의 산의 존재하에 모 화합물(약제)을 알데히드 또는 케톤 또는 그의 디메틸 아세탈과 반응시키면서 수반되는 물 또는 메탄올을 제거함으로써 환상 전구약물(예컨대, R_2 및 R_3이 공통 탄소인 본 발명의 전구약물)를 제조할 수도 있다. 또 다르게는, 이들 화합물은 불활성 용매(예컨대, 디메틸포름아미드)중에서 염기(예컨대, 탄산칼륨)의 존재하에 아미노 알콜 또는 하이드록시 아미드를 젬-디브로모 알칸과 반응시켜 제조할 수도 있다.

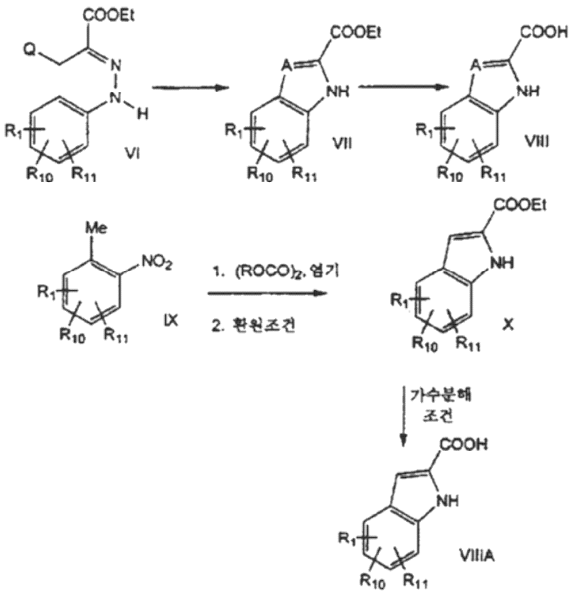
화학식 1a의 화합물은 하기와 같이 제조할 수도 있다.

이후 언급되는 반응식 번호 및 화학식 번호는 하기 나타낸 반응식 번호 및 화학식 번호를 가리킨다.

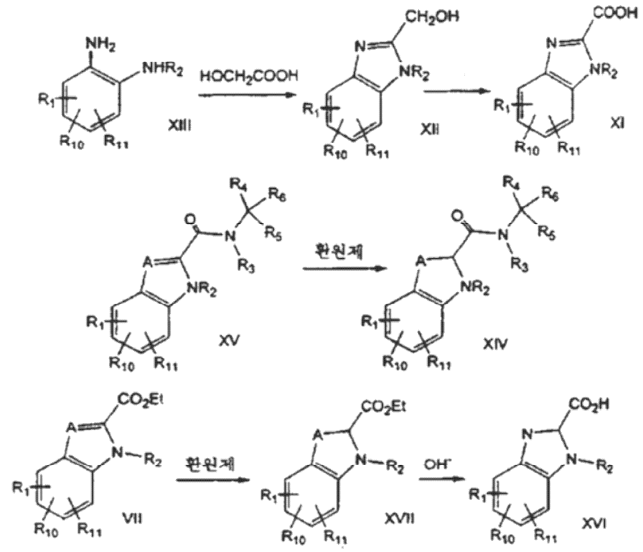
반응식 11



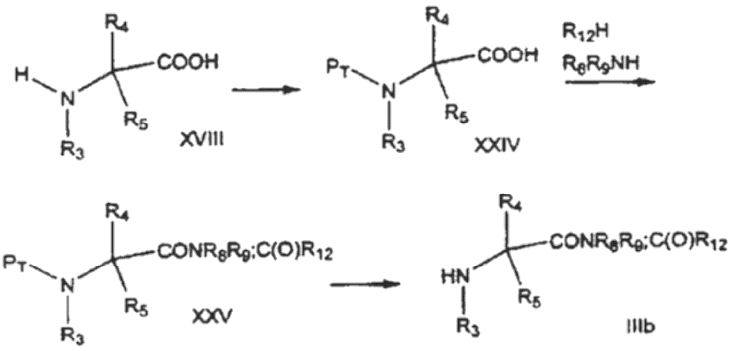
반응식 12



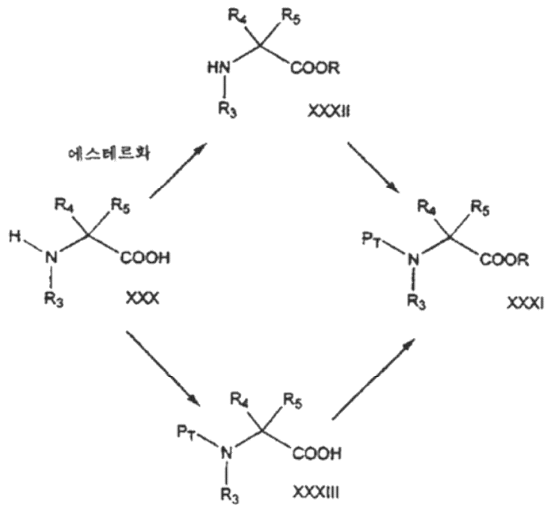
반응식 13



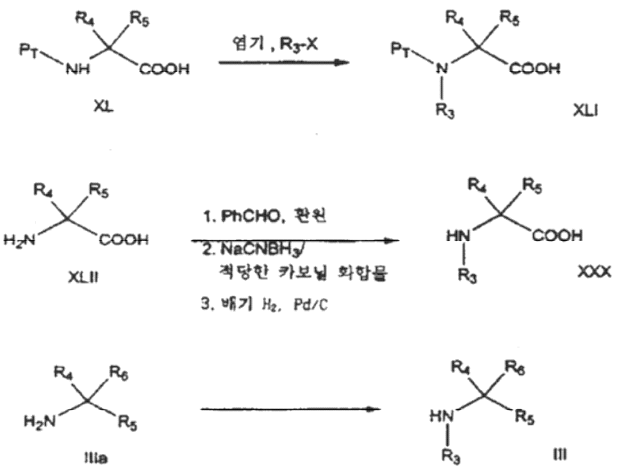
반응식 14



반응식 15



반응식 16



반응식 11에 따라, 화학식 1a의 화합물(식중, R_1, R_{10}, R_{11}, A, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 상기 정의한 바와 같음)은 일반적인 두 방법중 하나에 의해 제조할 수도 있다. 제 1 방법에서, 목적하는 화학식 1a의 화합물은 적당한 화학식 2의 인돌-2-카복실산, 인돌린-2-카복실산 또는 벤즈이미다졸-2-카복실산을 적당한 화학식(III)의 아민과 커플링시켜(즉, 아민을 아실화시켜) 제조할 수도 있다. 제 2 방법에서, 목적하는 화학식 1a의 화합물은 적당한 화학식(IV)의 화합물(즉, R_6이 카복시인 화학식(IA)의 화합물)을 적당한 알콜 또는 화학식 R_8R_9NH 또는 $R_{12}H$의 아민(이 때, R_8, R_9 및 R_{12}는 상기 정의한 바와 같음)과 커플링시켜(즉, 아민 또는 알콜을 아실화하여) 제조할 수도 있다. R_4는 H가 아니고 R_5가 H일 경우, 제 1 방법(화학식 2의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 커플링시키는 방법)이 전형적으로 바람직하다.

전형적으로는, 적합한 커플링제의 존재하에, 화학식 2의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 혼합하거나(또는 화학식(IV)의 화합물을 적당한 아민(예컨대, $R_{12}H$ 또는 R_8R_9NH)과 혼합함), 또는 화학식 2의 화합물을 알콜과 혼합한다. 적합한 커플링제는 카복실산을 반응성 종으로 변형시켜, 아미드 또는 에스테르 연결기를 각각 아민 또는 알콜과의 반응에서 형성하는 것이다.

커플링제는 카복실산 및 아민 또는 알콜과 함께 혼합할 경우 원-포트(one-pot) 방법에서 상기 고려사항을 수행하는 시약일 수도 있다. 상기 산을 알콜과 축합해야 한다면, 1.0 내지 1.5당량의 디메틸아미노피리딘을 첨가하거나 첨가하지 않고 반응 용매로서 매우 과량의 알콜을 사용하는 것이 바람직하다. 커플링제의 예는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드-하이드록시벤조트리아졸(DEC/HBT), 카보닐디이미다졸, 디사이클로헥실카보디이미드/하이드록시벤조트리아졸(HBT), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 카보닐디이미다졸/HBT, 프로판포스폰산 무수물(프로포스폰산 무수물, PPA) 및 디에틸포스포릴시아나이드이다. 커플링반응은 약 1 내지 약 48시간동안 약 -20℃ 내지 약 50℃, 불활성 용매, 바람직하게는 양성

자성 용매중에서 임의로는 3급 아민 염기(예: 트리에틸아민)의 존재하에 수행된다. 용매의 예로는 아세토니트릴, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드 및 클로로포름 또는 이들의 혼합물이 있다.

커플링제는 또한 카복실산을, 제 1 단계에서 단리 및/또는 형성되어 제 2 단계에서 아민 또는 알콜과 반응되는 활성화된 중간체로 전환시키는 시약일 수도 있다. 이러한 커플링제 및 활성화된 중간체의 예는 산 클로라이드를 형성하는 경우에는 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드, 산 플루오라이드를 형성하는 경우에는 시아누르산 플루오라이드 또는 카복실산의 무수물 혼합물을 형성하는 경우에는 알킬 클로로포름에이트(예: 이소부틸 또는 이소프로페닐 클로로포름에이트)(3급 아민 염기의 존재하에)이다. 커플링제가 옥살릴 클로라이드이라면, 조용매로서 소량의 디메틸포름아미드를 다른 용매(예: 디클로로메탄)와 함께 사용하여 산 클로라이드의 형성을 촉매하는 것이 유리하다. 이 산 클로라이드는 적당한 염기와 함께 적당한 용매중에서 화학식(III)의 중간체와 혼합하여 커플링할 수도 있다. 적당한 용매/염기 혼합물은 3급 아민 염기(예컨대, 트리에틸아민)의 존재하에, 예를 들어 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 또는 이들의 혼합물이다. 다른 적당한 용매/염기 조합물로는 조용매(예: 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산)과 함께 물 또는 (C_1-C_5)알콜 또는 이들의 혼합물, 및 반응에서 유리된 산을 소비하기에 충분한 양의 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬, 또는 중탄산나트륨이 있다. 부분 혼화성인 조용매만의 혼합물을 사용하는 경우, 4급 암모늄 할라이드(예컨대, 테트라부틸암모늄 브로마이드 또는 메틸 트리옥틸암모늄 클로라이드)와 같은 상전이 촉매(전형적으로 1 내지 10몰%)를 사용하는 것이 유리하다. 이들 커플링제 및 적당하게 선택된 용매 및 온도의 사용은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있거나 또는 문헌으로부터 용이하게 결정할 수 있다. 카복실산의 커플링에 유용한 상기 조건 및 다른 조건은 문헌[Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E. Wunsch 편집, G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart] 및 보단스키(M. Bodansky)의 문헌[Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag Berlin 1984] 및 문헌[The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology, E. Gross and J. Meienhofer 편집, Vol. 1-5, Academic Press NY 1979-1983]에 기술되어 있다.

