



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월07일

(11) 등록번호 10-1391905

(24) 등록일자 2014년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/192 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7028872

(22) 출원일자(국제) 2007년06월08일

심사청구일자 2012년04월10일

(85) 번역문제출일자 2008년11월26일

(65) 공개번호 10-2009-0018795

(43) 공개일자 2009년02월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/070691

(87) 국제공개번호 WO 2007/146768

국제공개일자 2007년12월21일

(30) 우선권주장

60/804,336 2006년06월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02004073611 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

웰스테트 테리퓨텍스 코포레이션

미합중국 메릴랜드 20878, 캐더스버그, 클로퍼 로드 930

(72) 발명자

사르마 살리니

미합중국, 메릴랜드 20877, 게이터스버그, 브리스톨 다운스 드라이브 211

폰 보르스텔 레이드 더블유.

미합중국, 메릴랜드 20854, 포토맥, 폭스 런 로드 8310

(74) 대리인

특허법인세신

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 물질대사 장애의 치료용 화합물

(57) 요 약

3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)-페닐아세트산, 4-(2,6-디메틸벤질옥시)-페닐아세트산, 및 이들의 제약학적으로 수용할 수 있는 염은 인슐린 저항 증후군, 당뇨병, 다낭 난소 증후군, 고지혈증, 지방간 질환, 악액질, 비만, 아테롬성동맥경화증 및 동맥경화증 등의 다양한 물질대사 장애를 치료하는데 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1

인슐린 저항 증후군, 당뇨병 및 고지혈증으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물로서, 경구투여용으로 적합하고, 제약학적으로 수용할 수 있는 담체 및 1 밀리그램 내지 400 밀리그램의 생물학적 활성체를 포함하고, 상기 생물학적 활성체는,

3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세트산; 및

그의 제약학적으로 수용할 수 있는 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 경구투여 형태인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 3

3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세트산, 또는 그의 제약학적으로 수용할 수 있는 염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 물질대사 장애의 치료용 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 당뇨병은 질환(morbidity) 및 사망(mortality)의 주요원인이다. 만성적으로 증가된 혈당은 소모성 합병증: 예를 들면 투석 또는 신장이식을 종종 필요로 하는 신증; 말초 신경장애; 실명에 이르게 하는 망막증; 절단에 이르게

하는 다리 및 발의 쾌양; 종종 간경변으로 진전되는 지방간 질환; 및 관상동맥 질환 및 심근경색에 대한 취약성에 이르게 된다.

[0003] 당뇨병에는 두 가지 주요 형태가 있다. 타입 I, 또는 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM)은 췌장 링게르ハン스 섬에서 인슐린-생산 베타 세포의 자가면역 파괴에 기인한다. 이러한 질환의 발병은 보통 유년기 또는 사춘기 시절에 발병한다. 치료는 인슐린의 투여량을 조절하기 위해 혈당값을 자주 측정하면서 하루에 여러 번 인슐린의 투여로 주로 이루어지는데, 그 이유는 과량의 인슐린이 고혈압을 일으키고, 그 결과 뇌 및 다른 기능의 장애를 일으킬 수 있기 때문이다.

[0004] 타입 II, 또는 비인슐린-의존성 당뇨병(NIDDM)은 전형적으로 성인에서 발병한다. NIDDM은 지방이 많은 조직, 근육, 및 간 등과 같은 당-이용 조직의 인슐린의 작용에 대한 저항과 관련이 있다. 처음에 췌장 링게르ハン스섬 베타 세포들은 과도한 인슐린을 분비함으로써 보상된다. 그 결과 링게르ハン스섬 손상은 대상부전(심장의) 및 만성 고혈압을 초래한다. 반대로, 알맞은 링게르ハン스섬 부족은 말초 인슐린 저항으로 진행되거나 또는 말초 인슐린 저항과 동시에 일어난다. 1)고혈압의 위험을 수반하면서 직접 인슐린 방출을 자극하는 인슐린 방출제; 2)매 식사전에 섭취해야하고, 당-유발된 인슐린 분비를 가능하게 하는 내복용 인슐린 방출제; 3)간장의 글루코스 신합성(역설적으로 당뇨병에서 상승되는)을 감소시키는 메트포민을 포함하는 비구아니드; 4)인슐린에 대한 말초 민감성을 증가시키나, 체중 증가, 부종, 및 우발적인 간 독성과 같은 부작용을 갖는 예를들면 로지글리타존 및 피오글리타존 등의 티아졸리딘디온 유도체인 인슐린 민감제; 5)링게르ハン스섬이 만성 과다 자극으로 손상되었을 때 NIDDM의 나중 단계에서 가끔 필요한 인슐린 주입 등의 NIDDM의 치료를 위해 유용한 몇개 부류의 약제들이 있다.

