

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸*C07D 307/80 (2006.01)**C07D 307/91 (2006.01)*

(11) 공개번호

10-2006-0006953

(43) 공개일자

2006년01월20일

(21) 출원번호 10-2005-7020613

(22) 출원일자 2005년10월29일

번역문 제출일자 2005년10월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/011371

(87) 국제공개번호

WO 2004/099168

국제출원일자 2004년04월14일

국제공개일자

2004년11월18일

(30) 우선권주장 60/467,057 2003년04월30일 미국(US)

(71) 출원인 디 인스티튜트스 포 파마슈티컬 디스커버리, 엘엘씨
미국 코네티컷 브랜포드 비지니스 파크 드라이브 23 (우:06405)

(72) 발명자 반 잔트, 마이클, 씨.
 미국 06437 코네티컷 길포드 골든 힐 드라이브 91
 화이트하우스, 대런
 미국 06498 코네티컷 웨스트브룩 피싱 브룩 로드 40
 콤비스, 케리
 미국 06492 코네티컷 월링포드 노쓰 위틀지 애브뉴 188
 후, 샤오정
 미국 06514 코네티컷 함덴 유닛 121 믹스 애브뉴 900

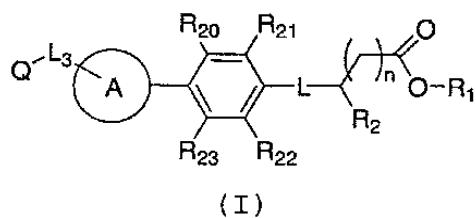
(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 치환된 카르복실산

요약

본 발명은 인슐린 내성과 관련된 대사성 질환 또는 고혈당증의 치료에 유용한 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적 으로 허용되는 염에 관한 것이다:



이들 화합물은 당뇨병 및 기타 단백질 티로신 포스파타제 (PTB-1B) 매개된 질환 예컨대, 암의 치료에 유용한 PTB-1B의 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한, 상기 언급된 질환을 치료하기 위한 약제 조성물 및 방법에 유용하다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 배경

발명의 분야

본 발명은 치환된 카르복실산, 보다 상세하게는, 당뇨병 치료에 유용한 치환된 카르복실산에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 인슐린 신호화 경로의 네거티브 조절인자인 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B)를 억제할 수 있고, 인슐린 감수성을 개선하는 화합물에 관한 것이다.

관련 기술의 설명

단백질 티로신 포스파타제는 다양한 조절 과정에 관련되는 기질을 탈인산화하는 막이동(transmembrane) 또는 세포내 효소 패밀리이다(Fischer et al., 1991, Science 253: 401-406). 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B)는 약 50 kd의 세포내 단백질로서, 다양한 사람 조직에 다양으로 존재한다(Charbonneau et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5252-5256; Goldstein, 1993, Receptor 3: 1-15).

어떠한 단백질이 PTP-1B의 기질인가를 결정하는 것은 상당한 관심사였다. 특히 관심을 불러일으켰던 기질이 인슐린 수용체이다. 인슐린 수용체에 대한 인슐린의 결합은 도메인의 자동인산화를 초래한다. 이것은 인슐린 수용체 티로신 키나제의 활성화를 초래하여, 다양한 인슐린 수용체 기질(IRS) 단백질을 인산화시키고 인슐린 신호화 이벤트를 다운스트림으로 더욱 전개시켜 인슐린의 다양한 생물학적 작용을 매개한다.

실리 등(Seely et al., 1996, Diabetes 45: 1379-1385 ("실리"))은 시험관내에서 PTP-1B와 인슐린 수용체의 관계를 연구하였다. 실리는 PTP-1B 촉매 도메인에 점 돌연변이를 가진 PTP-1B의 글루타티온 S-트랜스페라제(GST) 융합 단백질을 제작하였다. 이 융합 단백질은 촉매적으로 불활성이지만, 인슐린 수용체와 결합할 수 있었고, 이는 인슐린 수용체를 발현하는 세포로부터 유래되는 전세포 용해물로부터 그리고 정제된 수용체 제조물로부터 인슐린 수용체를 침전시키는 능력에 의해 입증되었다.

아마드 등(Ahmad et al. , 1995, J. Biol. Chem. 270: 20503-20508)은 래트 KRC-7 간종양 세포에 PTP-1B 중화 항체를 도입하기 위해 삼투적 로딩을 이용하였다. 간종양 세포내의 항체의 존재는 인슐린 자극된 DNA 합성 및 포스파티딜이노시톨 3' 키나아제 활성을 각각 42% 및 38% 증가시켰다. 인슐린 수용체 자동인산화 및 인슐린 수용체 기질-1 티로신 인산화는 항체 로딩 세포에서 각각 2.2배 및 2.0배로 증가하였다. 항체 로딩 세포는 또한 외인성 웨პ티드 기질에 대한 인슐린 자극된 인슐린 수용체 키나아제 활성을 있어서 57% 증가를 나타내었다.

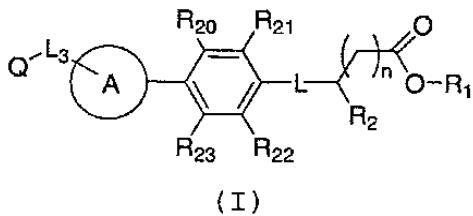
케네디 등(Kennedy et al. , 1999, Science 283: 1544-1548)은 단백질 티로신 포스파타제 PTP-1B가 인슐린 신호화 경로의 네거티브 조절인자라는 것을 입증하였고, 이는 이 효소의 억제제가 인슐린 수용체 자체의 구조적 결함이라기 보다는 인슐린 신호 변환 초기 과정의 결합과 관련되는 것으로 보이는 타입 2 당뇨병의 치료에 유익하다는 것을 의미한다(J. M. Olefsky, W. T. Garvey, R. R. Henry, D. Brillon, S. Matthai and G. R. Freidenberg, G. R. (1988).) 인슐린 비의존성(타입 II) 당뇨병에서 인슐린 내성의 세포 메카니즘 (Am. J. Med. 85: Suppl. 5A, 86-105.) 인슐린 감수성을 개선시킨 약제는, 인슐린 내성을 경감시키지 않지만, 대신 인슐린 분비를 증가시킴에 의해 보상작용을 하는 설포닐우레아를 사용한 NIDDM의 전통적인 치료법에 비해 여러가지 장점을 가질 것이다.

따라서, PTP-1B의 억제제는 필요한 환자에서 타입 2 당뇨병의 조절, 글루코오스 내성의 개선, 및 인슐린 감수성의 개선에 유용하다. 또한 화합물은 다른 PTP-1B 매개 질환의 치료 또는 조절, 예를 들어 암, 신경퇴행성 질환 등의 치료에 유용하다.

발명의 요약

광범위한 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물, 및 당뇨병 치료에 이러한 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법을 포함한다.