R_1, R_{10}, R_{11}, A, R_2, R_3, R_4 및 R_5가 상기 정의한 것과 같은 화학식(IV)의 화합물은 상응하는 화학식(V)의 에스테르(즉, R_6이 (C_1-C_5)알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 화학식 1a의 화합물)로부터 -20℃ 내지 100℃에서, 전형적으로는 약 20℃에서, 약 30분 내지 약 24시간동안 수성 알칼리로 가수분해하여 제조할 수도 있다.

또 다르게는, 화학식(IV)의 화합물은 화학식 2의 인돌 카복실산을, 활성화된 중간체(예: 산 클로라이드, 산 플루오라이드 또는 무수물 혼합물)를 제공하는 커플링제로 활성한 다음, 적합한 염기의 존재하에 적합한 용매중에서 화학식(III)의 화합물(식중, R_3, R_4 및 R_5는 상기 정의한 바와 같고, R_6은 카복시임)과 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 용매로는 물 또는 메탄올, 또는 이들의 혼합물 및 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 조용매가 있다. 적합한 염기로는 반응에서 유리된 산을 소비하기에 충분한 양(일반적으로, 반응의 pH를 8보다 크게 유지시키기에 충분한 양)의, 나트륨-, 칼륨- 또는 리튬-하이드록사이드 또는 나트륨- 또는 칼륨 비카보네이트, 나트륨- 또는 칼륨-카보네이트, 또는 칼륨 카보네이트 및 테트라부틸 암모늄 브로마이드(1당량)가 있다. 염기는 활성화된 중간체와 함께 증가 첨가되어 반응의 pH 조절을 적당하게 이룰 수도 있다. 반응은 일반적으로 -20℃ 내지 50℃에서 수행된다. 단리 과정은 불순물 제거 기술의 숙련자에 의해 변형되지만, 전형적으로는 증발에 의한 수-혼화성 조용매의 제거, 유기 용매를 사용한 높은 pH에서의 불순물의 추출, 낮은 pH(1 내지 2)로의 산성화 및 여과, 또는 적합한 용매(예: 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄)를 사용한 목적하는 생성물의 추출로 이루어진다.

화학식(V)의 화합물은 R_6이 알콕시카보닐인 적당한 화학식(III)의 화합물과 적당한 화학식 2의 화합물을 커플링함으로써 전술한 것과 유사한 과정으로 제조할 수도 있다.

또 다르게는, 설폭사이드 또는 설폰 산화 상태의 황 원자를 함유하는 화학식 1a의 화합물을, 비산화된 형태의 황 원자를 갖는 상응하는 화학식 1a의 화합물로부터 설폭사이드 산화 상태로 전환시키는 경우에는 약 1 내지 약 1.3당량 및 설폰 산화 상태로 전환시키는 경우에는 약 2당량보다 많이 사용하며 약 0℃ 내지 약 25℃에서 약 1 내지 약 48시간동안 적합한 산화제(예: 디클로로메탄내 m-클로로퍼옥시벤조산)로 처리하여 제조할 수도 있다.

본원에 기술된 몇몇 제조 방법은 떨어져 있는 작용기(즉, 화학식 1a의 선구물질에서 1급 아민, 2급 아민, 카복실)의 보호를 필요로 할 수도 있다. 이러한 보호의 필요는 떨어져 있는 작용기의 특성 및 제조 방법의 조건에 따라 달리질 것이다. 이러한 보호의 필요는 당해 분야의 숙련자라면 쉽게 결정한다. 이러한 보호/보호해제 방법의 사용은 당해 분야의 기술에 포함된다. 보호기 및 이들의 사용에 대한 일반적인 기술은 그린(T. W. Greene)의 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.

예를 들어, 반응식 11에서 화학식 1a의 화합물은, 화학식(III)의 중간체 또는 식 $R_{12}H$ 또는 R_8R_9NH의 아민이 보호되지 않은 채 있다면 반응식 11의 목적하는 커플링 반응을 방해할 수도 있는 R_6으로 정의된 분자의 일부에 1급 아민, 2급 아민 또는 카복실산 작용기를 함유한다. 따라서, 1급 아민, 2급 아민 또는 카복실산 작용기가 화학식(III)의 중간체인 식 R_8R_9NH 또는 $R_{12}H$의 아민의 R_6 잔기에 존재한다면, 반응식 11의 커플링 반응 동안 적당한 보호기에 의해 1급 아민, 2급 아민 또는 카복실산 작용기를 보호할 수도 있다. 이 경우 이러한 커플링 반응의 생성물은 보호기를 함유하는 화학식 1a의 화합물이다. 이러한 보호기는 후속 단계에서 제거되어 화학식 1a의 화합물을 제공한다. 아민 및 카복실산 보호에 적합한 보호기로는 전술한 커플링 조건(및 A 과정으로서 본원의 선행 실시예)하에 화학적으로 반응성이지 않고, 화학식 1a의 화합물의 다른 작용기를 화학적으로 변화시키지 않고 제거될 수 있는, 펩티드 합성(예: 아민의 경우 N-t-부톡시카보닐, N-카보벤질옥시 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐 및 카복실산의 경우 저급 알킬 또는 벤질 에스테르)에 통상적으로 사용되는 보호기가 있다.

반응식 11에 사용된 출발 인돌-2-카복실산 및 인돌린-2-카복실산은, 시중에서 구할 수 없거나 또는 선행 기술(이러한 기술은 널리 알려져 있음)에 공지되어 있는 경우, 통상의 합성 방법에 의해 구할 수 있다.

예를 들어, 반응식 12에 따라 화학식(VII)의 인돌 에스테르(식중, A는 질소가 아님)를 피셔(Fisher) 인돌 합성법(로빈슨(Robinson, B.)의 문헌[The Fischer Indole Synthesis, Wiley, New York, 1982] 참조)에 의해 화학식(VI)의 화합물(식중, Q는 상기 정의한 것과 같은 목적하는 A가 얻어지도록 선택되며, N은 제외함)로부터 제조한 후, 생성된 화학식(VII)의 인돌 에스테르를 비누화하여 상응하는 화학식(VIII)의 산을 수득할 수도 있다. 출발 아릴 하이드라존은 쉽게 구할 수 있는 하이드라진을 적당한 카보닐 유도체와 축합시키거나 또는 쟈프-클링지만(Japp-Klingeman) 반응에 의해 제조할 수도 있다(필립스(Phillips, R. R.)의 문헌[Organic Reactions, 1959, 10, 143] 참조).

또 다르게는, 화학식(VIIIA)의 인돌 2-카복실산은 화학식(IX)의 오르토 메틸니트로 화합물을 옥살레이트 에스테르와 축합시켜 화학식(X)의 인돌 에스테르를 수득한 후 니트로 기를 환원시키고, 이어 가수분해함으로써 제조할 수도 있다.

이러한 3단계 방법은 라이제르트(Reissert) 인돌 합성법(라이제르트의 문헌[Chemische Berichte, 1897, 30, 1030] 참조)으로서 공지되어 있다. 상기 순서를 수행하기 위한 조건 및 그의 참조문헌은 커맥(Kermack) 등의 문헌[J. Chem. Soc. 1921, 119, 1602]; 캐논(Cannon) 등의 문헌[J. Med. Chem. 1981, 24, 238]; 쥴리안(Julian) 등의 문헌[Heterocyclic Compounds, vol, 3(Wiley, New York, NY, 1962, R. C. Elderfield 편집), p.18]에 기술되어 있다. 상기 순서의 구체적인 수행예는 본원의 실시예 10A 내지 10C이다.

3-할로-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산은 또한 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산의 할로겐화에 의해 제조할 수도 있다.

반응식 13에 따라, 화학식(XI)의 벤즈이미다졸-2-카복실산 중간체는 화학식(XIII)의 오르토-디아미노 화합물을 글리콜산과 축합시킨 후 생성된 화학식(XII)의 벤즈이미다졸-2-메탄올을 산화시킴으로써 제조할 수도 있다(비스트로지키(Bistrzycki, A). 및 프르제보르스키(Przeworski)의 문헌[G. Ber. 1912, 45, 3483] 참조). 또 다르게는, (반응식 12에 있어서) 화학식(XIV)의 치환된 인돌린은 상응하는 화학식(XV)의 인돌을 약 25℃ 내지 약 65℃에서 약 1시간 내지 약 48시간동안 환원제(예: 메탄올내 마그네슘)로 환원시켜 제조할 수도 있다(반응식 3).

화학식(XVI)의 인돌린 카복실산은 상응하는 화학식(XVII)의 에스테르의 비누화에 의해 제조한다(반응식 13). 화학식(XVII)의 에스테르는 상응하는 화학식(VII)의 인돌 에스테르를, 상기 화학식(XV) 화합물의 화학식(XIV) 화합물로의 전환 반응에 기술된 바와 같은 환원제(예: 메탄올내 마그네슘)로 환원시킴으로써 제조한다.

하기의 단락은 상기 반응식들에 사용되는 여러 아민을 제조하는 방법을 기술한다.

반응식 14에 따라, 화학식(XXIII)의 알파-아미노산은 적당한 보호기(P_t)(예컨대, t-Boc)로 질소상에서 보호시켜, 화학식(XXIV)의 화합물을 형성할 수도 있다. 당해 분야의 숙련자라면 적당한 보호기 및 그를 도입하는 방법을 쉽게 선택할 수 있다. 예를 들어, 일반적인 두 보호기는 t-Boc(높은 pH의, 바람직하게는 양성자성의 적합한 용매 또는 용매 혼합물중에서 아미노산을 디-t-부틸디카보네이트로 처리하여 도입됨) 및 CBZ(적합한, 바람직하게는 양성자성 용매 또는 용매 혼합물 및 염기중에서 아미노산을 벤질클로로포름에이트로 처리하여 도입됨)이다. 화학식(XXIV)의 화합물은 적당한 식 R_8R_9NH 또는 HR_{12}의 아민과 커플링시켜(반응식 11에 기술된 커플링 방법과 유사한 과정으로) 화학식(XXV)의 화합물을 형성한 다음, 이를 보호해제시켜 화학식(IIIb)의 화합물(즉, R_6이 $C(O)R_{12}$ 또는 $C(R)NR_8R_9$인 화학식(III)의 화합물)을 생성한다. 보호기가 t-Boc인 경우, 적합한, 바람직하게는 비양성자성용매중에서 화학식(XXV)의 화합물을 산으로 처리하여 보호해제시킨다. 이 보호해제를 위한 산으로는 HCl, $MeSO_3H$ 또는 트리플루오르아세트산이 있다.