[0005] 또한, 인슐린 저항은 현저한 고혈압 없이 발생할 수 있고, 일반적으로 아테롬성동맥경화증, 비만, 고지혈증, 및 본질적으로 고혈압과 관련이 있다. 이러한 무리의 비정상성들이 "물질대사 증후군" 또는 "인슐린 저항 증후군"을 구성한다. 또한 인슐린 저항은 만성 염증(NASH; "비알코올성 지방간염"), 섬유증, 및 간경변으로 진전될 수 있는 지방간과 관련이 있다. 누적 통계학적으로, 당뇨병을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아닌 인슐린 저항 증후군은 40세 이상의 사람들의 질병 및 사망의 주요원인들 중의 상당 부분을 차지하고 있다.

[0006] 이러한 의약의 존재에도 불구하고, 당뇨병은 주요하고 점점 증가하는 공중보건문제로 남아 있다. 당뇨병의 말기인 합병증은 국가 의료재원의 많은 부분을 소비한다. 현존하는 의약보다 부작용이 더 작거나 또는 더 가벼운, 인슐린 저항 및 링게르ハン스섬 손상의 주요 결함을 효과적으로 처리하는 새로운 경구용 활성 치료제가 필요하다.

[0007] 현재 지방간 질환을 위한 안전하고 효과적인 치료법은 없다. 따라서 이러한 치료제는 이러한 질환을 치료하는데 가치가 있을 것이다.

[0008] WO 제04/073611호(Wellstat Therapeutics Corp.)는 본 발명의 화합물을 총칭적으로 포함하는 화합물의 종류를 기술한다.

발명의 상세한 설명

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 다음에 제시한 바와 같은 생물학적 활성제를 제공한다. 본 발명은 인슐린 저항 증후군, 당뇨병, 악액질, 고지혈증, 지방간 질환, 비만, 아테롬성동맥경화증 또는 동맥경화증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 다음에 설명하는 생물학적 활성제의 용도를 제공한다. 본 발명은 인슐린 저항 증후군, 당뇨병, 악액질, 고지혈증, 지방간 질환, 비만, 아테롬성동맥경화증 또는 동맥경화증을 갖고있는 포유동물 대상에 다음에 설명하는 생물학적 활성제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료방법을 제공한다. 본 발명은 다음에 설명하는 생물학적 활성제 및 제약학적으로 수용할 수 있는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- [0011] 본 발명의 생물학적 활성체는 다음에 기술되는 생물학적 활성도 분석물 중에서 활성도를 보여주며, 인간의 당뇨병 및 인슐린 저항 증후군의 동물 모델들에 의해 입증된다. 또한 본 발명의 모든 생물학적 활성체는 이러한 분석물들의 하나 또는 그 이상에서 활성도를 가질 것으로 믿어진다. 따라서, 이러한 보조제는 당뇨병 및 인슐린 저항 증후군의 치료에 유용할 것이다.
- [0012] 발명의 상세한 설명
- [0013] 본 발명에서 사용한 번역용어 "포함하는"은 개방형 표현이다. 이 용어를 사용하는 청구범위는 이러한 청구범위에 인용된 구성요소에 추가하여 다른 구성요소들을 포함할 수 있다.
- [0014] 본 발명의 화합물
- [0015] 본 발명에 따른 생물학적 활성체는 다음을 포함하는 군으로부터 선택된다:
- [0016] 3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세트산;
- [0017] 4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세트산; 및
- [0018] 이들의 제약학적으로 수용할 수 있는 염.
- [0019] 일부 화합물들은 이들의 화학명 또는 다음에 제시한 2개의 문자코드로 언급한다. 화합물 DN 및 DO는 본 발명의 생물학적 활성체의 범위 내에 포함된다.
- | | | |
|--------|----|--------------------------------|
| [0020] | BI | 4-(3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐)-4-옥소부티르산 |
| [0021] | CF | 3-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세트산 |
| [0022] | DN | 3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세트산 |
| [0023] | DO | 4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세트산 |
- [0024] 본 발명의 생물학적 활성체의 바람직한 구현에서, 제제는 실질적으로 순수한 형태(적어도 98%)이다.
- [0025] 본 발명의 생물학적 활성체는 WO 04/073611호에 기술된 것 및 다음의 예들에 기술된 것으로서 제조될 수 있다. WO 04/073611호의 내용이 참조에 의해 여기에 인용된다.
- [0026] 치료방법에 있어서의 용도
- [0027] 본 발명은 인슐린 저항성 증후군, 당뇨병(제 1형 당뇨병 또는 제 2형 당뇨병과 같은 1차성 본태성 당뇨병과 2차성 비본태성 당뇨병 모두) 및 다낭성 난소 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환을 가진 포유동물 대상에 대하여 전술한 생물학적 활성체를 상기 질환 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 포유동물 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 따르면, 당뇨병과 관련이 있는 각각의 증상인, 아테롬성 동맥경화증, 비만, 고혈압, 고지혈증, 지방간 질환, 신증, 신경장애, 망막증, 발 궤양 및 백내장과 같은 당뇨병의 증상 또는 당뇨병의 증상으로 진전되는 기회를 감소시킬 수 있다. 또한 본 발명은 본 명세서에 기재된 생물학적인 활성체의 함량을 질환 치료에 유효한 양으로 대상에 투여하는 것을 포함하는 고지혈증 치료방법을 제공한다. 화합물은 고지혈성 동물에서 혈청 내의 트리글리세리드 및 유리 지방산을 감소시킨다. 또한 본 발명은 본 명세서에 기재된 생물학적인 활성체의 함량을 악액질 치료에 유효한 양으로 대상에 투여하는 것을 포함하는 악액질 치료방법을 제공한다. 또한 본 발명은 본 명세서에 기재된 생물학적인 활성체의 함량을 비만 치료에 유효한 양으로 대상에 투여하는 것을 포함하는 비만 치료방법을 제공한다. 또한 본 발명은 본 명세서에 기재된 생물학적인 활성체의 함량을 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증으로부터 선택된 질환의 치료에 유효한 양으로 대상에 투여하는 것을 포함하는 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증으로부터 선택된 질환의 치료방법을 제공한다. 본 발