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



상기 식에서,

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R_1 은 H, C_1-C_6 알킬, 폐닐(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 알케닐이며;

R_2 는 폐닐, 폐닐(C_1-C_4)알킬, C_1-C_6 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬(C_1-C_4)알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4)히드록시알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-헤테로시클로알킬이고, 여기서, 헤테로시클로알킬기는 폐닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 여기서, 헤테로시클로알킬 부분, 폐닐 부분, 또는 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, b 는 0, 1, 또는 2이고;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 은 독립적으로 H, 아릴알콕시, 아릴알킬, 할로겐, 알킬, 할로알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6 알킬), NH -아릴, $NHC(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $N(C_1-C_4)$ 알킬($C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬)-아릴, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $-NHSO_2$ -아릴, $-N(C_1-C_4)$ 알킬(SO_2 아릴로부터 선택되며, 여기서 아릴기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , 할로알킬, 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않고;

L 은 $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_1-C_4)$ 알킬-, $-NHSO_2-$, $-N(C_1-C_4)$ 알킬(SO_2-), $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬-, $-SO_2-$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)-$, $-NH-$, $-(C_1-C_6)$ 알킬)- $O-N=$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬)-이며, 여기서 알킬기는 폐닐로 치환되거나 치환되지 않으며(여기서, 폐닐은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , 할로알킬, 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다);

L_3 는 결합, 부재, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $O-$, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ 또는 $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬)-이며;

A 고리는 폐닐, 나프틸 및 플루오레닐로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 이들 고리 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않고;

Q 는 H, 아릴, 헤테로아릴, -헤테로아릴-알킬, -아릴-헤테로아릴, -아릴- $C(O)-$ 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)-아릴, 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)-아릴, -헤테로아릴-아릴이며, 여기서 아릴기는 폐닐, 나프틸, 또는 플루오레닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 폐닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않고(여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 아릴알카노일, 알콕시카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 $-SO_2$ -아릴이며, 여기서 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다).

화학식(I)의 화합물은 PTP-1B와 결합한다. 바람직하게는, 상기 상호작용은 상기 효소의 억제를 초래한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 포함한다.

본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 용매, 보조제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

본 발명은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여 질병의 치료가 필요한 환자의 질병을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 단백질 티로신 포스파타제를 억제하는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 인슐린 내성 또는 고혈당증과 관련된 대사장애를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염을 약제 제조에 사용하는 것을 제공한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법 및 이러한 방법에 사용되는 중간체를 제공한다.

본 발명은 또한 타입 I 및 타입 II 당뇨병의 조합 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 구체예에서, 본 발명은 제형 및 약제 조성물, 및 화학식(I)의 PTPase 억제제와 이하에서 상세하게 개시되는 추가 화합물 및 의약으로 타입 I 및 II 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 구체예에서, 본 발명의 방법은 화학식(I)의 PTPase 억제제가 치료학적 유효량의 추가의 화합물 및 의약과 함께 제형화되어 있는 것을 특징으로 하는 타입 I 및 타입 II 당뇨병을 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 대안적인 구체예에서, 본 발명의 타입 I 및 타입 II 당뇨병 치료 방법은 본원에 기재된 화학식(I)의 PTPase 억제제를 치료학적 유효량의 추가의 화합물 및 의약과 동반하여, 동시에 또는 함께 투여하는 것을 포함한다.

발명의 상세한 설명

화학식(I)의 화합물의 바람직한 부류는 화학식(I-a)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_2 는 폐닐, 폐닐(C_1-C_4)알킬(예컨대, 벤질, 또는 펜에틸), C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 또는 펜틸), $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬(C_1-C_4)알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4)히드록시알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-프탈이미딜, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피페리디닐, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피롤리디닐, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-모르폴리닐이며, 여기서 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 폐닐 고리에 융합되거나 융합되지 않고(여기서, 상기 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기, 또는 상기 폐닐 부분, 또는 이를 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다), b 는 0, 1, 또는 2이며;

Q 는 H, 피리도[1,2-a]인돌릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, -폐닐- $C(O)-폐닐$, -폐닐- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, -피리딜-폐닐, 플루오레닐, -플루오레닐-피리딜, -플루오레닐-폐닐, -벤조푸라닐(C_1-C_4)알킬-폐닐, -벤즈이미다졸릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, 벤즈옥사졸릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, -폐닐-벤즈옥사졸릴, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 폐닐, 또는 디벤조티에닐이며, 이를 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 폐닐인 1, 2, 3, 또는 4의 기로 치환되거나 치환되지 않는다(여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 폐닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 폐닐(C_1-C_4)알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피페리디닐, 피롤리디닐카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 $-SO_2-$ 폐닐이고, 여기서 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다).

화학식(I)의 특히 바람직한 화합물은 R_1 이 H인 화합물들이다. R_1 기가 C_1-C_6 알킬, 벤질 및 알릴인 화학식(I)의 화합물은 중간체로서 바람직하다.

화학식(I-a)의 바람직한 화합물은 화학식(I-b)의 화합물이며, 상기 식에서,

A 고리는 폐닐, 나프틸, 피리딜, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 피롤릴, 푸라닐, 이소인돌릴, 또는 인돌릴로부터 선택되고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{20} , R_{21} , R_{22} 및 R_{23} 은 H, 폐닐알콕시, 폐닐알킬, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-폐닐, $NHC(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-폐닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬 $C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-폐닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬-폐닐, $NHSO_2$ -폐닐, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬 SO_2 폐닐로부터 선택되고, 상기 정의에서, 폐닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-b)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식(I-c)의 화합물이며, 상기 식에서,

L은 $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_1-C_4)$ 알킬 $-$, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬 $-$, $-SO_2-$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬 $-$, $-(C_1-C_4)$ 알킬 $-C(O)-$, $-NH-$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬 $-$ 이고, 여기서 알킬기는 폐닐로 치환되거나 치환되지 않는다면(여기서, 폐닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다).

화학식(I-c)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물이며, 상기 식에서,

A 고리는 나프틸, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 이소인돌릴, 또는 인돌릴로부터 선택되고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-d)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-e)의 화합물이며, 상기 식에서,

A 고리는 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 또는 인돌릴이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-e)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-f)의 화합물이며, 상기 식에서,

A 고리는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴이다.

화학식(I-c)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-g)의 화합물이며, 상기 식에서,

A 고리는 피리딜, 피롤릴, 또는 푸라닐로부터 선택되고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-d), 화학식(I-e), 화학식(I-f), 또는 화학식(I-g)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-h)의 화합물이며, 상기 식에서,

L_3 는 결합, 부재, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, -O- (C_1-C_4) 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-C(O)-$ 이고;

Q는 H, 피리도[1,2-a]인돌릴, 인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리딘, -페닐-C(O)-페닐, -페닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 플루오레닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -페닐-벤즈옥사졸릴, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 페닐, 또는 디벤조티에닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-h)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-i)의 화합물이며, 상기 식에서,

L_3 는 결합, -O- (C_1-C_4) 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q는 H, 피리도[1,2-a]인돌릴, 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 또는 벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-i)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-j)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬(예컨대, 벤질 또는 펜에틸), C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 또는 펜틸), $-(C_1-C_4)$ 알킬-C(O)NH₂, $-(C_1-C_4)$ 알킬-S(O)_b- (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4)히드록시알킬이며, 여기서 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, -SO₂- (C_1-C_4) 알킬, CF₃, 또는 OCF₃인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-j)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-k)의 화합물이며, 상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R_1 은 H, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 은 독립적으로 H, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C_1-C_6)알킬, N(C_1-C_6 알킬)(C_1-C_6 알킬), NH-페닐, 또는 -NHC(O)- (C_1-C_4) 알킬-페닐로부터 선택되고, 여기서 페닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, CF₃, 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-k)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-l)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_1 은 H이고;

R_{22} 및 R_{23} 은 둘 모두가 수소이고;

R_{20} 및 R_{21} 은 독립적으로 H, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C_1-C_6)알킬, 또는 N(C_1-C_6 알킬)(C_1-C_6 알킬)로부터 선택된다.