반응식 15에 따라, 화학식(XXXI)의 화합물(R_6이 (C_1-C_8)알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 N-보호된 화학식(III)의 아민)은 상응하는 화학식(XXX)의 비보호된 아미노산으로부터 N-보호(화학식(XXXIII)의 보호된 아미노산이 얻어짐)에 이어 에스테르화함으로써 제조할 수도 있다. 예를 들어, 화학식(XXXIII)의 화합물을 적당한 알콜 및 산 촉매(예: 염화수소 또는 염화티오닐)로 에스테르화하거나 또는 3급-부탄올의 경우에는 상기 아미노산을 이소부틸렌 및 산 촉매(예: 진환 황산)로 처리하거나 또는 알킬 할라이드(예컨대, 메틸 요오다이드) 및 염기(예컨대, 탄산칼륨)로 처리할 수도 있다. 또 다르게는, 에스테르화는 보호 단계에 선행할 수도 있다.

반응식 16에 따라, 반응식 5에 사용된 화학식(XXX)의 화합물(식중, R_3은 H가 아님)을 다음과 같이 제조할 수도 있다. 화학식(XLI)의 아미노산은 화학식(XL)의 보호된(P_T) 아미노산을 적당한 염기 및 알킬화제로 처리하여 N-알킬화하여 제조할 수도 있다. 이 알킬화를 위한 구체적인 과정은 베노이톤(Benoiton)의 문헌[Can. J. Chem. 1977, 55, 906-910] 및 한센(Hansen)의 문헌[J. Org. Chem. 1985, 50, 945-950]에 기술되어 있다. 예를 들어, R_3이 메틸이고, P_T가 Boc인 경우에는, 테트라하이드로푸란중에서 수소화나트륨 및 요오드화메틸이 사용된다. 화학식(XLI)의 화합물의 보호해제에 의해 목적하는 화학식(XXX)의 화합물이 수득된다.

또 다르게는, 화학식(XLII)의 아미노산은 환원성 벤질화반응을 수반하는 3단계 방법에 의해 N-알킬화하여 모노-N-벤질 유도체를 제공하고, 적당한 카보닐 화합물(예컨대, R_3을 메틸로서 도입하기 위해 포름알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드)로 환원성 아미노화하여 N-벤질, N-R_3-치환된 아미노산을 제공할 수도 있다. N-벤질 보호기를 편리하게는 제거하여(예를 들어, 적당한 촉매와 함께 수소화하여)화학식(XXX)의 화합물을 수득한다. 이러한 3단계 알킬화 과정을 위한 구체적인 조건은 라인홀트(Reinhold) 등의 문헌[J. Med. Chem., 1968, 11, 258-260]에 기술되어 있다.

바로 위의 제조방법을 사용하여 화학식(IIIa)의 중간체(R_3이 H인 화학식(III)의 중간체)에 R_3 잔기를 도입할 수도 있다.

본원의 반응식들에 사용된 아미노산(예컨대, (XL), (XLII))은, 시중에서 구할 수 없거나 문헌에 보고된 경우, 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다양한 방법에 의해 제조할 수도 있다. 예를 들어, 스트레커(Strecker) 합성법 또는 그의 변형방법을 사용할 수도 있다. 따라서, 알데히드(R_4CHO), 나트륨- 또는 칼륨-시아나이드 및 알루미늄 클로라이드를 반응시켜 상응하는 아미노니트릴을 형성한다. 아미노니트릴을 무기산으로 가수분해하여 목적하는 화학식(XLII)의 $R_4C(NH_2)COOH$의 아미노산을 형성한다. 또 다르게는, 부쉐러-베르크 방법을 사용할 수도 있는데, 이 방법에서 알데히드(R_4CHO)를 암모늄 카보네이트 및 칼륨 시아나이드와 함께 가열한 후, 산 또는 염기로 가수분해하여(예컨대, 환류중인 디옥산중에서 바륨 하이드록사이드로) 목적하는 화학식(XLII)의 $R_4C(NH_2)COOH$의 아미노산을 형성함으로써 하이단토인을 형성한다.

a-아미노산의 합성을 위한 다른 방법은 또한 문헌에 보고되어 있는데, 이는 당해 분야의 숙련자에게 화학식 1의 화합물의 합성에 필요한 목적하는 화학식(XLII)의 $R_4C(NH_2)COOH$의 중간체를 제조할 수 있게 한다.

화학식(XLII)의 화합물의 합성 및/또는 분해에 적합한 방법은 듀탈러(Duthaler)의 문헌[Tetrahedron 1994, 50, 1539-1650] 또는 윌리엄즈(Williams)의 문헌[Synthesis of optically active amino acids, Pergamon: Oxford, U.K., 1989]에서 찾을 수 있다.

두 거울상이성질체 형태중 한 형태의 화학식(XLII)의 중간체를 상응하는 식 R_4X(이 때, X는 Cl, Br 또는 I임)로부터 합성하기 위한 구체적인 방법은 피렁(Pirrung) 및 크리쉬나머티(Krisnamurthy)의 문헌[J. Org. Chem. 1993, 58, 957-958]에 기술된 과정 또는 오도넬(O'Donnell) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 2353-2355]에 기술된 과정이다. 필요한 식 R_4X의 중간체는 당해 분야의 화학자에게 친숙한 다수의 방법에 의해 쉽게 제조된다. 예를 들어, 식 R_4X가 $ArCH_2X$인 화합물은 식 $ArCH_3$의 화합물의 라디칼 할로겐화반응 또는 식 Ar-H의 아렌의 형성반응 및 알콜의 브로마이드로의 전환반응에 의해 제조할 수도 있다.

두 거울상이성질체 형태 중 한 형태의 화학식(XLII)의 중간체를 합성하기 위한 다른 구체적인 방법은 코리(Corey) 및 링크(Link)의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 1906-1908]에 기술된 방법이다. 따라서, 식 R_4COCCl_3의 중간체를 식 $R_4CH(OH)CCl_3$으로 거울상이성질체적으로 환원시키고, 이를 아지드 및 염기로 처리하여 식 $R_4CH(N_3)COOH$의 중간체로 환원시키고, 이를 촉매적 수소화에 의해 목적하는 화학식(XLII)의 화합물로 환원시킨다. 필수 트리클로로메틸 케톤(R_4COCCl_3)은 알데히드(R_4CHO)를 트리클로로메타이드 음이온과 반응시키고 이어 산화시켜 수득한다(갈리나(Gallina) 및 지오르다노(Giordano)의 문헌[Synthesis, 1989, 466-468] 참조).

식 R_8NH_2 또는 R_9NH_2의 화합물을 적당한 환원성 아미노화 조건하에 각각 R_8 또는 R_9에 상응하는 카보닐 화합물로 모노알킬화하여 식 R_8R_9NH의 아민을 수득한다. 디알킬화를 피하기 위하여, 아민(R_8NH_2 또는 R_9NH_2)을, 예를 들어 벤즈알데히드 및 환원제와의 반응에 의해 적당한 보호기(P_T)로 보호하여 식 $R_8(P_T)NH$ 또는 $R_9(P_T)NH$의 화합물을 제공하는 것이 바람직할 수도 있다. 보호된 아민은 적합한 환원성 아미노화 조건하에 R_8 또는 R_9에 각각 상응하는 카보닐 화합물로 모노알킬화하여 $R_8R_9N(P_T)$를 제공한다. 보호기(P_T)를 제거하여(예를 들어 P_T가 벤질일 경우 배기 촉매적 수소화에 의해) 식 R_8R_9NH의 화합물을 제공한다. 적당한 환원성 아미노화 조건은 당해 분야의 숙련자라면 문헌으로부터 구할 수 있다. 이들 조건으로는 보치(Borch) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc., 1971, 2897-2904]에 보고된 조건 및 에머슨(Emerson)의 문헌[Organic Reaciotns, Wiley: New York, 1948(14), 174], 허친스(Hutchins) 등의 문헌[Org. Prep. Proced. Int., 1979(11), 20] 및 레인(Lane) 등의 문헌[Synthesis, 1975, 135]에 검토된 조건이 있다. N-모노알킬화를 선호하는 환원성 아미노화 조건으로는 모랄레스(Morales) 등의 문헌[Synthetic Communicaions, 1984, 1213-1220]에 보고된 조건 및 베라르도(Verardo) 등의 문헌[Synthesis, 1992, 121-125]에 보고된 것이 있다. 식 R_8NH_2 또는 R_9NH_2의 아민은 또한 각각 R_9X 또는 R_8X(이 때, X는 클로라이드, 브로마이드, 토실레이트 또는 메실레이트임)로 모노알킬화할 수도 있다. 또 다르게는, 식 $R_8(P_T)NH$ 또는 $R_9(P_T)NH$의 중간체를 R_9X 또는 R_8X로 알킬화할 수도 있고, 보호기를 제거하여 식 R_8R_9NH의 화합물을 제공한다.

또 다른 방법을 사용하여 식 R_8-NH 또는 R_9-NH가 산소-질소 연결된 R_8R_9NH의 아민을 제조할 수도 있다. 따라서, 쉽게 구할 수 있는 식 (C_1-C_4)알콕시카보닐 -NHOH 또는 $NH_2CONHOH$의 화합물을 염기 및 과량의 적합한 알킬화제(R-X)로 처리하여 상응하는 (C_1-C_4)알콕시카보닐-N(R)OR을 수득한 다음, 가수분해하여 식 R_8R_9NH(이때, R_8=R_9=R임)의 화합물을 수득함으로써 질소 및 산소상에서 디알킬화한다. 적합한 조건, 염기 및 알킬화제로는 고엘(Goel) 및 크롤스(Krolls) 등의 문헌[Org. Prep. Proced. Int., 1987, 19, 75-78] 및 메이저 및 플렉의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 1928, 50, 1479]에 기술된 것이 있다. 또 다르게는, N-하이드록시우레아($NH_2CONH(OH)$)를 순차적으로, 먼저 산소상에서 알킬화하여 $NH_2CONH(OR')$을 수득한 다음, 질소상에서 알킬화하여 $NH_2CON(R")(OR')$을 수득하는데, 이 때 적합한 염기의 존재하에 각각 식 R'X 및 R"X의 알킬화제로 연이어 처리한다. 적합한 염기 및 알킬화제로는 크로이츠캄프 및 메싱거의 문헌[Chem. Ber., 100, 3463-3465(1967)] 및 다넨(Danen) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 5716-5724]에 기술된 것이 있다. 이들 알킬화 하이드록시우레아 유도체를 가수분해하면, 식 $R'ONH_2$ 및 R'ONHR"의 아민이 얻어지며, 이는 식 R_8R_9NH의 특정한 아민에 상응한다. 당해 분야의 숙련된 화학자라면 본 단락에 기술된 과정을 다른 알킬화제(R, R' 및 R"-X)에 적합화시켜, 식 R_8R_9NH(이 때, R_8-N 또는 R_9-N은 산소-질소 연결됨)의 다른 아민을 제조할 수 있다. 우노 등의 문헌[SynLett., 1991, 559-560]에는 유기금속 시약(R-Li)을 식 R'CH=N-OR"의 O-알킬 옥심으로 BF_3-촉매하에 첨가하여 식 R'RCH-NH(OR")의 화합물을 제공하는 것이

기술되어 있다. 이 경로는 또한 식 R_8-NH 또는 R_9-NH 중 하나가 산소-질소 연결된 경우 식 R_8R_9NH의 화합물을 제공하는데 사용할 수도 있다.