명의 활성제는 포유동물 대상이 당뇨병 또는 인슐린 저항성 증후군을 갖고 있든 그렇지 않든, 고지혈증, 지방간 질환, 악액질, 비만, 아테롬성 동맥경화증 또는 동맥경화증을 치료하기에 효과적이다. 활성제는 전신 투여의 통상적인 경로에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는 활성제는 경구 투여된다. 따라서, 의약이 경구투여용으로 제형되는 것이 바람직하다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 투여의 다른 경로는 직장, 비경구, 주사(즉, 정맥내, 피하, 근육내 또는 복강내 주사), 또는 코(비강)를 포함한다.

[0028] 본 발명의 각각의 용도 및 치료방법의 추가 예시는 상기에서 기재된 생물학적 활성제의 구현예를 투여하는 것을 포함한다. 불필요한 중복을 피하기 위하여, 각각의 이러한 활성제 및 활성제군은 반복기재하지 않았으나, 이들은 반복된 것처럼 본 발명의 용도 및 치료방법의 상세한 설명에 삽입된다.

[0029] 본 발명의 화합물에 의해 처리되는 많은 질환 또는 장애들은 2개의 넓은 카테고리로 나누어진다: 인슐린 저항증후군 및 만성 고혈당증의 결과물. 당뇨병(영속적인 고혈당증) 자체가 없이 발생할 수 있는 에너지원 대사의 비정상조절, 특히 인슐린 저항은 고지혈증, 아테롬성동맥경화증, 비만, 필수적인 고혈압, 지방간 질환(NASH; 비알코올성 지방간증)을 포함하는 다양한 증후군, 및 특히 암 또는 전신적인 염증성 질환, 악액질의 환경에서 관련이 있다. 또한 악액질은 타입 I 당뇨병 또는 늦은 단계 타입 II 당뇨병의 환경에서 발생할 수 있다. 조직 에너지원 대사를 개선하여, 본 발명의 활성제는 인슐린 저항과 관련된 질환 및 증후군을 예방하거나 또는 개선하기 위해 유용하다. 인슐린 저항과 관련된 신호 및 증후군의 무리는 개별적인 환자에 공존할 수 있지만, 인슐린 저항에 의해 영향을 받는 많은 생리학적 시스템의 취약성에 개별적인 차이로 인해, 많은 경우 단지 하나의 증후군이 지배할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 인슐린 저항이 많은 질환상태에 주요 영향을 미치므로 이러한 세포 및 분자 결합을 처리하는 의약은 인슐린 저항에 기인하거나 또는 인슐린 저항에 의해 악화될 수 있는 어떤 기관시스템에 실질적인 어떤 증후군의 예방 또는 개선을 위해 유용하다.