화학식(I-l)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-m)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_6 은 수소이고;

R_7 은 H, C_1-C_6 알킬, 벤질, 펜에틸, C_2-C_6 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, C_1-C_4 알콕시카르보닐, 페닐(C_1-C_4)알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피페리디닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 , 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-m)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-n)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬(예컨대, 벤질 또는 펜에틸), 또는 C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 또는 펜틸)이며, 여기서 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 , 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-n)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-o)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐이며, 여기서 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 , 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(I-o)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-p)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐(C_1-C_4)알킬(예컨대, 벤질 또는 펜에틸)이며, 여기서 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 , 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다. 또 다른 측면으로, 페닐(C_1-C_4)알킬은 벤질 또는 펜에틸이다.

화학식(I-n)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-q)의 화합물이며, 상기 식에서,

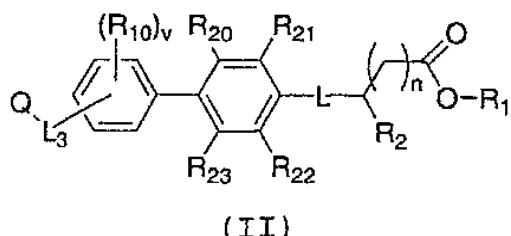
R_2 는 C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 또는 펜틸)이다. 또 다른 측면으로, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 이소부틸이다.

화학식(I-m)의 바람직한 부류의 화합물은 화학식 (I-r)의 화합물이며, 상기 식에서,

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 히드록시알킬이며,

b는 0, 1, 또는 2이다.

화학식(I-c)의 바람직한 부류의 화합물은 하기 화학식(II)의 화합물을 포함한다:



상기 식에서,

R_1 은 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는, R_1 은 H이다)이고;

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4) 알킬(예컨대, 벤질, 펜에틸), C_1-C_6 알킬 (예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, 펜틸), $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b$ - (C_1-C_4) 알킬, 또는 (C_1-C_4) 히드록시알킬이며, 여기서, 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 할로알킬 (예컨대, CF_3), 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시 (예컨대, OCF_3)인 1, 2, 3, 또는 4 개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

v는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R_{10} 은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬이며;

L_3 은 결합, 부재, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-C(O)-$ 이다.

화학식(II)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-a)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

Q 는 H, 피리도[1,2-a]인돌릴, 인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리딘, -페닐- $C(O)$ -페닐, -페닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 플루오레닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -페닐-벤즈옥사졸릴, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 페닐, 또는 디벤조티에닐이고, 이를 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 페닐(C_1-C_4)알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-a)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-b)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4) 알킬 (예컨대, 벤질 또는 펜에틸), 또는 (C_1-C_6) 알킬이고, 여기서, 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 은 독립적으로 H, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6 알킬)로부터 선택된다.

화학식(II-b)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-c)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_{22} 및 R_{23} 은 둘 모두 수소이다.

화학식(II-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-d)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_1 및 R_6 은 둘 모두 수소이고,

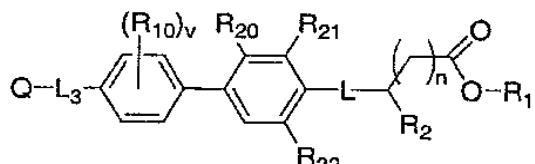
v는 0 또는 1이다.

화학식(II-b)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-e)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-C(O)-$ 이고;

Q는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C₁-C₄) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴-(C₁-C₄)알킬-페닐, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 페닐, 또는 디벤조티에닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR₆R₇, 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐(C₁-C₆)알킬, 알카노일, 페닐(C₁-C₄) 알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피롤리디닐카르보닐, 또는 -SO₂-페닐이고, 여기서, 고리기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-e)의 바람직한 부류의 화합물은 하기 화학식(III)의 화합물을 포함한다:



(III).

화학식(III)의 바람직한 부류의 화합물은 하기 화학식(III-a)의 화합물을 포함하며, 상기 식에서,

L은 -SO₂NH-, -SO₂N(C₁-C₄ 알킬)-, 또는 -SO₂-이고, 여기서, 알킬기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-a)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-b)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R₁은 H이고;

R₂₁은 H, NO₂, C₁-C₆ 알킬, 또는 할로겐이며;

R₂는 페닐, 벤질, 또는 (C₁-C₆)알킬이고, 여기서 페닐기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 또는 -SO₂-(C₁-C₄) 알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-b)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-c)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L은 -SO₂NH-, 또는 -SO₂N(C₁-C₄ 알킬)-이고, 여기서 알킬기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-d)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L은 -SO₂N(C₁-C₄ 알킬)-이다.

화학식(III-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-e)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L은 -SO₂N(C₁-C₄ 알킬)-이고, 알킬기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-f)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L 은 $-SO_2NH-$ 이다.

화학식(III-b), 화학식(III-c), 화학식(III-d), 또는 화학식(III-e) 중 어느 한 화학식에 따른 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-g)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐 또는 벤질이고, 이들 각각은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된다.

화학식(III-b), 화학식(III-c), 화학식(III-d), 또는 화학식(III-e) 중 어느 한 화학식에 따른 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-h)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 C_1-C_6 알킬이다.

화학식(III-b)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-i)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 $-벤조푸라닐-(C_1-C_4)$ 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 디벤조[b,d]푸란, 또는 디벤조티에닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐이고; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-i)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-j)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

Q 는 $-벤조푸라닐-(C_1-C_4)$ 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 디벤조[b,d]푸란, 또는 디벤조티에닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-k)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L 은 $-O-$ 이다.

화학식(III-k)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-l)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_1 은 H이고;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이며;

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 여기서, 각각의 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-m)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐 또는 벤질이고, 여기서, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-m)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-n)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 페닐 또는 벤질이고, 이를 각각은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-o)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된 페닐이다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-p)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된 벤질이다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-q)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 C_1-C_6 알킬이다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-r)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이며;

Q 는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐이고, 이를 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서, R_6 및 R_7 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-r)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-s)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

Q 는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐이다.

화학식(III)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-t)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L 은 $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-NH-$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬-이고, 여기서, 알킬기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-u)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L 은 $-C(O)NH-$, 또는 $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

R_1 은 H이며;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이다.

화학식(III-u)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-v)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 각각의 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-v)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-w)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 페닐 또는 벤질이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-m)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-x)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 페닐 또는 벤질이고, 이들 각각은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-y)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 R_2 페닐 고리의 위치번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된 페닐이다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-z)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환되는 벤질이다.

화학식(III-l)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-aa)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 C_1-C_6 알킬이다.

화학식(III-v)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-bb)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH , NH_2 , NH (C_1-C_6) 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-bb)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-cc)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 또는 벤조푸라닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(III-cc)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(III-dd)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

Q 은 -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 또는 벤조푸라닐이다.