화학식 1a의 카복실산의 카복실 기가 에스테르로 대체된 본 발명의 전구약물은 약 0 내지 100℃에서 1 내지 약 24시간동안 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매중에서 염기(예: 칼륨 카보네이트)의 존재하에 카복실산을 적당한 알킬 할라이드와 혼합시켜 제조할 수도 있다. 또 다르게는, 약 20 내지 120℃에서, 바람직하게는 환류온도에서, 약 1 내지 약 24시간동안 상기 산을 촉매량의 산(예: 진환 황산)의 존재하에 용매로서 적당한 알콜과 혼합시킨다. 다른 방법은 불활성 용매(예: 테트라하이드로푸란)중에서 촉매량의 산의 존재하에 산을 화학양론적 양의 알콜과 반응시키면서 물리적 수단(예컨대, 딘-스탁 트랩) 또는 화학적 수단(예컨대, 분자체)에 의해 생성되는 물을 제거하는 것이다.

알콜 작용기가 에테르로서 유도화된 본 발명의 전구약물은 약 0 내지 100℃에서 약 1 내지 약 24시간동안 불활성 용매(예: 디메틸포름아미드)중에서 염기(예: 탄산칼륨)의 존재하에 알콜을 적당한 알킬 브로마이드 또는 요오다이드와 혼합시켜 제조할 수도 있다. 알카노일아미노메틸 에테르는 미국 특허 제 4,997,984 호에 기술된 방법에 따라 불활성 용매(예: 테트라하이드로푸란)중에서 촉매량의 산의 존재하에 알콜을 비스-(알카노일아미노)메탄과 반응시켜 수득할 수도 있다. 또 다르게는, 이들 화합물을 호프만(Hoffman) 등의 문헌[J. Org. Chem., 1994, 59, 3530]에 기술된 방법에 의해 제조할 수도 있다.

디알킬포스페이트 에스테르는 불활성 용매(예: 테트라하이드로푸란)중에서 염기의 존재하에 알콜을 디알칼 클로로포스페이트와 반응시켜 제조할 수도 있다. 인산이수소염은 전술한 바와 같이 알콜을 디아릴 또는 디벤질 클로로포스페이트와 반응시키고, 귀금속 촉매의 존재하에 각각 가수분해 또는 수소화하여 제조할 수도 있다.

글리코사이드는 산의 존재하에 불활성 용매(예: 톨루엔)중에서 알콜과 탄수화물을 반응시켜 제조한다. 전형적으로 반응에서 생성된 물은 전술한 바와 같이 생성되는 대로 제거한다. 또 다른 방법은 염기의 존재하에 알콜을 적합하게 보호된 글리코실 할라이드와 반응시키고 보호해제시키는 것이다.

N-(1-하이드록시알킬) 아미드, N-(1-하이드록시-1-(알콕시카보닐)메틸) 아미드 또는 R_2가 C(OH)C(O)OY로 대체된 화합물은 25 내지 70℃에서 중성 또는 염기성 조건(예컨대, 에탄올중에서 나트륨 에톡사이드)하에 모 아미드 또는 인돌을 적당한 알데히드와 반응시켜 제조할 수도 있다. N-알콕시메틸 인돌 또는 N-1-(알콕시)알킬 인돌은 불활성 용매중에서 염기의 존재하에 N-치환된 인돌을 필수의 알킬 할라이드와 반응시켜 얻을 수 있다. 1-(N,N-디알킬아미노메틸)인돌, 1-(1-(N,N-디알킬아미노)에틸) 인돌 및 N,N-디알킬아미노메틸 아미드(예컨대, R_3=$CH_2N(CH_3)_2$)는 25 내지 70℃, 알콜계 용매중에서 식 N-H의 화합물을 적당한 알데히드 및 아민과 반응시켜 제조할 수도 있다.

R_2와 R_3이 공통 탄소인 본 발명의 전구약물은 물 또는 메탄올을 제거하면서 촉매량의 산의 존재하에 불활성 용매중에서 모 화합물(약제)을 벤즈알데히드 또는 케톤 또는 그의 디메틸 아세탈과 반응시켜 제조할 수도 있다.

전술한 반응식을 위한 출발 물질 및 시약(예컨대, 아민, 치환된 인돌 카복실산, 치환된 인돌린 카복실산, 아미노산)은 대부분 그 제조방법을 전술하였지만, 쉽게 구할 수 있거나 통상의 당해 분야의 숙련자라면 유기 합성 방법을 사용하여 쉽게 합성할 수 있다. 예를 들어, 화학식 1 및 화학식 1a의 화합물을 제조하기 위해 본원에 사용된 많은 중간체는 천연에서 발견되는, 과학적인 관심과 상업적인 필요의 대상인 아미노산과 관련있거나 그로부터 유도되며, 따라서 많은 이러한 중간체는 시중에서 구할 수 있거나, 문헌에 보고되어 있거나, 또는 문헌에 보고된 방법에 의해 다른 일반적으로 구할 수 있는 물질로부터 쉽게 제조된다.

화학식 1 및 화학식 1a의 화합물은 비대칭 탄소원자를 가지며, 따라서 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다. 부분입체이성질체 혼합물은 자체공지의 방법에 의해, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별결정화에 의해 물리 화학적 차이에 따라 개별적인 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 적당한 광학활성 화합물(예컨대, 알콜)과 반응시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별적인 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예컨대, 가수분해)시킴으로써 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시켜 분리할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 비롯한 모든 이러한 이성질체는 본 발명의 일부로서 간주된다.

본 발명의 많은 화합물은 생리적인 조건에서 이온화되지 않지만, 본 발명의 일부 화합물은 생리적인 조건에서 이온화될 수 있다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 일부 화합물은 산성이고, 약학적으로 허용가능한 양이온과 염을 형성한다. 모든 이러한 염은 본 발명의 범주에 포함되고, 이들은 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 이들은 단순히 수성 매질, 비수성 매질 또는 부분 수성 매질 중 하나에서(적당한 경우) 산성 및 염기성 물질을 일반적으로 화학양론적 비로 접촉시켜 제조할 수 있다. 이 염은 여과, 또는 비용매를 사용한 침전에 이은 여과, 또는 용매의 증발, 또는 수용액의 경우 동결건조에 의해(적당한 경우) 회수된다.

또한, 본 발명의 일부 화합물은 염기성이고, 이들은 약학적으로 허용가능한 음이온과 염을 형성한다. 모든 이러한 염은 본 발명의 범주내에 포함되며, 이들은 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 이들은 단순히 수성 매질, 비수성 매질 또는 부분 수성 매질 중 하나에서(적당한 경우) 산성 및 염기성 물질을 일반적으로 화학양론적 비로 접촉시켜 제조할 수 있다. 이 염은 여과, 또는 비용매를 사용한 침전에 이은 여과, 또는 용매의 증발, 또는 수용액의 경우 동결건조에 의해(적당한 경우) 회수된다. 또한, 본 발명의 화합물이 수화물 또는 용매화물을 형성하는 경우 이들도 본 발명의 범주에 포함된다.

포유동물(예컨대, 인간)의 대사 질환(본원에 상세히 기술한 바와 같은)을 치료하는 약제로서의 본 발명의 화합물의 유용성은 통상의 역가검정 및 하기에 기술되는 생체외 및 생체내 역가검정에서 본 발명의 화합물의 활성에 의해 증명된다. 이러한 역가검정은 또한 본 발명의 화합물의 활성을 다른 공지의 화합물의 활성과 비교할 수 있는 수단을 제공한다. 이러한 비교의 결과는 상기 질환의 치료시 인간을 비롯한 포유동물의 투여량을 결정하는데 유용하다.

글리코겐 포스포릴라제가 활성화된 "a" 상태(글리코겐 포스포릴라제 a 또는 약자로 GPa라 함)이고, 본원에서 인간 간 글리코겐 포스포릴라제 a(HLGPa), 인간근육 글리코겐 포스포릴라제 a(HMGPa), 및 인간 뇌 글리코겐 포스포릴라제 a(HBGPa)라 지칭되는 세가지 상이한 정제된 글리코겐 포스포릴라제(GP) 동위효소는 하기의 과정에 의해 얻을 수 있다.

[발현 및 발효]

HLGP 및 HMGP cDNA는 이 콜라이(E. coil) 균주 XL-1 블루(Blue)(미국 캘리포니아주 라졸라 소재의 스트라타진 클로닝 시스템즈(Stratagene Cloning Systems))에서 플라즈미드 pKK233-2(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 파마시아 바이오테크 인코포레이티드(Pharmacia Biotech. Inc.))로부터 발현시킨다. 균주를 암피실린 100mg/ℓ, 피리독신 100mg/ℓ 및 $MnCl_2$ 600mg/ℓ를 첨가한 LB 배지(1ℓ당 트립톤 10g, 효모 추출물 5g, NaCl 5g 및 1N NaOH 1㎖)에 접종하고, 37℃에서 세포 밀도가 OD_{550}=1.0으로 될 때까지 증식시킨다. 이 때, 세포를 1mM의 이소프로필-1-티오-β-D-갈락토사이드(IPTG)로 유도시킨다. 유도하고 3시간 후 세포를 원심분리에 의해 수확하고, 정제에 필요할 때까지 세포 펠렛(pellet)을 -70℃에서 동결시킨다.

HBGP cDNA는 몇몇 방법, 예컨대 크레라(Crerar) 등의 문헌[J. Biol. Chem. 270:13748-13756]에 기술된 방법에 의해 발현시킬 수 있다. HBGP의 발현에 관해 크레라 등의 상기 문헌에 기술된 방법은 다음과 같다: HBGP cDNA를 이 콜라이 균주 25A6에서 플라스미드 pTACTAC로부터 발현시킬 수 있다. 이 균주는 암피실린 50mg/ℓ를 첨가한 LB 배지(1ℓ당 트립톤 10g, 효모 추출물 5g, NaCl 5g 및 1N NaOH 1㎖)에 접종하고, 밤새 증식시킨 다음, 암피실린 50mg/ℓ를 첨가한 새 LB 배지에 재현탁시키고, 250μM 이소프로필-1-티오-β-D-갈락토사이드(IPTG), 0.5mM 피리독신 및 3mM mg/ℓ를 함유하는 40x 용적의 LB/암피실린(amp) 배지에 재접종하고, 22℃에서 48 내지 50시간동안 증식시킨다. 그 다음, 세포를 원심분리에 의해 수확하고, 정제에 필요할 때까지 세포 펠렛을 -70℃에서 동결시킨다.