[0030] 체장 섬에 의한 인슐린 저항 및 수반하는 불충분한 인슐린 생산이 충분히 심각할때, 타입 II 진성당뇨병(NIDDM)의 발병을 명백하게 하는 만성고혈당증이 발생한다. 상기 정의한 인슐린 저항과 관련된 대사 장애에 추가하여, 또한 고혈당증에 2차적인 질환 증후군이 NIDDM을 가진 환자에게서 발생한다. 이들은 신경장애, 말초 신경장애, 망막증, 미세혈관 질환, 팔다리의 궤양, 및 단백질의 비 효소학적 글리코실화의 결과물, 즉 콜라겐 및 다른 연결조직에 대한 손상을 포함한다. 고혈당증의 감쇠는 당뇨병으로 얻어진 이러한 질환의 발병의 속도 및 심도를 감소시킨다. 본 발명의 활성제 및 조성물은 당뇨병의 고혈당증을 감소시키는데 도움을 주기 때문에, 이들은 만성고혈당증의 합병증의 예방 및 개선을 위해 유용하다.

[0031] 인간 및 인간 이외의 포유동물 대상 모두는 본 발명의 치료방법에 따라 치료할 수 있다. 특정 대상에 대한 본 발명의 특정활성제의 최적 투여량은 숙련된 전문의에 의해 임상적으로 설정하여 결정할 수 있다. 인슐린 저항, 당뇨병, 고지혈증, 지방간 질환, 악액질 또는 비만과 관련된 질환의 치료를 위해 인간에 경구투여하는 경우에, 활성제는 일반적으로 1 내지 400 mg의 하루 투여량으로, 하루에 한번 또는 두번 투여한다. 생쥐에 경구투여하는 경우에, 활성제는 일반적으로 하루 투여량으로 체중 kg당 1 내지 300 mg을 투여한다. 본 발명의 활성제는 당뇨병 또는 인슐린 저항 증후군에 단일요법제로서, 또는 이러한 타입의 질환에 사용하는 하나 또는 그 이상의 약제, 즉 인슐린 방출제, 음식을 통한 인슐린 방출제, 비구아니드, 또는 인슐린 자체와 조합하여 사용된다. 이러한 추가 약제는 표준 임상 절차에 따라 투여된다. 이러한 경우에, 본 발명의 활성제는 기타 부류의 약제의 효율을 증가시켜 환자에게 만족한 치료결과를 제공하면서 투여되는 이러한 약제의 낮은 (그러므로 낮은 독성)투여량을 허락한다. 대표적인 화합물에 대해 인간에 투여되는 설정된 안전하고 그리고 효율적인 투여량은 다음과 같다: 메트포민(metformin) 500 내지 2550 mg/일; 글리버라이드(glyburide) 1.25 내지 20 mg/일; GLUCOVANCE(메트포민과 글리버라이드의 조합된제제) 1.25 내지 20 mg/일 글리버라이드 및 250 내지 2000 mg/일 메트포민; 아토르바스타틴(atorvastatin) 10 내지 80 mg/일; 로바스타틴(lovastatin) 10 내지 80 mg/일; 프라바스타틴 10 내지 40 mg/일; 및 심바스타틴(simvastatin) 5-80 mg/일; 크로피브레이트(clofibrate) 2000 mg/일; 젠피브로질(gemfibrozil) 1200 내지 2400 mg/일, 로지글리타존(rosiglitazone) 4 내지 8 mg/일; 피오글리타존 15 내지 45 mg/일; 아카르보스(acarbose) 75-300 mg/일; 레파글리니드(repaglinide) 0.5 내지 16 mg/일.