화학식(II)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-f)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_1 은 $-NH-$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬-이다.

화학식(II-f)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-g)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_1 은 H이고;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이며;

R_2 는 폐닐, 폐닐(C_1-C_4) 알킬(예컨대, 벤질 또는 펜에틸), C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필), $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 히드록시알킬이고, 여기서, 폐닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-g)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-h)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 인돌릴, -폐닐- $C(O)$ -폐닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 폐닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 폐닐(C_1-C_6) 알킬, 알카노일, 폐닐(C_1-C_4) 알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2$ -폐닐이고, 여기서, 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-h)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-i)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 인돌릴, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-i)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-j)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 히드록시알킬이다.

화학식(II-i)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-k)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$ 이다.

화학식(II-i)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-l)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬이다.

화학식(II-i)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-m)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 (C_1-C_4) 히드록시알킬이다.

화학식(II-h), 화학식(II-i), 화학식(II-j), 화학식(II-k), 화학식(II-l), 또는 화학식(II-m)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-n)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 폐닐, 폐닐(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_6) 알킬이고, 여기서, 각각의 폐닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-n)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-o)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 폐닐 또는 벤질이고, 여기서, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(II-o)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-p)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 폐닐 또는 벤질이고, 이들 각각은 R_2 폐닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된다.

화학식(II-p)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-q)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 R_2 폐닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환되는 폐닐이다.

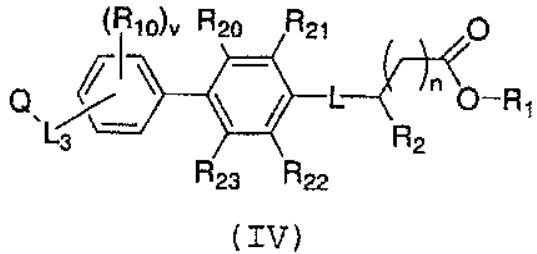
화학식(II-o)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-r)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 R_2 폐닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환되는 벤질이다.

화학식(II-n)의 화합물의 바람직한 부류에는 화학식(II-s)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 C_1-C_6 알킬이다.

화학식(I-a)의 화합물의 또 다른 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV)의 화합물이 포함된다:



상기 식에서,

v 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R_{10} 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬이고;

L 은 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)-$ 이고, 여기서, 알킬기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH , NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 폐닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-a)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_1 은 H이고;

R_{20} , R_{22} , 및 R_{23} 은 독립적으로 H, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6 알킬)로부터 선택되고;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이며;

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4) 알킬(예컨대, 벤질 또는 펜에틸), C_1-C_6 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸), $-(C_1-C_4)$ 알킬-프탈이미딜, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피페리디닐, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피롤리디닐, $-(C_1-C_4)$ 알킬-모르폴리닐이고, 여기서, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 페닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기, 또는 페닐 부분, 또는 이들 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬(C_1-C_4)할로알킬, 또는 (C_1-C_4)할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서 b는 0, 1, 또는 2이다.

화학식(IV-a)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-b)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 은 결합, $-0-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- \circ 이고;

Q는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐, 디벤조[b,d]푸란, 또는 디벤조티에닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서 고리기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-b)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-c)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-프탈이미딜, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피페리디닐, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피롤리디닐, $-(C_1-C_4)$ 알킬-모르폴리닐이고, 여기서, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 페닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 프탈이미딜, 피페리디닐 또는 피롤리디닐기, 또는 페닐 부분, 또는 이들 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬(C_1-C_4)할로알킬, 또는 (C_1-C_4)할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-d)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-프탈이미딜, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피페리디닐, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-피롤리디닐이고, 여기서, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 페닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 프탈이미딜, 피페리디닐 또는 피롤리디닐기, 또는 페닐 부분, 또는 이들 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 , 또는 OCF_3 인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-d)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-e)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐 고리에 융합되거나 융합되지 않은 $-(C_1-C_4)$ 알킬-프탈이미딜이고, 여기서 프탈이미딜, 또는 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 , 또는 OCF_3 인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-f)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 은 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_6)알킬이며, 여기서, 각각의 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-f)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-g)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐 또는 벤질이고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-g)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-h)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 페닐 또는 벤질이고, 이들 각각은 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된다.

화학식(IV-h)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-i)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된 페닐이다.

화학식(IV-h)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-j)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

R_2 는 R_2 페닐 고리의 위치 번호 3 또는 4에서 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 로 치환된 벤질이다.

화학식(IV-c)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-k)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

L_3 는 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 인돌릴, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 또는 디벤조[b,d]푸란이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

화학식(IV-k)의 화합물의 바람직한 부류에는 하기 화학식(IV-l)의 화합물이 포함되며, 상기 식에서,

Q 는 -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 벤조푸라닐, 또는 디벤조[b,d]푸란이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 화학식(I)의 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매, 담체, 부형제 또는 보조제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 당뇨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 화학식(V)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 즉, 기정의가 하기된 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제공한다:

n 은 0, 1, 또는 2이고;

R₁은 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐(C₁-C₆)알킬이며;

R₂는 C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₄)알킬-C(O)NH₂, (C₁-C₄)히드록시알킬, 페닐, 또는 페닐(C₁-C₄) 알킬이고, 여기서, 각각의 페닐은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -SO₂-(C₁-C₄) 알킬, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 1 또는 2개의 기에 의해서 치환되거나 치환되지 않으며;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, 및 R₂₃는 독립적으로 H, 아릴알콕시, 아릴알킬, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆알킬)(C₁-C₆알킬), NH-아릴, NHC(O)-(C₁-C₄) 알킬-아릴, N(C₁-C₄ 알킬)C(O)-(C₁-C₄)알킬-아릴, N(C₁-C₄) 알킬-아릴, -NHSO₂-아릴, 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)SO₂아릴로부터 선택되고, 여기서, 아릴기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L은 -SO₂N(C₁-C₄)알킬-, -SO₂NH-, -C(O)N(C₁-C₄)알킬-, -C(O)-(C₁-C₄) 알킬-, -O-, -NH-, 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)-이고, 각각의 알킬기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않으며;

L₃은 결합, -(C₁-C₄) 알킬-O-, -O-(C₁-C₄) 알킬, 또는 -(C₁-C₄)알킬-이고;

A-고리는 (a) 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐로 치환된 페닐(여기서, 페닐은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, 디벤조푸라닐 및 벤조푸라닐기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, 또는 NR₆R₇인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서 R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆알카노일, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, 또는 -C(O)N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬이다); 또는 (b) 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐(여기서, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NO₂, 또는 NR₆R₇인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다)이다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 화학식(V-1)의 화합물, 즉, R₁이 H인 화학식(V)의 화합물을 제공한다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 화학식(V-2)의 화합물, 즉, 기정의가 이하와 같은 화학식(V-1)의 화합물을 제공한다:

n은 0 또는 1이고,

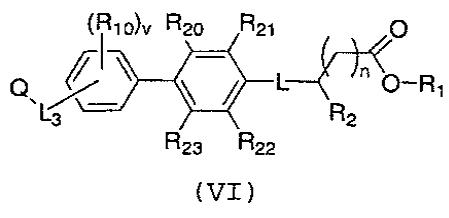
R₂₂ 및 R₂₃은 둘 모두 수소이고;

R₂₀ 및 R₂₁은 독립적으로 H, 할로겐, C₁-C₄ 알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆알킬)(C₁-C₆알킬)로부터 선택된다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 화학식(V-3)의 화합물, 즉, R₂가 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -SO₂-(C₁-C₄) 알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐(C₁-C₃)알킬인 화학식(V-2)의 화합물을 제공한다. 또 다른 측면으로, R₂는 상기된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않은 벤질 또는 펜에틸이다. 또 다른 측면으로, R₂는 상기된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않은 벤질이다. 또 다른 측면으로, R₂는 상기된 바와 같이 치환되거나 치환되지 않은 펜에틸이다. 또 다른 측면으로, R₂기는 치환되지 않거나 일치환된다.