HBGP cDNA는 바큘로골드 선형 바이러스 DNA(BaculoGold Linear Viral DNA, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 파밍젠(Pharmingen))와 함께 Sf9 세포에 동시형질감염시킨 플라스미드 pBlueBac III(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 인비트로겐 코포레이션(Invitrogen Corp.))으로부터 발현시킨다. 이어 재조합 바이러스를 플라크(plaque)-정제한다. 단백질을 정제하기 위하여, 혈청-비함유 배지에서 증식한 Sf9 세포를 0.5의 moi(multiplicity of infection, 감염도) 및 2x 10^6세포/㎖의 세포 밀도로 감염시킨다. 27℃에서 72시간동안 증식시킨 후, 세포를 원심분리하고, 정제에 필요할 때까지 세포 펠렛은 -70℃에서 동결시킨다.

[이 콜라이에서 발현시킨 글리코겐 포스포릴라제의 정제]

전술한 펠렛 형태의 이 콜라이를, 0.2mM DTT, 1mM $MgCl_2$ 및 프로테에이즈 저해제(0.7㎍/㎖ 펩스타틴 A, 0.5㎍/㎖ 류펩틴, 0.2mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF) 및 0.5mM EDTA)를 갖는 25mM β-글리세로포스페이트(pH 7.0)에 재현탁시키고, 200㎍/㎖ 라이소자임 및 3㎍/㎖ DNAase로 전처리하고 이어 브란슨(Brason) 모델 450 초음파 세포 파쇄기(미국 코넥티컷주 댄버리 소재의 브란슨 소닉 파워 캄파니(Branson Sonic Power Co.))를 사용하여 얼음상에서 5x 1.5분동안 240㎖의 배치에서 초음파처리하여 용해시킨다. 그 다음, 이 콜라이 세포 용해물을 35,000x g에서 1시간동안 원심분리에 의해 깨끗게 한 후, 0.45μ의 필터를 통해 여과한다. 용해물의 가용성 분획(어림잡아 전체 단백질의 1% 미만임)중의 GP는 하기 기술되는 일련의 크로마토그래피 단계로부터 효소 활성을 모니터링하여(하기 GPa 활성 역가 검정 부분에 기술된 것과 같이) 정제한다.

[고정화 금속 친화성 크로마토그래피(Immobilized Metal Affinity Chromatography, IMAC)]

이 단계는 루옹(Luong) 등의 문헌[Journal of Chromatography(1992), 584, 77-84]의 방법을 기본으로 한다. 세포 용해물(최초 세포 펠렛 약 160 내지 250g에서 제조됨)의 여과된 가용성 분획 500㎖를, 50mM $CuCl_2$ 및 25mM β-글리세로포스페이트, 250mM NaCl 및 1mM 이미다졸(pH 7의 평형 완충액)로 채워진 130㎖의 IMAC 킬레이팅-세파로즈(Chelating-Sepharose)(미국 뉴저지주 피스타카웨이 소재의 파마시아 LKB 바이오테크날러지) 칼럼에 건다. A_{280}이 기준선으로 되돌아 갈 때까지 칼럼을 평형 완충액으로 세척한다. 그 다음, 샘플을 칼럼으로부터 100mM 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액으로 용리시켜 결합 GP 및 다른 결합 단백질을 제거한다. GP 활성을 갖는 분획을 모으고(약 600㎖), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), DL-디티오트레이톨(DTT), 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF), 류펩틴 및 펩스타틴 A를 첨가하여, 0.3mM, 0.2mM, 0.2mM, 0.5㎍/㎖ 및 0.7㎍/㎖의 농도를 각각 만든다. 모아진 GP는 25mM Tris-HCl(pH 7.3), 3mM DTT 완충액(완충액 A)으로 평형화시킨 세파덱스(Sephadex) G-25 칼럼(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co.))상에서 탈염시켜 이미다졸을 제거하고, 제 2 크로마토그래피 단계까지 얼음상에서 보관한다.

[5'-AMP-세파로즈 크로마토그래피]

그 다음, 탈염시킨 모아진 GP 샘플(약 600㎖)을, 완충액 A(상기 참조)로 평형화시킨 5'-AMP 세파로즈(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 파마시아 LKB 바이오테코날러지 70㎖와 혼합한다. 혼합물을 22℃에서 1시간동안 천천히 교반한 다음, 칼럼에 충전시키고, A_{280}이 기준선으로 되돌아 갈 때까지 완충액 A로 세척한다. GP 및 다른 단백질을 칼럼으로부터 25mM Tris-HCl, 0.2mM DTT 및 10mM 아데노신 5'-모노포스페이트(AMP)(pH 7.3, 완충액 B)로 용리시킨다. GP-함유 분획을 모으고, 효소(하기 기술함) 활성을 결정하여 동정한 후, 나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE)에 이어 은 염색(일본 도쿄 소재의 다이이치 퓨어 케미칼즈 캄파니 리미티드(Daiichi Pure Chemicals Co., LTD.)의 2D-실버 스테인 II(2D-silver stain II), "다이이치 키트(Daiich Kit)")에 의해 M_r 약 97kdal의 GP 단백질 밴드를 육안으로 확인한 다음 모은다. 모아진 GP는 25mM β-글리세로포스페이트, 0.2mM DTT, 0.3mM EDTA, 200mM NaCl 완충액(pH 7.0, 완충액 C)으로 투석하고, 사용할 때까지 얼음상에서 저장한다.

GP 효소를 사용하기 전에, 하기 (A) GP의 활성화 부분에 기술된 과정에 의해 효소를 이 콜라이 균주 XL-

1 블루(GPb로 나타냄)(미국 캘리포니아주 라졸라 소재의 스트라진 클로닝 시스템즈)에서 발현시킨 불활성 형태로부터 활성 형태(GPa로 나타냄)전환시킨다.

[Sf9 세포에서 발현시킨 글리코겐 포스포릴라제의 정제]

전술한 펠렛 형태의 Sf9 세포를 0.2mM DTT, 1mM $MgCl_2$ 및 프로테에이즈 저해제(0.7㎍/㎖ 펩스타틴 A, 0.5㎍/㎖ 류펩틴, 0.2mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF) 및 0.5mM EDTA)를 갖는 25mM β-글리세로포스페이트(pH 7.0)에 재현탁시키고, 3㎍/㎖ DNAaes로 전처리하고 이어 브란슨 모델 450 초음파 세포 파쇄기(미국 코넥티컷주 댄버리 소재의 브란슨 소닉 파워 캄파니)를 사용하여 얼음상에서 3x 1분동안 배치로 초음파처리하여 용해시킨다. 그 다음, Sf9 세포 용해물을 35,000x g에서 1시간동안 원심분리에 의해 깨끗하게 한 후, 0.45μ의 필터를 통해 여과한다. 용해물을 가용성 분획(어림잡아 전체 단백질의 1.5%임)중의 GP는 하기 기술되는 일련의 크로마토그래피 단계로부터 효소 활성을 모니터링하여(하기 GPa 활성 역가검정 부분에 기술된 것과 같이) 정제한다.

[고정화 금속 친화성 크로마토그래피(IMAC)]

고정화 금속 친화성 크로마토그래피는 상기 부분에서 기술된 것과 같이 수행한다. 그 다음, 모아진 탈염 GP는 추가로 처리할 때까지 얼음상에서 보관한다.

[GP의 활성화]

추가의 크로마토그래피 이전에, 하기 (A) GP의 활성화 부분에 기술된 과정에 의해 Sf9 세포에서 발현시킨 불활성 효소의 분획(Gpb로 나타냄)을 활성 형태(GPa로 나타냄)로 전환시킨다.

[음이온 교환 크로마토그래피]

고정화 포스포릴레이트 키나제와의 반응에 의해 IMAC 정제된 GPb를 GPa로 활성화한 후, 모아진 GPa 분획을, 0.5mM DTT, 0.2mM EDTA, 1.0mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF), 1.0㎍/㎖ 류펩틴 및 1.0㎍/㎖ 펩스타틴 A를 함유하는 25mM Tris-HCl(pH 7.5)에 대하여 투석한다. 그 다음, 샘플을 모노큐(MonoQ) 음이온 교환 크로마토그래피 칼럼(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 파마시아 바이오테크 인코포레이티드)에 건다. A_{280}이 기준선으로 되돌아 갈 때까지 칼럼을 평형 완충액으로 세척한다. 그 다음, 샘플을 칼럼으로부터 0 내지 0.25M NaCl의 선형 구배로 용리시켜 결합 GP 및 다른 결합 단백질을 제거한다. 용출액을 A_{280}에서의 단백질 흡광도 피크에 대하여 모니터링하여 검출한 결과, GP-함유 분획은 0.1 내지 0.2M NaCl 범위에서 용리된다. 그 다음, GP 단백질은 나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE)에 이어 은 염색(일본 도쿄 소재의 다이이치 퓨어 케미칼즈 캄파니 리미티드의 2D-실버 스테인 II "다이이치 키트")에 의해 M_r 약 97kdal의 GP 단백질 밴드를 육안으로 확인하여 동정하고, 모은다. 모아진 GP는 25mM BES, 1.0mM DTT, 0.5mM EDTA, 5mM NaCl 완충액(pH 6.8)으로 투석하고, 사용할 때까지 얼음상에서 저장한다.

[GP 효소 활성의 결정]

A) GP의 활성화: GPb의 GPa로의 전환

GP 효소 활성을 결정하기 전에, 다음과 같이 포스포릴라제 키나제를 사용하여 GP를 포스포릴화하여, 효소를 이 콜라이 균주 XL-1 블루(미국 캘리포니아주 라졸라 소재의 스트라진 클로닝 시스템즈)에서 발현시킨 불활성 형태(GPb로 나타냄)로부터 활성 형태(GPa로 나타냄)로 전환시킨다. Sf9 세포에서 발현시킨 불활성 효소(GPb로 나타냄)의 분획도 다음 과정에 의해 활성 형태(GPa로 나타냄)로 전환시킨다.

[고정화 포스포릴라제 키나제와의 GP 반응]

포스포릴라제 키나제(미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마 케미칼 캄파니)를 제조자 지시에 따라 아피-겔(Affi-Gel) 10(미국 뉴욕주 멜빌 소재의 바이오래드 코포레이션(BioRad Corp.))상에 고정화한다. 간단히 말하자면, 포스포릴라제 키나제 효소(10㎖)를 10mM HEPES 2.5㎖ 및 80mM $CaCl_2$에 세척한 아피-겔 비드(1㎖)와 함께 4℃에서 4시간동안 pH 7.4에서 배양한다. 그 다음, 아피-겔 비드를 동일한 완충액으로 1회 세척한 후, 실온에서 1시간동안 pH 8.0에서 50mM HEPES 및 1M 글리신 메틸 에스테르로 블록킹한다. 블록킹 완충액을 제거하고, 보관을 위하여 50mM HEPES(pH 7.4), 1mM β-머캅토에탄올 및 0.2% NaN_3으로 대체한다. GPb로부터 GPa로 전환하는데 사용하기 전에, 아피-겔 고정화된 포스포릴라제 키나제 비드는 25mM β-글리세로포스페이트, 0.3mM DTT 및 0.3mM EDTA(pH 7.8, 키나제 역가검정 완충액)로 이루어진, 키나제 반응을 수행하는데 사용된 완충액으로 세척하여 평형화시킨다.