[0032] 타입 I 진성당뇨병: 타입 I 당뇨병을 가진 환자는 인슐린 투여의 시간 및 투여량을 적절히 조절하도록 혈당을

자주 측정하면서 하루에 인슐린을 한번 내지 여러번 자체 투여하여 이들의 질환을 자주 관리한다. 만성 고혈당증은 신증, 신경장애, 망막증, 발레양, 및 조기사망과 같은 합병증을 일으키고; 과다한 인슐린 투여로 인한 저혈당증은 지각 있는 인식장애 또는 인사불성을 유발할 수 있다. 타입 I 당뇨병을 가진 환자는 단일 또는 나누어진 투여량으로서 정제 또는 캡슐형태로 본발명의 활성제 1 내지 400 mg/일로 치료한다. 기대되는 효과는 만족할만한 범위로 혈당을 유지하기 위해 필요로 하는 인슐린의 투여량 및 빈도를 감소시키고, 그리고 저혈당증에 피소드의 발병률 및 심도를 감소시킬 것이다. 임상 결과는 혈당 및 글리코실화된 혜모글로빈의 측정(수개월의 기간에 걸쳐 통합된 혈당 조절의 타당성 지수)뿐만 아니라 대표적인 당뇨병의 합병증의 감소된 발병률 및 감소된 심도에 의해 관리한다. 본 발명의 생물학적 활성제는 섬 세포이식의 항 당뇨 효율 유지를 돋기 위하여 섬 세포이식과 함께 투여할 수 있다.

[0033] 타입 II 진성당뇨병: 타입 II 당뇨병(NIDDM)을 가진 전형적인 환자는 다이어트 및 운동 프로그램뿐만 아니라 메트포민, 글리버라이드, 레파그리나이드, 로지글리타존 또는 아카르보스와 같은 의약을 복용하여 이들의 당뇨병을 관리하고, 이들 모두는 몇몇 환자에 혈당 조절의 약간의 개량을 제공하나, 이들 중의 어느 방법도 부작용 또는 질환 진전으로 인한 궁극적인 치료 실패로부터 자유롭지 않다. 섬 손상은 환자 중의 다수에서 인슐린 주사를 필요로 하는 NIDDM을 가진 환자에게서 시간이 경과함으로서 발생한다. 본 발명의 활성제(항 당뇨 의약의 추가 부류의 부가 또는 부가 없이)로 일상적인 치료는 혈당 조절을 개선하고, 섬 손상의 속도를 감소시키고, 그리고 당뇨병의 대표적인 증후군의 발병률 및 심도를 감소시킬 것으로 기대된다. 추가로, 본 발명의 활성제는 증가된 혈청 트리글리세리드 및 지방산을 감소시키고, 그 결과 심장혈관 질환의 위험, 당뇨환자의 사망의 주요원인을 감소시킬 것이다. 당뇨병을 위한 모든 다른 치료제의 경우에서처럼, 투여량 최적화는 필요성, 임상 효과 및 부작용에 대한 예민함에 따라 개별 환자에 수행된다.

[0034] 고지혈증: 혈중에 증가된 트리글리세리드 및 유리 지방산은 모집단의 상당부분에 영향을 미치고, 아테롬성동맥 경화증 및 심근경색의 중요한 위험 인자이다. 본 발명의 활성제는 고지혈증 환자의 순환하는 트리글리세리드 및 유리 지방산을 감소시키기 위해 유용하다. 또한 많은 경우에 고지혈증 환자들은 증가된 혈중 콜레스테롤 값을 갖고, 또한 심장혈관 질환의 위험이 증가된다. HMG-CoA 환원제 억제제("statins")와 같은 콜레스테롤-저하 약제는 본 발명의 제제에 부가하여 고지혈증 환자에 투여할 수 있고, 임의로 동일한 제약 조성물에 혼합할 수 있다.

[0035] 지방간 질환: 모집단의 상당부분은 또한 비알코올성 지방간염(NASH)으로서 알려진 지방간 질환에 의해 영향을 받고 있고; NASH는 비만 및 당뇨와 관련이 있다. 간의 지방증, 간세포와 더불어 트리글리세리드의 소적의 존재는 간이 섬유증 및 간경변을 일으킬 수 있는 만성 염증(염증성 백혈구의 침투로서 생체검사 샘플에서 검출된)에 걸리기 쉽다. 지방간 질환은 명확한 진단이 많은 경우에 생체검사를 요구하지만, 일반적으로 간세포 손상의 지수로서 작용하는 트랜스아민나제 ALT 및 AST와 같은 간 특정 효소의 증가된 혈청 값의 관찰뿐만 아니라 간 근처의 피로 및 통증을 포함하는 증후군의 존재에 의해 검출된다. 기대되는 이익은 섬유증 및 간경변으로 진행되는 NASH의 진전의 감소, 정지 또는 반전을 초래하는 간염증 및 지방함량의 감소이다.