또 다른 측면으로, 본 발명은 화학식 (V-4)의 화합물, 즉, R₂가 치환되지 않거나 일치환된 벤질인 화학식(V-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 화학식(V)의 바람직한 화합물은 하기 화학식(VI)의 화합물을 포함한다:



상기 식에서,

R_1 은 H 또는 C_1-C_2 알킬이고;

R_2 는 폐닐, 폐닐(C_1-C_4) 알킬(예컨대, 벤질, 펜에틸, 또는 $-(CH_2)_4$ -폐닐)이고, 여기서, 각각의 폐닐기는 독립적으로 할로겐, 히드록시, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, (C_1-C_4)할로알킬, 또는 (C_1-C_4)할로알콕시인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않고;

v는 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R_{10} 은 독립적으로 히드록시, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬이고;

L_3 는 결합, $-0-(C_1-C_2)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_2)$ 알킬- \circ 이고;

Q는 각각이 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 할로알콕시, NO_2 , 또는 NR_6R_7 (여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬임)인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐이다.

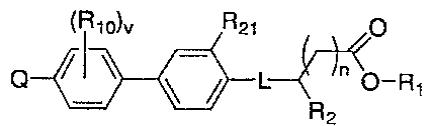
한 양태에서, 본 발명은 화학식(VI-1)의 화합물, 즉 R_2 가 폐닐, 벤질, 또는 펜에틸이고, 여기서, 각각의 폐닐 부분이 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, CF_3 또는 OCF_3 인 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않고; R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 가 독립적으로 H, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6 알킬)인 화학식(VI)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VI-2)의 화합물, 즉 R_{22} 및 R_{23} 둘 모두가 수소인 화학식(VI-1)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VI-3)의 화합물, 즉 R_1 및 R_6 가 수소이고 v는 0 또는 1인 화학식(VI-2)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VI-4)의 화합물, 즉 L_3 가 결합인 화학식(VI-1), (VI-2), 또는 (VI-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VII)의 화합물, 즉 하기의 구조를 지닌 화학식(VI-4)의 화합물을 제공한다:



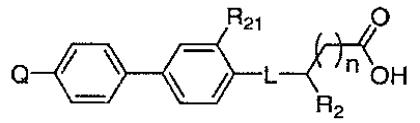
또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VII-1)의 화합물, 즉 R₁이 H이고, R₂₁이 H, NO₂, C₁-C₆ 알킬(또 다른 양태에서, C₁-C₄ 알킬), 또는 할로겐인 화학식(VII)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VII-2)의 화합물, 즉 L이 -C(O)-(C₁-C₄) 알킬-인 화학식(VII-1)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VII-3)의 화합물, 즉 Q가 각각이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, 할로겐, 또는 C₁-C₃ 할로알킬(한 양태에서, CF₃)인 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐인 화학식(VII-2)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VII-4)의 화합물, 즉 R₂가 폐닐, 벤질, 또는 펜에틸(더욱 바람직하게는, 폐닐 또는 벤질)(여기서, 각각의 폐닐 부분은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬(한 양태에서 메틸 또는 에틸), C₁-C₄ 알콕시(한 양태에서, 메톡시 또는 에톡시), CF₃ 또는 OCF₃인 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐인 화학식(VII), (VII-1), (VII-2), (VII-3) 중 임의의 하나에 따른 화합물을 제공한다. 다른 양태에서, R₂는 치환되지 않는다. 또 다른 양태에서, R₂는 3 또는 4 위치에서 단일치환된다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII)의 화합물, 즉 하기의 구조를 지닌 화학식(VI)의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, n은 0 또는 1이다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-1)의 화합물, 즉 R₂₁이 H, NO₂, C₁-C₄ 알킬, 또는 할로겐인 화학식(VIII)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-2)의 화합물, 즉 Q가 각각이 독립적으로 C₁-C₄ 알킬, 할로겐, 또는 C₁-C₃ 할로알킬(한 양태에서, CF₃)인 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐인 화학식(VIII-1) 또는 화학식(VIII)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-3)의 화합물, 즉 R₂가 폐닐, 벤질, 또는 펜에틸(더욱 바람직하게는, 폐닐 또는 벤질)(여기서, 각각의 폐닐 부분은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬(한 양태에서, 메틸 또는 에틸), C₁-C₄ 알콕시(한 양태에서, 메톡시 또는 에톡시), CF₃ 또는 OCF₃인 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 벤조푸라닐 또는 디벤조푸라닐인 화학식(VIII), (VIII-1), 또는 (VIII-2)의 화합물을 제공한다. 다른 양태에서, R₂는 치환되지 않는다. 또 다른 양태에서, R₂는 3 또는 4 위치에서 단일치환된다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-4)의 화합물, 즉 L이 -C(O)-(C₁-C₄) 알킬-인 화학식(VIII), (VIII-1), (VIII-2), 또는 (VIII-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-5)의 화합물, 즉 L이 -O-인 화학식(VIII), (VIII-1), (VIII-2), 또는 (VIII-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-6)의 화합물, 즉 L이 -NH-, 또는 N(C₁-C₄ 알킬)-인 화학식(VIII), (VIII-1), (VIII-2), 또는 (VIII-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-7)의 화합물, 즉 L이 $-SO_2NH-$ 또는 $-NHSO_2-$ 인 화학식(VIII), (VIII-1), (VIII-2), 또는 (VIII-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-8)의 화합물, 즉 L이 $-SO_2N(C_1-C_4\text{ 알킬})-$ 인 화학식(VIII), (VIII-1), (VIII-2), 또는 (VIII-3)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-9)의 화합물, 즉 n이 0인 화학식(VIII-4), (VIII-5), (VIII-6), (VIII-7), 또는 (VIII-8)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-10)의 화합물, 즉 n이 1인 화학식(VIII-4), (VIII-5), (VIII-6), (VIII-7), 또는 (VIII-8)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-11)의 화합물, 즉 R_2 가 페닐인 화학식(VIII-9)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-12)의 화합물, 즉 R_2 가 벤질인 화학식(VIII-10)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-13)의 화합물, 즉 R_2 가 벤질인 화학식(VIII-11)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식(VIII-14)의 화합물, 즉 R_2 가 벤질인 화학식(VIII-12)의 화합물을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I) 또는 상기 화학식중 임의의 화학식의 화합물을 당뇨병의 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