상기 5'-AMP-세파로즈 크로마토그래피로부터 수득한 부분 정제된 불활성 GPb(이 콜라이로부터) 또는 상기 IMAC로부터 수득한 GPa와 GPb의 혼합물(Sf9 세포로부터)을 키나제 역가검정 완충액으로 1:10 희석한 다음, 아피-겔 비드상에 고정화한 전술한 포스포릴라제 키나제 효소와 혼합한다. NaATP를 5mM 첨가하고, $MgCl_2$를 6mM로 첨가한다. 생성된 혼합물을 25℃에서 30 내지 60분동안 천천히 혼합한다. 샘플을 비드로부터 수거하고, 3.3mM AMP의 존재하 및 부재하에 GP 효소 활성을 측정함으로써, GPa로의 전환에 의한 GPb의 활성화 비율을 평가한다. 그 다음, GPa 효소 활성(AMP-의존성)에 기인한 총 GP 효소 활성의 비율은 하기 수학식 1과 같이 계산한다:

$$\text{총 HLGPa의 비율(\%)} = \frac{\text{HLGP활성} - \text{AMP}}{\text{HLGP활성} + \text{AMP}}$$

또 다르게는, GPb의 GPa로의 전환은 GPb에서 GPa로의 전환후에 나타내는 전기영동 이동도의 변화를 근거로 하여 등전점 집중에 의해 모니터링할 수 있다. GP 샘플은 프리캐스트(precast) 겔(pI 범위 4-6.5) 및 제조자 권고 방법을 사용하여 파마시아 피패스트겔 시스템(Pharmacia PfastGel System, 미국 뉴저지주

피스카타웨이 소재의 파마시아 바이오테크 인코포레이티드)을 사용하여 등전점 집중(isoelectric focusing, IEF)에 의해 분석한다. 그 다음, 분해된 GPa 및 GPb 밴드를 은 염색(일본 도쿄 소재의 다이이치 퓨어 케미칼즈 캄파니 리미티드의 2D-실버스테인 II "다이이치 키트")에 의해 겔에서 육안으로 확인한다. GPa와 GPb는 실험 샘플과 동일한 겔에서 평행하게 전기영동시킨, 이 콜라이 유도된 GPa 및 GPb 기준 물질과 비교하여 동정한다.

B) GPa 활성 역가검정

본 발명의 화합물의 전술한 질환/상태 치료/예방 활성은 활성화된 형태의 글리코겐 포스포릴라제(GPa)의 활성에 대한 본 발명의 화합물의 영향을 하기 두 방법 중 하나에 의해 평가함으로써 간접적으로 결정할 수 있다. 글리코겐 포스포릴라제 a의 활성은 글리코겐으로부터의 글루코스-1-포스페이트의 생성을 모니터링함으로써 순방향으로 측정하거나, 또는 역반응을 따라 무기 포스페이트의 방출에 의해 글리코즈-1-포스페이트로부터의 글리코겐 합성을 측정한다. 모든 반응은 96개 웰(well)의 마이크로타이터(microtiter) 플레이트에서 3조씩 수행하고, 반응 생성물의 형성으로 인한 흡광도의 변화는 타이터테크 마이크로플레이트 스태커(Titertech Microplate Stacker, 미국 앨라바마주 헌츠빌 소재의 ICN 바이오메티칼 캄파니(ICN Biomedical Co.))가 연결된 MCC/340 MKII 엘리자 리더(Elisa Reader)(핀란드 소재의 랩 시스템즈(Lab Systems))로 하기 명시한 파장에서 측정한다.

순방향으로 GPa 효소 활성을 측정하기 위하여, 글리코겐으로부터의 글루코스-1-포스페이트의 생성을 다음과 같이 변형된 페스체(Pesce) 등의 문헌[Pesce, M. A. Bodourian, S. H., Harris, R. C. 및 Nicholson, J. F., Clinical Chemistry(1977), 23, 1711-1717]의 일반적인 방법에 결부시킨 다효소에 의해 모니터링한다. GPa 1 내지 100㎍, 10유닛의 포스포글루코뮤테이즈 및 15유닛의 글루코스-6-포스페이트 탈수소화효소(미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 베링거 만하임 바이오케미칼즈(Boehringer Mannheim Biochemicals))를 완충액 A(이후 기술됨)에 1㎖로 희석한다. 완충액 A는 pH가 7.2이고, 50mM HEPES, 100mM KCl, 2.5mM 에틸렌글리콜테트라아세트산(EGTA), 2.5mM $MgCl_2$, 3.5mM KH_2PO_4 및 0.5mM 디티오트레이톨을 함유한다. 이 모액 20㎕를 0.47mg/㎖의 글리코겐, 9.4mM 글루코스, 0.63mM의 산화 형태의 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트(NADP+)를 함유하는 80㎕의 완충액 A에 첨가한다. 효소를 첨가하기 전에 시험할 화합물을 14% 디메틸설폭사이드(DMSO) 내 용액 5㎕로서 첨가한다. 저해제의 부재하에 GPa 효소 활성의 기본 비율은 5㎕의 14% DMSO를 첨가하여 결정하고, GPa 효소 활성의 완전-억제된 비율은 50mM의 양성 대조 시험 물질(카페인)을 20㎕ 첨가하여 얻는다. 반응은 산화 NADP+의 환원 NADPH로의 전환을 340nm에서 측정함으로써 실온에서 관찰한다.

역방향으로 GPa 효소 활성을 측정하기 위하여, 글리코겐 및 무기 포스페이트로의 글루코스-1-포스페이트의 전환은 다음과 같이 변형된 엥거스(Engers) 등의 문헌[Engers, H. D., Shechosky, S. 및 Madsen, N. B., Can. J. Biochem.(1970), 48, 746-754]에 기술된 일반적인 방법에 의해 측정한다: 1 내지 100㎕의 GPa를 완충액 B(이후 기술됨)에 1㎖로 희석한다. 완충액 B는 pH가 7.2이고, 50mM HEPES, 100mM KCl, 2.5mM EGTA, 2.5mM $MgCl_2$ 및 0.5mM 디티오트레이톨을 함유한다. 이 모액 20㎕를 1.25mM/㎖ 글리코겐, 9.4mM 글루코스 및 0.63mM 글루코스-1-포스페이트를 갖는 80㎕의 완충액 B에 첨가한다. 효소를 첨가하기 전에 시험할 화합물을 14% DMSO내 용액으로서 5㎕ 첨가한다. 저해제의 부재하에 GPa 효소 활성의 기본 비율은 5㎕의 14% DMSO를 첨가하여 결정하고, GPa 효소 활성의 완전-억제된 비율은 50mM의 카페인을 20㎕ 첨가하여 얻는다. 이 혼합물을 1시간동안 실온에서 배양하고, 글루코스 -1-포스페이트로부터 방출된 무기 포스페이트는 다음과 같이 변형된 란제타(Lanzetta) 등의 문헌[Lanzetta, P. A., Alvarez, L. J., Reinach, P S. 및 Candia. O. A., Anal. Biochem.(1979), 100, 95-97]의 일반적인 방법에 의해 측정한다. 10mg/㎖ 암모늄 몰리브데이트 150㎕, 1N HCl내 0.38mg/㎖ 말라키트 그린을 100㎕의 효소 혼합물에 첨가한다. 실온에서 20분 배양한 후, 620nm에서 흡광도를 측정한다.

여러 농도의 시험 화합물에 대하여 상기 역가검정을 수행한 결과, 시험 화합물에 의한 GPa 효소 활성의 생체외 억제에 대한 IC_{50} 값(50% 억제하는데 필요한 시험 화합물의 농도)을 결정할 수 있다.

인간 간 및 인간 근육 글리코겐 포스포릴라제 a 동위형에 대한 억제 효과를 하기 표 1에 나타낸다.

[표 1]

화합물 이름	HLGPa IC_{50} (nM)	HMGPa IC_{50} (nM)
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-((R)-하이드록시-디메틸카바모일-메틸)-2-페닐-에틸]-아미드	108	155
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-((R)-하이드록시-(메톡시-메틸-카바모일)-메틸)-2-페닐-에틸]-아미드	51	110
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-3-((3-하이드록시아제티딘-1-일)-(2R)-하이드록시-3-옥소프로필]-아미드	236	706
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-((R)-하이드록시-[메틸-(2-하이드록시에틸)-카바모일]-메틸)-2-페닐-에틸]-아미드	152	20
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-((3S)-하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필]-아미드	54	96
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필]-아미드	73	90
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-3-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-하이드록시-3-옥소프로필]-아미드	59	385
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드	45	85
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디하이드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드	30	97
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-(4-플루오로벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드	142	83
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드	307	433
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드	65	121
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드	65	84
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드	137	71

* 데이터는 역순 역가검정에 의해 결정한 HLGPa 및 HMGPa 효소 활성(IC_{50})에 대한 것임

심근경색의 감소로 나타나는 심장보호는 심근 허혈성 사전조정의 생체외 모델로서 단리된, 역행하여 관류시킨 래비트(rabbit) 심장에 아데노신 수용체 작동약을 사용하여 약리적으로 유도할 수 있다(리우(Liu) 등의 문헌[Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994] 참조). 하기 기술된 생체외 시험은 시험 화합물(즉, 본원에 청구된 화합물)이 약리학적으로 심장보호를 유도할 수 있음을 나타낸다. 즉, 래비트의 단리된 심장에 투여될 때 심근경색 규모를 줄인다. 시험 화합물의 효과를 래비트의 단리된 심장에서 약리적으로 심장보호를 유도하는 것으로 나타난 허혈성 사전조정 및 A1/A3 아데노신 작동약인 APNEA(N^6-[2-(4-아미노페닐)에틸]아데노신)와 비교한다(리우 등의 문헌[Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994] 참조). 정확한 방법은 하기에 기술한다.

이들 실험에 사용된 프로토콜은 리우 등의 문헌[Cardiovasc. Res., 28:1057-1061, 1994]에 기술된 것에 매우 근접한다. 수컷 뉴질랜드 화이트 래비트(3 내지 4kg)를 나트륨 펜토바비탈(30mg//kg, 정맥내 주사)로 마취시킨다. 깊게 마취된 후(눈깜박임 반응의 부재로 확인함), 동물에게 관을 삽입하고, 상압 환기장치를 사용하여 100% O_2로 환기시킨다. 좌측 개흉술을 수행하고, 심장을 노출시키고, 심첨을 향해 약 2/3의 거리에 있는 전하행 좌관상동맥의 분지 주위에 스네어(2-0 실크)를 느슨하게 위치시킨다. 심장을 흉부로부터 제거하여, 신속하게(30초 미만) 랑겐도르프(Langendorff) 장치에 올려 놓는다. 심장을 대동맥을 통해 비순환 방식으로 80mmHg의 일정 압력, 37℃에서 변형 크렙스(Krebs) 용액(NaCl 118.5mM, KCl 4.7mM, $MgSO_4$ 1.2mM, KH_2PO_4 1.2mM, $NaHCO_3$ 24.8mM, $CaCl_2$ 2.5mM 및 글루코스 10mM)으로 역행 관류시킨다. 재관류물의 pH는 95% O_2/5% CO_2를 폭기시켜 pH를 7.4 내지 7.5로 유지시킨다. 심장 온도는 생리용액을 위한 가열 저장소 및 재관류 관 및 단리된 심장 주위의 물 쟈켓을 사용하여 엄격하게 제어한다. 박동 및 좌심실 압력은 좌심실에 삽입되고 스테인레스강 관에 의해 압력 변환기에 연결된 라텍스 풍선에 의해 측정한다. 심실내 기구를 부풀려 수축기 압력에 80 내지 100mmHg로 되게 하고, 확장기 압력이 mmHg 이하로 되게 한다. 재관류물의 유속은 전 실험 기간을 통하여 정기적으로 측정한다.