[0036] 제약 조성물

[0037] 본 발명은 본 명세서에 설명한 바와 같은 생물학적 활성제 및 제약학적으로 수용할 수 있는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물의 추가의 구현은 상기 설명한 생물학적 활성 제제의 구현들 중의 어느 하나 일 수 있다. 불필요한 중복성을 피하기 위해, 각각의 이러한 제제 및 제제들의 그룹은 반복되지 않으나, 이들이 반복되는 것처럼 이러한 제제들은 제약 조성물의 설명에 추가된다.

[0038] 바람직하게는 조성물은 경구 투여를 위해, 즉 정제, 피복된 정제, 당의정, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼 또는 혼탁액의 형태로 제형 한다. 일반적으로 경구 조성물은 이러한 제제 1 내지 400mg을 포함할 것이다. 투여 대상에 하루에 1 또는 2개의 정제, 피복된 정제, 당의정 또는 젤라틴 캡슐을 삼키게 하는것이 편리하다. 그러나, 또한 조성물은 직장, 즉 좌약의 형태로, 비 경구, 즉 주사용액의 형태로 또는 코속에 투여하는 형태를 포함하는 전신 투여의 어떤 다른 편리한 수단에 의해 투여형태를 조정할 수 있다.

[0039]

생물학적 활성 화합물은 제약 조성물의 제조를 위해 제약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체로 처리할 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이들의 염 등이 예를 들면 정제, 피복된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐용으로 적당한 담체들은 예를 들면 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나 통상적으로 활성 성분의 성질에 의존하여 연질 젤라틴 자체와 다른 연질 젤라틴 캡슐의 경우에 필요로 하는 담체는 없다. 예를 들면, 용액 및 시럽의 제조를 위한 적당한 담체들은 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다. 예를 들면, 좌약을 위한 적당한 담체는 천연 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반-액체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0040]

더욱더, 제약 조성물은 방부제, 가용화제, 안정제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 향미료, 삼투압조절용 염, 완충제, 피복제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 또한 이들은 본 발명의 화합물의 효과에 영향을 주는 메카니즘과는 다른 메카니즘을 통해 작용하는 다른 치료학적으로 가치있는 물질, 특히 항당뇨 또는 저지혈증 제제를 함유할 수 있다. 단일 제형에 본 발명의 화합물과 유리하게 조합할 수 있는 제제는 메트포민(metformin)과 같은 비구아니드, 술포닐우레아 인슐린 방출 글리부리드 및 다른 술포닐우레아 인슐린 방출제와 같은 인슐린 방출제, 아트로바스타틴(atrovaatatin), 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin) 및 심바스타틴(simvastatin) 등의 "statin" HMG-CoA 환원효소 억제제와 같은 콜레스테롤-저하 약품, 클로피브레이트(clofibrate) 및 켐피브로질(gemfibrozil)과 같은 PPAR-알파 작용약(agonist), 티아졸리딘디온과 같은 PPAR-감마 작용약(즉, 로지글리타존 및 피오글리타존), 아카보스와 같은 알파-글루코시다제 억제제(녹말 소화를 억제하는), 및 레파글리니드와 같은 식사의 인슐린 방출제를 포함하나 이들로 제한되지는 않는다. 단일 제제중에 본 발명의 화합물과 조합된 보충제의 양은 표준 임상 수행 결과에 사용된 투여량에 따른다. 어떤 대표적인 화합물에 대해 설정된 안전하고 효율적인 투여량 범위는 상기 제시되어 있다.

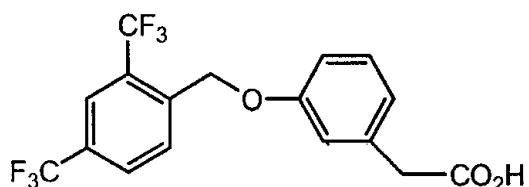
[0041]

본 발명은 하기에 설명된 실시예를 참고로 더 상세하게 이해될 수 있으나, 이들 실시예로 본 발명이 제한되지는 않는다.