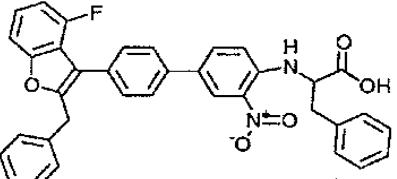
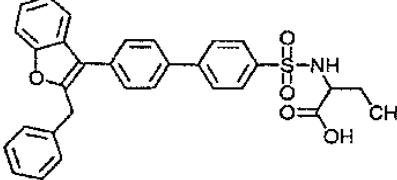
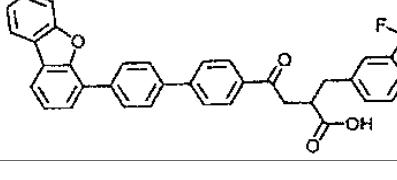
또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 염, 또는 화학식 (I) 또는 상기 화학식 중 임의의 화학식의 화합물 또는 염을 포함하는 약제 조성물을 당뇨병의 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 당뇨병을 치료하는 방법을 포함한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I) 또는 상기 화학식중 임의의 화학식의 화합물 또는 염, 또는 화학식 (I) 또는 상기 화학식중 임의의 화학식의 화합물 또는 염을 포함하는 약제 조성물을 TPT-IB 억제를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, TPT-IB를 억제시키는 방법을 포함한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I) 또는 상기 화학식중 임의의 화학식의 화합물 또는 염, 또는 화학식 (I) 또는 상기 화학식중 임의의 화학식의 화합물 또는 염을 포함하는 약제 조성물을 암 또는 신경퇴행성 질환의 치료를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 암 또는 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명의 예시적 화합물로는 하기한 것들이 있으며, 이들은 캠브리지소프트 닷컴(CambridgeSoft.com, Cambridge, MA)으로부터 판매되는 챔드로우(ChemDraw) 6.02 버전, 또는 어드밴스드 케미컬 디벨롭먼트 인코포레이티드(Advanced Chemical Development, Inc., 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Canada)로부터 구입가능한 네임 프로 아이유피에이씨 네이밍 소프트웨어(Name Pro IUPAC Naming Software) 5.09버전을 사용하여 명명되었다.

메틸 {[4'-(1-벤조푸란-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세테이트	
메틸 ({4'-[3-벤조일페녹시]메틸}비페닐-4-일)옥시(페닐)아세테이트	

N-[4'-(2-벤질-4-플루오로-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]페닐알라닌	
2-({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]술포닐}아미노)부탄산	
4-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)-4-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)벤질]부탄산	

상기 주지된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PTP-IB에 결합하여, 바람직하게는 이를 억제한다. 결과적으로, 본 발명의 화합물은 타입 2 당뇨병을 조절하거나 치료하는 것을 포함하는 다양한 질환의 치료, 당내성의 개선, 및 이를 필요로 하는 환자에게서 인슐린 민감도를 개선시키는데 유용하다. 상기 화합물은 또한 암, 퇴행성 질환 등과 같은 기타 PTP-IB 매개된 질환의 치료 또는 조절에 유용하다.

용어 "알콕시"는 산소 결합을 통해 모 분자 부분에 결합된 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타낸다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로포록시 및 이소프로포록시가 있다.

본원에 사용된 용어 "알킬"에는 의도된 수의 탄소 원자를 갖는 그러한 알킬기가 포함된다. 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있다. "알킬"의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-, 2차- 및 3차-부틸, 펜틸, 헥실, 헬틸, 3-에틸부틸 등이 있다.

용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 방향족 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 이러한 방향족 고리는 임의적으로, 융합되거나 그렇지 않으면 다른 방향족 탄화수소 고리 또는 비방향족 탄화수소 고리에 결합될 수 있다. 아릴기의 예로는 폐닐, 나프тиль, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌 및 비페닐이 있다. 아릴기의 바람직한 예로는 폐닐, 나프тиль 및 안트라세닐이 있다. 보다 바람직한 아릴기는 폐닐 및 나프тиль이다. 가장 바람직한 아릴기는 폐닐이다.

용어 "시클로알킬"은 C₃ – C₈ 고리형 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 있다.

용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 가리킨다.

용어 "헤테로시클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 고리 또는 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 상기 헤테로원자는 비방향족 고리 내에 있다. 헤테로시클로알킬 고리는 임의적으로, 융합되거나 그렇지 않으면 다른 헤테로시클로알킬 고리 및/또는 비방향족 탄화수소 고리 및/또는 펜틸 고리에 결합된다. 바람직한 헤테로시클로알킬기로는 3 내지 7원의 것이다. 헤테로시클로알킬기의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 피페라진, 모르폴린, 피페리딘, 테트라하이드로푸란, 피롤리딘, 피리디노닐 및 피라졸이 있다. 바람직한 헤테로시클로알킬기로는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르풀리닐, 피롤리디닐, 피리디노닐, 디히드로피롤리디닐 및 피롤리디노닐이 있다.

용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 고리를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴 고리는 융합되거나 그렇지 않으면 하나 이상의 헤테로아릴 고리, 방향족 또는 비방향족 탄화수소 고리 또는 헤테로시클로알킬 고리에 결합될 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는 피리딘, 푸란, 티에닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린 및 피리미딘이 있다. 헤테로아릴기의 바람직한 예로는 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라졸릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피라졸릴 및 벤조피라졸릴이 있다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함으로써 결과적으로 상이한 입체화학적 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물은, 예를 들어 라세미체, 키랄 비라세미 또는 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 경우에, 단일 거울상 이성질체, 즉 광학적으로 활성인 형태를 라세미체의 비대칭적 합성 또는 분할에 의해 얻을 수 있다. 라세미체의 분할은, 예를 들어 분할제 존재하에서의 결정화; 예를 들어 키랄 HPLC 칼럼을 이용하는 크로마토그래피; 또는 라세미 혼합물을 분할제를 이용하여 유도시켜 부분입체 이성질체를 형성시키고, 크로마토그래피를 통해 분리시킨 다음, 상기 분할제를 제거하여 거울상 이성질체가 풍부하게 존재하는 형태의 고유 화합물을 형성시키는 것과 같은 통상의 방법에 의해 수행될 수 있다. 상기 과정 중 어느 것도, 화합물의 거울상 이성질체의 순도를 증가시키기 위해 반복 실시될 수 있다.

본원에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합을 갖거나 기하학적으로 비대칭인 다른 중심을 갖는 경우에 그리고 별 다르게 명시되지 않는 한, 상기 화합물은 시스, 트랜스, Z- 및 E- 배열을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되어야 한다.

화학식 (I)의 화합물은 통상의 비독성인 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로, 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로, 흡입 또는 분무에 의해, 또는 직장내로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구적"에는 경피적, 피하적, 혈관내 (예를 들어, 정맥내), 근육내, 또는 경막내 주사 또는 주입 기법 등이 포함된다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 제형이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물 하나 이상은 하나 이상의 비독성의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제와 함께, 및 필요에 따라 다른 활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 약제 조성물은 경구 사용을 위해 적당한 형태, 예를 들어 정제, 트로치, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서일 수 있다.