심장을 30분동안 평형시키는데, 그 시간동안 심장은 상기 묘사한 변수내에서 안정한 좌심실 압력을 나타낼 것이다. 박동이 30분동안의 국소 허혈 이전의 임의의 시점에서 180bpm 미만으로 떨어진다면, 심장은 나머지 실험동안 약 200bpm으로 뛴다. 허혈성 사전조정은 심장 관류(구형 허혈)를 5분동안 중지시킨 다음 10분동안 재관류시킴으로써 유도된다. 그 다음, 스네어를 관상 동맥 분지 주위에 조임으로써 30분간의 국소 허혈이 일어난다. 30분간의 국소 허혈 후, 스네어를 풀고, 심장을 추가의 120분동안 재관류시킨다.

약리적 심장보호는 예정된 농도의 시험 화합물을 30분의 국소 허혈 이전에 30분에서 시작하여 120분의 재관류 시기가 끝날 때까지 계속 주입함으로써 유도한다. 시험 화합물을 받은 심장은 허혈성 사전조정을 겪지 않는다. 기준 화합물 APNEA(500nM)를 심장을 통하여 5분동안 관류시켜, 30분동안의 국소 허혈 이전 10분에 끝난다.

120분간의 재관류 시기가 끝나면, 관상 동맥 스네어를 조이고, 형광성 황산 아연 카드뮴 입자(1 내지 10 μM)의 0.5% 현탁액을 심장을 통하여 관류시키면, 경색이 발병될 위험이 있는 면적(위험 면적)을 제외한 모든 심근이 염색된다. 심장을 랑겐도르프 장치로부터 수거하고, 압지로 건조시키고, 칭량하고, 알루미

늄 호일로 싸고, -20℃에서 밤새 보관한다. 다음날, 심장을 심첨으로부터 관상 동맥 스네어 바로 위까지 2㎜의 횡방향 단편으로 자른다. 이 조각들은 37℃에서 20분동안 인산염-완충된 식염수 내 1% 트리페닐 테트라졸리움 클로라이드(TTC)로 염색시킨다. TTC가 산 조직(NAD-의존성 탈수소화효소를 함유함)과 반응하기 때문에, 이 염색으로써 산 조직(붉게 염색됨)과 죽은 조직(염색되지 않은 경색된 조직)을 구별한다. 사전보정한 상 분석기를 사용하여 각각의 좌심실 조각에 대하여 경색 면적(염색되지 않음) 및 위험 면적(형광성 입자가 없음)을 계산한다. 심장간의 위험 면적의 차이에 대하여 허혈성 손상을 규정화하기 위하여, 데이터를 경색 면적 대 위험 면적의 비(%IA/AAR)로서 표현한다.

[실시예 1]

수컷 뉴질랜드 화이트 래비트(3 내지 4kg)(대조군, n=16; 사전조정 군, n=7; APNEA-처리 군, n=9; 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드, 5μM에서 n=6)를 나트륨 펜토바비탈(30mg/kg, 정맥내 주사)로 마취시켰다. 깊게 마취된 후(눈깜박임 반응의 부재로 확인함), 동물에게 관을 삽입하고, 상압 환기장치를 사용하여 100% O_2로 환기시켰다. 좌측 개흉술을 수행하고, 심장을 노출시키고, 심첨을 향해 약 2/3의 거리에 있는 전하행좌 관상동맥의 분지 주위에 스네어(2-0 실크)을 느슨하게 위치시켰다. 심장을 흉부로 부터 제거하여, 신속하게(30초 미만) 랑겐도르프 장치에 올려 놓았다. 심장을 대동맥을 통해 비순환 방식으로 80mgHg의 일정 압력, 37℃에서 변형 크렙스 용액(NaCl 118.5mM, KCl 4.7mM, $MgSO_4$ 1.2mM, KH_2PO_4 1.2mM, $NaHCO_3$ 24.8mM, $CaCl_2$ 2.5mM 및 글루코스 10mM)(이후 크렙스 용액으로 지칭함)으로 역행 관류시켰다. 재관류물의 pH는 95% O_2/5% CO_2를 폭기시켜 pH를 7.4 내지 7.5로 유지시켰다. 심장 온도는 생리용액을 위한 가열 저장소 및 재관류 관 및 단리된 심장 주위의 물 쟈켓을 사용하여 엄격하게 제어하였다. 박동 및 좌심실 압력은 좌심실에 삽입되고 스테인레스강 관에 의해 압력 변환기에 연결된 라텍스 풍선에 의해 측정하였다. 심실내 기구를 부풀려 수축기 압력이 80 내지 100mgHg로 되게 하고, 확장기 압력이 10mgHg 이하로 되게 하였다. 재관류물의 유속은 전 실험 기간을 통하여 정기적으로 측정한다. 추가의 조작전에 심장을 30분동안 평형화시키는데, 그 동안 심장은 상기 묘사한 바와 같이 안정한 좌심실 압력을 나타내었다.

사정조정한 심장을 5분간 구형 허혈시키고(대동맥 선을 교차-클램핑하여 달성함), 10분간 재관류시키고, 30분간 국소 허혈시키고(관상 동맥 분지 주위에 스테어를 조임으로써 일으킴), 120분간 재관류시켰다(관상 동맥 스테어를 풀음으로써 달성함).

A1/A3 작동약 APNEA로 처리한 심장에, 약제(500nM, 크렙스 용액내)를 대동맥을 통하여 5분간 심장으로 관류시킨 후, 약제-비함유 크렙스 용액을 10분간 관류시켰다. 그 다음, 전술한 바와 같이, 심장을 30분간 허혈시키고, 120분간 재관류시켰다.

시험 화합물인 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드(크렙스 용액+DMSO 내 5μM, 1:1000)로 처리한 심장에, 약제를 대동맥을 통하여 심장으로 30분간의 국소 허혈전 30분에서 시작하여 허혈 및 재관류 시기 전체를 통하여 계속 관류시켰다(총 관류 시간:3시간).

대조용 심장을 30분간 국소 허혈 및 120분간 재관류시키고, 다른 처리는 하지 않았다.

120분간의 재관류 시기가 끝나면, 관상 동맥 스네어를 조이고, 형광성 황산 아연 카드뮴 입자(1 내지 10μM)의 크렙스 용액중 0.5% 현탄액을 심장을 통하여 관류시켰다. 심장을 랑겐도르프 장치로부터 수거하고, 압지로 건조시키고, 칭량하고, 알루미늄 호일로 싸고, -20℃에서 밤새 보관한다. 다음날, 심장을 심첨으로부터 관상 동맥 스네어 바로 위까지 5개 내지 7개의 2㎜의 횡방향 단편으로 자른다. 이 조각들은 37℃에서 20분동안 인산염-완충된 식염수 내지 1% 트리페닐 테트라졸리움 클로라이드(TTC)로 염색시킨다. 사전보정한 상 분석기를 사용하여 각각의 좌심실 조각에 대하여 경색 면적(염색되지 않음) 및 위험 면적(형광성 입자가 없음)을 계산한다. 심장간의 위험 면적의 차이에 대하여 허혈성 손상을 규정화하기 위하여, 데이터를 경색 면적 대 위험 면적의 비(%IA/AAR)로서 표현한다.

상기 생체외 시험으로부터의 결과는 하기 표 2에 상세히 나타내었다. 결과는 대조군에 대하여 시험 화합물에 의해 유도된 유의적인 심장보호를 나타낸다.

[표 2]

처리	n	경색 면적/위험 면적	표준 오차
대조군	16	63.9	4.7
사정조정 군	7	18.8	4.1
APNEA(500nM)	9	19.0	3.6
5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드(5μM)	6	31.4	6.8

따라서 본 발명의 글리코겐 포스포릴라제 저해제 화합물은 허혈(예컨대, 동맥 색전)의 결과로서 허혈증/재관류 손상에 약할 수도 있는 조직에 직접 가해진 손상(예컨대, 뇌, 폐, 신장, 간, 장, 골격근, 췌장, 비장, 혈관 또는 망막 조직)을 감소 또는 최소화하는데 유용하다. 따라서, 활성 화합물은 말초 근육 허혈의 위험이 있는 환자(예컨대, 말초 혈관 질환이 있는 환자)의 조직 허혈(예컨대, 골격근 허혈)을 약하게 하거나 일으키는 것을 방지하기 위하여(즉, 장래적으로 또는 예방적으로) 유용하게 사용된다.

본 발명의 글리코겐 포스포릴라제 저해제 화합물은 글리코겐 포스포릴라제의 억제 이외에 당뇨병에 영향

받기 쉬운 허혈성 손상의 예방의 결과로서, 혈장중 글루코스 양이 감소하기 때문에, 특히 당뇨병 환자의 치료에 매우 적합하다. 본 발명의 화합물은 또한 허혈증을 실제로 앓고 있거나 허혈증의 위험이 있다고 생각되는 비당뇨병 환자(예컨대, 수술을 받는 환자 또는 말초 혈관 질환을 앓는 환자)에 예방적으로 사용하기에 매우 적합하다.

본 발명의 화합물은 글리코겐 포스포릴라제 저해제를 목적하는 조직으로 전달하는 임의의 방법에 의해 투여할 수 있다. 이들 방법으로는 국소 경로, 경구 경로, 비경구 경로, 십이지장내 경로 등이 있다.

따라서, 예를 들어, 한 투여 방식으로, 본 발명의 글리코겐 포스포릴라제 저해제는 허혈(예컨대, 위 허혈)의 위험이 있는 일반적인 마취를 필요로 하는 주 수술 바로 직전에(예컨대, 수술 24시간 이내에) 투여할 수도 있다. 또 다른 예시적인 방법에서, 화합물은 이식 조직에 허혈의 위험이 있는 이식 수술에 이어(예컨대, 수술 후 24시간 이내에) 투여할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 또한 만성적으로 매일 투여할 수도 있다. 어느 경우에나, 투여되는 화합물의 양과 투여시기는 물론 처리할 환자, 병의 위중도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 따를 것이다. 따라서, 환자마다 다르기 때문에, 하기에 주어진 투여량은 지침이고, 의사는 약제의 양을 적정하여 주치의가 환자에게 적당하다고 생각하는 효과를 얻을 수 있다. 목적하는 글리코겐 포스포릴라제 저해제 활성의 정도를 고려함에 있어, 의사는 목표로 하는 조직, 질환/상태의 위중도 및 환자의 연령과 같은 다양한 요인 사이에 균형을 이루어야 한다.