실시예

[0042]

실시예 1



[0043]

3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세트산

[0045]

단계 A: 에틸 3-히드록시페닐아세테이트의 제조

[0046]

abs(순수) 에탄올(250ml) 중에 3-히드록시페닐아세트 산(25g, 164.31 mmol) 및 p-톨루엔су폰산 모노하이드레이트(3.49g, 18.3mmol)의 용액을 4시간 동안 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축하였고, 에틸 아세테이트로 회석하고, 물로 세정하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시켰고, 여과하였고, 농축 하였고, 그리고 실리카 겔 컬럼(헥스(hex):에틸아세테이트 2:1) 상에 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제(title) 화합물을 얻었다.

[0047] ^1H NMR(270 MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.6–7.2(m, 4H).

[0048] 단계 B: 에틸 3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세테이트의 제조:

[0049] 건조 N, N-디메틸포름아미드(15mL) 중의 에틸 3-히드록시페닐아세테이트(3.22g , 17.9mmol)와 포타슘 카보네이트(2.92g , 21.2mmol)의 용액에 2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드(5g , 16.3mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간동안 교반하였고, 물 속에 넣어 식혔으며, 진공 중에 농축시켰다. 미가공 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 취하였고, 물과 염수로 세정하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 결합된 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였고, 그리고 실리카 겔 컬럼(헥스(hex):에테르 5:1) 상에 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제(title) 화합물을 얻었다.

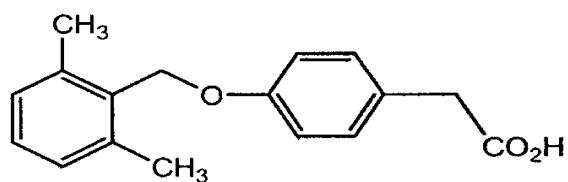
[0050] ^1H NMR(270 MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.3(s, 2H); 6.8–7.0(m, 3H); 7.3(m, 1H); 7.8(d, 1H); 7.9–8.0(m, 2H).

[0051] 단계 C: 3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세트산의 제조:

[0052] 순수 에탄올(50mL) 중에 에틸 3-(2,4-비스(트리플루오로메틸)벤질옥시)페닐아세테이트(단계 B, 3.88g , 9.5mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH (20mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였고, 1N HCl 에 의해 pH 3~4로 산성화하였고, 농축시켰다. 이 잔여 혼합물을 클로로포름으로 취하였고, 1N HCl 로 세정하였으며, Na_2SO_4 로 건조시켰으며, 여과하였고, 농축하였고, 그리고 실리카 겔 컬럼(클로로포름:아세트산을 탄 메탄올 95:5) 상에 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0053] ^1H NMR(270 MHz, CDCl_3): 3.7(s, 2H); 5.3(s, 2H); 6.8–7.0(m, 3H); 7.3(m, 1H); 7.8(d, 1H); 7.9–8.0(m, 2H).

[0054] 실시예 2



[0055]

[0056] 4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세트산

[0057] 단계 A: 에틸 4-히드록시페닐아세테이트의 제조:

[0058] abs(순수) 에탄올(250mL) 중에 4-히드록시페닐아세트산(25g , 164.31 mmol) 및 p-톨루엔су폰산 모노하이드레이트(3.49g , 18.3mmol)의 용액을 4시간 동안 또는 모든 출발 물질이 소모될 때까지 환류시켰다. 이 반응 혼합물이 농축하였고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세정하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시켰고, 여과하였고, 농축

하였고, 그리고 실리카 젤 컬럼(헥스(hex):에틸아세테이트 2:1) 상에 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0059] ^1H NMR(270 MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 7.0(d, 2H); 7.1(d, 2H).

[0060] 단계 B: 에틸 4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세테이트의 제조:

[0061] THF(20ml) 중의 2,6-디메틸벤질 알코올(3g, 22.0 mmol)과 디이소프로필 아조디카복시레이트(DIAD, 4.86g, 24mmol)의 용액을 0°C의 THF(100ml)중의 에틸 4-히드록시페닐아세테이트(단계 A, 4.36g, 24.2mmol)와 트리페닐 포스핀(6.30g, 24 mmol)의 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였고, 에테르로 회석하였고, 그리고 물로 세정하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시켰고, 여과하였고, 농축하였고, 그리고 실리카 젤 컬럼(헥스(hex):에틸 아세테이트 4:1) 상에 섬광 크로마토그래피(flash chromatography)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0062] ^1H NMR(270 MHz, CDCl_3): 1.2(t, 3H); 2.4(s, 6H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.0(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H).