경구 용도로 사용하기 위한 조성물은 약제 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그러한 조성물에는 약제학적으로 기품있고 풍미있는 제제를 제공하도록 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분이 함유될 수 있다. 정제는 정제 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아린산 마그네슘, 스테아르산 또는 텔크릴 수 있다. 이러한 정제는 코팅되지 않거나, 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 일부 경우에, 상기 코팅은 소화관 내에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 보다 긴 시간에 걸쳐 지속적인 작용을 나타내도록 공지된 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐; 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한 로젠지로서 존재할 수 있다.

수성 혼탁액에는 수성 혼탁액을 제조하는데 적합한 부형제와의 혼합물로 활성 물질이 함유된다. 그러한 부형제는 혼탁화제, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시-메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐파롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아이며; 분산 또는 습윤화제는 천연 포스파티딜, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥사이드와, 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 혼탁액에는 또한 하나 이상의 방부제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스 또는 사카린이 함유될 수 있다.

유성 혼탁액은 식물성유, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 땅콩유, 또는 액체 파라핀과 같은 광유 중에 활성 성분을 혼탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 상기 유성 혼탁액에는 중점제, 예를 들어 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올이 함유될 수 있다. 감미제 및 향미제는 풍미있는 경우 제제를 제공하도록 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르빈산과 같은 산화방지제를 첨가시켜 보존될 수 있다.

물을 첨가하여 수성 혼탁액을 제조하는데 적합한 분산가능한 분말 및 과립은, 분산화제 또는 습윤화제, 혼탁화제 및 하나 이상의 방부제와의 혼합물 형태의 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산화제 또는 습윤화제 또는 혼탁화제의 예로는 상기 언급된 것들이 있다. 부가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 약제 조성물은 또한 수중유형 에멀션 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성유 또는 광유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀션화제는 천연 검, 예를 들어 검 아카시아 또는 검 트라가칸트; 천연 포스파티딜, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 이러한 에멀션에는 또한 감미제 및 향미제가 함유될 수 있다.

시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글루코오스 또는 수크로오스로 제형화될 수 있다. 그러한 제형에는 또한 완화제, 방부제, 향미제 및 착색제가 함유될 수 있다. 약제 조성물은 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이 혼탁액은 상기 언급된 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 혼탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 이러한 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균성의 주사가능한 용액 또는 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성의 비휘발성 유(fixed oil)가 용매 또는 혼탁되는 매질로서 통상적으로 사용되고 있다. 이를 위해 합성된 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 온화한 비휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 올레인산과 같은 지방산이 주사가능 물질의 제조에 사용되고 있음이 확인된다.

화학식(I)의 화합물은 또한, 예를 들어 약물의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 실온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이어서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합시켜 제조될 수 있다. 그러한 물질로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

화학식(I)의 화합물은 멸균성 매질 내에 비경구적으로 투여될 수 있다. 사용된 비히클 및 농도에 따라 달라지나 약물은 비히클 내에 혼탁되거나 용해될 수 있다. 유리하게는, 국소 마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제를 비히클 내에 용해시킬 수 있다.

눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 질환에 대해서, 상기 제형은 전체 량에 대해 예를 들어 0.075 내지 30% w/w, 바람직하게는 0.2 내지 20% w/w 및 가장 바람직하게는 0.4 내지 15% w/w의 양으로 활성 성분을 함유하는 국소 젤, 스프레이, 연고 또는 크림으로서, 또는 좌약으로서 적용되는 것이 바람직하다. 연고로 제형화시키는 경우에, 활성 성분은 파라핀 또는 수흔화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다.

대안적으로, 활성 성분은 수중유형 크림 베이스를 사용하여 크림으로 제형화될 수 있다. 필요에 따라, 크림 베이스의 수성 상에는, 예를 들어 30% w/w 이상의 다가 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물이 포함될 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는, 피부 또는 그 밖의 치료해야 할 영역을 통해 활성 성분이 흡수 또는 침투되는 것을 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 그러한 피부 침투 향상제의 예로는 디메틸솔포시드 및 관련된 유사물이 있다. 본 발명의 화합물은 경피 장치(transdermal device)에 의해 투여될 수도 있다. 바람직하게는 국소 투여는 저장소 및 다공성 멤브레인 유형의 패치 또는 고체 매트릭스 변종 패치를 사용하여 수행될 것이다. 어느 하나의 경우에, 활성 성분은 저장소 또는 미소캡슐로부터 멤브레인을 통해, 피부 또는 수용체 점막과 접촉하는 활성 성분 침투가능한 접착제 내로 연속적으로 전달된다. 활성 성분이 피부를 통해 흡수되는 경우에, 활성 성분의 조절된 소정 량의 흐름이 수용체 내로 투여된다. 미소캡슐의 경우에, 캡슐화제가 또한 멤브레인으로서 작용할 수 있다. 경피 패치에는 아크릴 에멀션과 같은 접착 시스템을 구비한 적합한 용매 시스템 내의 화합물, 및 폴리에스테르 패치가 포함된다. 본 발명의 에멀션의 유성 상은 공지된 방식으로 공지된 성분을 사용하여 제조될 수 있다. 이 상은 에멀션화제만을 포함할 수 있지만, 이는 지방, 오일, 또는 지방 및 오일 모두와 하나 이상의 에멀션화제의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 에멀션화제가, 안정화제로서 작용하는 친유성 에멀션화제와 함께 포함된다. 또한, 오일과 지방이 모두 포함되는 것이 바람직하다. 또한, 안정화제를 함유하거나 함유하지 않은 에멀션화제는 소위 에멀션화되는 왁스(emulsifying wax)를 구성하며, 오일 및 지방과 함께 상기 왁스는 소위 에멀션화되는 연고 베이스를 구성하는데, 이 연고 베이스는 크림 제형의 유성의 분산된 상을 형성한다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 에멀션화제 및 에멀션 안정화제에는 특히 트윈 60, 스펜 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트가 포함된다. 제형에 대해 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적하는 미용학적 특성을 달성하는 가에 기초하여 이루어는데, 왜냐하면 사용될 대부분의 오일 내에서의 에멀션 약제 제형의 용해도가 매우 낮기 때문이다. 따라서, 크림은 튜브 또는 기타 용기로부터 누출되지 않도록 기름기가 없고, 얼룩이 없으며, 적당한 점도를 가진 세척가능한 제품인 것이 바람직하다. 디-이소아디페이트, 이소

세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트와 같은 직쇄 또는 분지쇄, 모노- 또는 2염기성 알킬 에스테르, 분지쇄 에스테르의 혼합물을 사용할 수 있다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 다르게는, 흰색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 미네랄 오일과 같은 고 융점 지질을 사용할 수 있다.

안구에 국소 투여하기 적합한 제제는 활성 성분을 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매에 용해 또는 혼탁한 점안제를 또한 포함한다. 항염증성 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제중에 0.5 내지 20%, 이롭게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다. 치료적 목적을 위해, 본 조합 발명의 활성 화합물은 통상 지시된 투여 경로에 적합한 하나 이상의 보조제와 혼합된다. 만일 경구 투여할 경우, 화합물은 랙토스, 수크로오스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로오스에 스테르, 셀룰로오스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산 나트륨, 폴리비닐파리돈, 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합할 수 있고, 간편한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화할 수 있다. 이와 같은 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스에서 활성 화합물을 분산하여 제공함으로써 조절성 방출 제제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 또는 혼탁액은 경구 제제에서 사용이 언급된 하나 이상의 담체 또는 희석제를 포함하는 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 소듐 클로라이드, 및/또는 여러 가지 버퍼에서 용해할 수 있다. 다른 보조제 및 투여경로는 약제학적 분야에서 매우 잘 알려져 있다.