본 발명의 활성에 효과적인 본 발명의 글리코겐 포스포릴라제 저해제의 양을 사용한다. 전형적으로, 본 발명의 글리코겐 포스포릴라제 저해제에 효과적인 투여량은 약 0.005 내지 50㎎/kg/일, 바람직하게는 0.01 내지 25㎎/kg/일, 가장 바람직하게는 0.1 내지 15㎎/kg/일이다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 경구적으로 투여되지만, 예를 들어 현재의 목표에 경구 투여가 부적당한 경우 또는 환자가 약제를 소화할 수 없는 경우(예를 들어 연령 또는 수술 상태로 인해), 비경구 투여(예컨대, 정맥내, 근육내, 피하 또는 척수내)를 사용할 수도 있다. 눈과 같은 특정한 조직의 경우, 국소 투여가 또한 적합할 수도 있다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 희석제와 함께 1종 이상의 글리코겐 포스포릴라제 저해제를 포함하는 약학 조성물 형태로 투여한다. 따라서, 화합물은 임의의 통상의 경구, 비경구 또는 경피 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 투여할 수 있다.

경구 투여의 경우, 약학 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환제, 캡슐, 분말 등의 형태를 취할 수 있다. 다양한 부형제(예: 나트륨 시트레이트, 칼슘 카보네이트 및 칼슘 포스페이트)를, 다양한 붕해제(예: 전분, 바람직하게는 감자 또는 타피오카 전분) 및 특정 착체 실리케이트 및 결합제(예: 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈, 젤라틴 및 아라비아 고무)와 함께 함유하는 정제를 사용한다. 이외에, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제가 종종 정제 목적에 매우 유용하다. 유사한 형태의 고체 조성물도 또한 연질 및 경질 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용되고, 이와 관련하여 바람직한 물질로는 락토즈 또는 유당 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 경구 투여에 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 바람직한 경우, 본 발명의 화합물을 다양한 가당제, 향료, 착색제, 유화제 및/또는 현탁제 및 희석제(예: 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합물)와 혼합시킬 수 있다.

비경구 투여의 목적으로, 호마유 또는 낙화생유 내 용액 또는 수성 프로필렌 글리콜 내 용액 및 상응하는 수용성 염의 멸균 수용액을 사용할 수 있다. 이러한 수용액은 필요하다면 적당히 완충시킬 수도 있고, 액체 희석제는 먼저 충분한 식염수 또는 글루코스로 등장성을 만든다. 이러한 수용액은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 주사 목적에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용된 멸균 수성 매질은 모든 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 표준 기법에 의해 용이하게 구할 수 있다.

경피 또는 두 개내(예컨대, 국소) 조성물은 당해 분야의 숙련자라면 쉽게 제조할 수도 있다.

특정량의 활성 성분으로 다양한 약학 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 또는 당해 분야의 숙련자라면 상기 개시내용을 참조하여 분명히 알 것이다. 이러한 조성물을 제조하는 방법은 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pubilshing Company, Easter, Pa., 15th Edition(1975)]을 참조한다.

본 발명에 따른 약학 조성물은 본 발명의 화합물을 0.01% 내지 95%, 바람직하게는 1% 내지 7% 함유할 것이다. 투여할 조성물 및 제제는 치료할 환자의 징후를 치료하기에(즉, 심장을 제외한 조직의 허혈성 손상을 보호하기에) 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

본 발명은 본원에 기술한 특정 실시양태에 한정되지 않지만, 하기의 특허청구범위에 의해 한정된 신규한 개념의 요지 및 범주를 벗어나지 않고 다양하게 변화 및 변형시킬 수도 있음을 알아야 한다.

[발명의 효과]

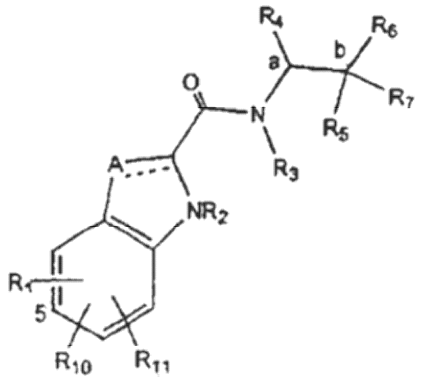
본 발명에 따라 허혈 및/또는 저산소증으로부터 초래된 심장을 제외한 조직의 조직 손상의 예방처치가 필요한 환자에게 효과량의 글리코겐 포스포릴라제 저해제를 투여함을 포함하는, 상기 조직 손상을 예방하는 방법이 제공된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

허혈에 의해 유발된 조직 손상을 감소시키기에 효과적인 양의 하기 화학식(1)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 화학식(1) 화합물의 글리코겐 포스포릴라제 저해 작용으로 인해 뇌, 간, 신장, 폐, 장(gut), 골격근, 비장, 췌장, 신경, 척수, 망막조직 또는 혈관 조직에서의 허혈 또는 저산소증으로부터 초래되는 손상을 감소시키기 위한 조성물.

[화학식 1]



상기식에서,

점선(---)은 결합을 나타내고;

R_1이 5-H, 5-할로, 5-메틸 또는 5-시아노이고;

R_{10} 또는 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A가 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 수소, 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 H 또는 할로로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환된다)이고;

R_5가 하이드록시이고;

R_6가 $C(O)NR_8R_9$ 또는 $C(O)R_{12}$이고;

R_7가 H이고;

R_8이 (C_1-C_3)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_3)알콕시이고;

R_9이 H, (C_1-C_3)알킬, 하이드록시, 또는 (C_1-C_3)알콕시이고;

R_{12}가 모폴리노, 4-(C_1-C_4)알킬피페라진-1-일, 3-치환된 아제티딘-1-일, 3- 및/또는 4-, 일치환 또는 이치환된 피롤리딘-1-일, 4-및/또는 5-, 일치환 또는 이치환된 이속사졸리딘-2-일, 4- 및/또는 5-, 일치환 또는 이치환된 1,2-옥사지난-2-일, 1-치환된 티아졸리딘-3-일, 4-치환된 피페리딘-1-일(여기서, 상기 치환체는 각각 독립적으로 H, 할로, 하이드록시, 아미노, 모노-N 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노, 옥소, 하이드록시이미노 또는 알콕시이다)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 인간에게 투여하기 위한 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조직이 뇌 조직인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조직이 간 조직인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조직이 신장 조직인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조직이 폐 조직인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조직이 장 조직(gut tissue)인 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조직이 골격근 조직인 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조직이 비장 조직인 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조직이 췌장 조직인 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조직이 망막 조직인 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화학식(1)의 화합물을 약 0.1mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일로 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화학식(1)의 화합물을 예방용으로 투여하는 약학 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 화학식(1)의 화합물을 장기(chronically)적으로 투여하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화학식(1)의 화합물이 하기 화합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 약학 조성물:

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-((R)-하이드록시-디메틸카바모일메틸)-2-페닐-에틸]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-[(R)-하이드록시-(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-2-페닐-에틸]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-3-((3-하이드록시 아제티딘-1-일)-(2R)-하이드록시-3-옥소프로필]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-((R)-하이드록시-[메틸-(2-하이드록시에틸)-카바모일]-메틸)-2-페닐-에틸]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-((3S)-하이드록시-피롤리딘-1-일-옥소프로필]-아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥소프로필]-아미드; 및

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-3-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-(2R)-하이드록시-3-옥소프로필]-아미드.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 화학식(1)의 화합물을 약 0.1mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일로 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 조직이 골격근 또는 망막 조직인 약학 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 인간의 당뇨병 환자에게 투여되는 약학 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 조직이 혈관인 약학 조성물.

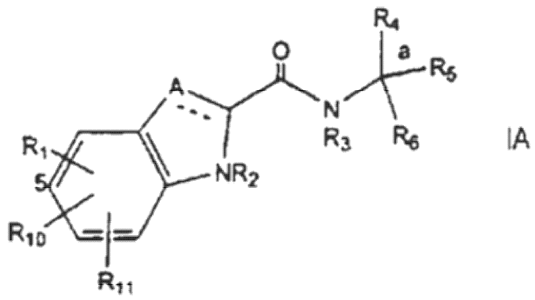
청구항 20

제1항에 있어서, 상기 조직이 척수 또는 신경인 약학 조성물.

청구항 21

허혈에 의해 유발된 조직손상을 감소시키기에 효과적인 양의 하기 화학식(1a)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 화학식(1a) 화합물의 글리코겐 포스포릴라제 저해 작용으로 인해 뇌, 간, 신장, 폐, 장(gut), 골격근, 비장, 췌장, 신경, 척수, 망막조직 또는 혈관 조직에서의 허혈 또는 저산소증으로부터 초래되는 손상을 감소시키기 위한 조성물.

[화학식 1a]



IA

상기식에서,

점선(---)은 결합을 나타내고;

R_1이 5-H, 5-할로, 5-메틸 또는 5-시아노이고;

R_{10} 또는 R_{11}이 각각 독립적으로 H 또는 할로이고;

A가 -C(H)=이고;

R_2 및 R_3가 H이고;

R_4가 수소, 페닐(C_1-C_2)알킬(여기서, 상기 페닐 그룹은 H 또는 할로로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 독립적으로 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 일치환 또는 이치환된다)이고;

R_5가 H이고;

R_6가 C(O)NR_8R_9 또는 C(O)R_{12}이고;

R_8이 (C_1-C_3)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_3)알콕시이고;

R_9이 H, (C_1-C_3)알킬, 하이드록시, 또는 (C_1-C_3)알콕시이고;

R_{12}가 모폴리노, 4-(C_1-C_4)알킬피페라진-1-일, 3-치환된 아제티딘-1-일, 3- 및/또는 4-, 일치환 또는 이치환된 피롤리딘-1-일, 4-및/또는 5-, 일치환 또는 이치환된 이속사졸리딘-2-일, 4- 및/또는 5-, 일치환 또는 이치환된 1,2-옥사지난-2-일, 1-치환된 티아졸리딘-3-일, 4-치환된 피페리딘-1-일(여기서, 상기 치환체는 각각 독립적으로 H, 할로, 하이드록시, 아미노, 모노-N 또는 디-N,N-(C_1-C_6)알킬아미노, 옥소, 하이드록시이미노 또는 알콕시이다)이다.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 화학식(1a)의 화합물을 약 0.1mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일로 포함하는 약학 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 화학식(1a)의 화합물을 예방용으로 투여하는 약학 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 화학식(1a)의 화합물을 장기적으로 투여하는 약학 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 화학식(1a)의 화합물이 하기 화합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 약학 조성물.

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-2-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디하이드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드;

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드; 및

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 화학식(1a)의 화합물을 약 0.1mg/kg/일 내지 약 50mg/kg/일로 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 인간의 당뇨병 환자에게 투여되는 약학 조성물.