[0063] 단계 C: 4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세트산의 제조:

[0064] 순수 에탄올(100ml) 중의 에틸 4-(2,6-디메틸벤질옥시)페닐아세테이트(단계 B, 6.67g, 22.4 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 1N NaOH(50ml)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였고, 1N HCl에 의해 pH 3~4로 산성화하였고, 농축시켰다. 이 잔여물을 클로로폼으로 취하였고, 1N HCl로 세정하였으며, Na_2SO_4 로 건조시켰으며, 여과하였고, 농축하였고, 그리고 실리카 젤 컬럼(클로로폼:아세트산을 탄 메탄올 95:5) 상에 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0065] ^1H NMR(270 MHz, CDCl_3): 2.4(s, 6H); 3.6(s, 2H); 5.0(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H).

[0066] 실시예 3: 수컷 db/db 생쥐에서 DN 경구 화합물의 항당뇨 활성

[0067] 수컷 db/db 생쥐는 식욕-조절 단백질 렙틴에 대한 수용체에서 결함을 가지고, 과식증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈당증 및 고중성지방혈증으로 계속적으로 발전한다. 게다가, 수컷 db/db 생쥐는 점차적으로 섬 손상을 겪어서, 고인슐린혈증으로부터 인슐린 결함까지의 변화를 가져온다.

[0068] 수컷 db/db 생쥐(생후 10주령)들은 유사한 체중값을 갖도록 각 5마리씩 한 그룹으로 나누었다. 유사한 나이의 수컷 C57BL/6 생쥐들을 마른 대조군 동물로서 사용되었다. 생쥐들은 부형제(물 중에 1% 하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 화합물 BI, 화합물 CF, 또는 화합물 DN을 2주 동안 매일 1회에 걸쳐 경구투여 하였다. 처리된 그룹 및 약 투여량은 다음과 같다.

[0069] 1. 부형제(vehicle)

[0070] 2. 화합물 BI 100 mg/kg/일

[0071] 3. 화합물 CF 100 mg/kg/일

[0072] 4. 화합물 DN 100 mg/kg/일

[0073] 혈청 글루코스, 트리글리세리드, 유리 지방산을 측정하기 위하여, 비금식 혈액 샘플들을 처리 14일 후에 모았다.

[0074] 2주간의 처리한 후에, 부형제-처리된 생쥐들은 심각한 고혈당을 보였고, 또한 혈청 트리글리세리드의 레벨이 증가하였다.

[0075] 표 1 및 2에 나타낸 바와 같이, 화합물 BI, 화합물 CF, 또는 화합물 DN 각각의 투여값은 부형체-처리된 생쥐에서 관찰된 값에 비해 비금식 혈청 글루코스 및 트리글리세리드가 상당량 감소되었다.

표 1

[0076] 2주간 화합물 BI, 화합물 CF, 또는 화합물 DN으로 처리된 db/db 생쥐에서의 혈청 글루코스

N= 5 마리 생쥐/그룹	글루코스(mg/dl) 평균값 ± SD
부형제	735.0 ± 66.0
화합물 BI	257.0 ± 57.0 *
화합물 CF	441.0 ± 162.0 *
화합물 DN	396.0 ± 84.0 *

[0077] * p < 0.05 부형제와 비교(스튜던츠의 T-테스트)

표 2

[0078] 2주동안 처리된 db/db 생쥐에서의 혈청 트리글리세리드

N= 5 마리 생쥐/그룹	트리글리세리드(mg/dl) 평균값 ± SEM
부형제	220.8 ± 62.1
화합물 BI	85.8 ± 13.0 *
화합물 CF	90.5 ± 17.4 *
화합물 DN	157.2 ± 40.3

[0079] * p < 0.05 부형제 그룹보다 더 낮음(스튜던츠의 T-테스트)

산업상 이용 가능성

[0080] 본 발명은 인슐린 저항 증후군, 당뇨병, 악액질, 고지혈증, 지방간 질환, 비만, 아태롭성동맥경화증 또는 동맥경화증의 치료를 위한 의약의 제조에 있어 상기 설명한 생물학적 활성제의 용도를 제공한다. 또한 본 발명은 다음에 설명한 생물학적 활성제의 효과적인 양을 인슐린 저항 증후군, 당뇨병, 악액질, 고지혈증, 지방간 질환, 비만, 아태롭성동맥경화증 또는 동맥경화증을 갖고 있는 포유동물 대상에 투여하는 것을 포함하는 상기 질환의 치료방법을 제공한다.