1일당 체중의 킬로그램당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg의 용량값이 상기의 질환을 치료하는데 유용하다(1일당 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 용량 형태를 생산하기 위한 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 함량은 치료될 숙주 및 특정 투여경로에 따라 변화될 수 있다. 용량 단일 형태는 일반적으로 활성성분의 약 1 mg 내지 약 500 mg을 포함할 수 있다. 1일 용량은 1일당 1 내지 4회분으로 투여될 수 있다. 피부 질환의 경우, 본 발명의 화합물의 국소 제제를 1일 2번 내지 4번 영향받는 영역에 적용하는 것이 바람직할 수 있다.

그러나, 모든 특정 환자에 대한 특정 용량 수치는 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 건강, 성별, 식이, 투여시간, 투여경로 및 배출율, 약물 조합 및 치료를 받는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 수 있다고 이해된다.

비-인간 동물의 투여를 위해, 제제는 동물의 사료 또는 음료수에 첨가할 수 있다. 동물들이 식이와 함께 조성물의 치료적으로 적합한 함량을 섭취할 수 있기 때문에 동물 사료 및 음료수에 제제화하는 것이 편리할 수 있다. 사료 또는 음료수에 첨가하기 위한 프리믹스로서 조성물이 존재하는 것도 편리할 수 있다. 바람직한 비-인간 동물은 사육하는 동물을 포함한다.

상기와 같이, 본 발명은 또한 I형 및 II형 당뇨병의 조합치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일면에서, 본 발명은 군증후 X 또는 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병)을 경험하거나 겪고 있는 환자의 심혈관 위험 프로필을 개선하기 위한 하나 이상의 안지오텐신 변환 효소(ACE) 저해제와 조합된 화학식(I)의 화합물의 사용방법을 제공한다. 이 방법은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험인자의 감소를 특징으로 한다.

이들 방법은 군증후 X 또는 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 고지혈증의 감소를 포함한다. 이들 방법은 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치를 감소시키고 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치를 증가시키는 방법을 포함한다. 이 방법은 또한 II형 당뇨병에서 죽상 동맥 경화증의 저해, 예방 또는 감소, 또는 그의 위험인자의 감소에 유용한 특징을 갖는다.

이 방법은 또한 II형 당뇨병에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소를 포함한다.

본 발명에서 사용될 수 있는 ACE 저해제는 퀴나프릴, 라미프릴, 베라파밀, 캡토프릴, 딜티아젬, 클로니딘, 히드로클로르티아지드, 베나제프릴, 프라조신, 포시노프릴, 리시노프릴, 아테놀롤, 에날라프릴, 페린드로프릴, 페린드로프릴 tert-부틸아민, 트란돌라프릴 및 모엑시프릴, 또는 이들 화합물의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다.

본 발명은 또한 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병)을 경험하거나 겪고 있는 환자, 바람직하게는 인간 II형 당뇨병 또는 중후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 또는 뇌혈관 위험 프로필을 개선하기 위한 화학식(I)의 PTPase 저해제의 사용방법을 제공한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 중후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심장질환, 뇌졸중, 또는 심장마비의 위험 인자의 감소를 특징으로 한다.

본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에서 II형 당뇨병 또는 증후군 X의 치료를 위한 하나 이상의 PTPase 저해제, 하나 이상의 바이구아니드제, 및 임의의 하나 이상의 설포닐우레아제의 약제학적 조합의 사용방법을 제공한다. 또한 치료가 필요한 환자에서 인슐린 내성 또는 고혈당증에 의해 매개되는 대사적 질환의 치료 또는 저해를 위한 이들 제제의 사용방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에 혈액 글루코스 수치를 조절하는 방법을 포함한다.

각각의 이들 방법은 그의 필요를 요하는 환자에 약제학적 유효량의

a) 화학식 (I)의 PTPase 저해제; 및

b) 바이구아니드제; 및

c) 임의의 설포닐우레아제의 투여를 포함한다.

본 발명에 유용한 바이구아니드제(biguaine agent)는 메트포민 및 그의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 설포닐우레아제는 글리부라이드, 글리부라이드, 글리피지드, 글리메프리드, 클로르프로파미드, 툴부타미드, 또는 툴라자미드, 또는 이들 약물의 약제학적으로 허용되는 염 형태로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

본 발명은 또한 군증후 X 또는 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병), 바람직하게는 인간 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 위험 프로필을 개선하기 위한 미그리톨 또는 마카르보스와 같은 하나 이상의 알파-글리코시데이즈 저해제와 조합된 화학식 (I)의 PTPase 저해제를 포함하는 약제학적 조성물 및 사용방법을 제공한다. 이들 방법은 필요를 요하는 환자에서 심장질환, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험 인자의 감소를 특징으로 한다.

이들 방법은 II형 당뇨병에서 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치의 감소 및 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치의 증가를 위한 방법을 포함하는 II형 당뇨병에서 고지혈증의 감소를 포함한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 죽상 동맥 경화증 또는 이의 위험 인자의 저해, 예방 또는 감소에 유용한 특징을 갖는다.

이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소를 포함한다.

본 발명에 사용될 수 있는 알파-글리코시데이즈 저해제는 미그리톨 또는 아카르보스 또는 이들 화합물의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다.

본 발명은 또한 하기 질환을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 군증후 X 또는 II형 당뇨병의 관리 및 심혈관 위험 프로필의 개선을 위한 본 발명의 PTPase 저해제 및 설포닐우레아제의 사용방법을 제공한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비를 위해 환자에서 위험 인자의 감소를 특징으로 한다. 이들 방법은 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 고지혈증의 감소를 포함하고, 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치, 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치, 및 총 혈액 지질단백 수치의 감소를 위한 방법을 포함한다. 이들 방법은 또한 군증후 X 또는 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 죽상 동맥 경화증 및 이의 위험 인자의 저해, 예방 또는 감소를 특징으로 한다. 이들 방법은 또한 이같은 환자에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소를 포함한다.

대표적 설포닐우레아제는 글리피지드, 글리부리드(글리벤클라미드), 클로르프로파미드, 툴부타미드, 툴라자미드, 및 글리메프리리드 또는 이들 약물의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다.

또한, 본 발명은 본 발명의 PTPase 저해제 및 적어도 하나의 티아졸리딘디온제의 조합을 제공한다. 상기 조합은 치료가 필요한 환자에서 군증후 X 또는 II형 당뇨병의 치료, 저해 또는 유지에 유용하다. 따라서, 이 조합의 사용방법을 본 발명에서 제공한다. 이와 같이, 본 발명은 필요한 환자에서 인슐린 내성 또는 고혈당증에 의해 매개되는 대사 질환의 치료 또는 저해를 위한 이들 제제의 사용방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에서 혈액 글루코스 수치를 조절하는 방법을 포함한다.

각각의 이들 방법은 그의 필요한 환자에게 약제학적 유효량의:

a) 피오글리티존 및 로시글리타존, 또는 이들 약물의 약제학적으로 허용되는 염 형태에서 선택된 것과 같은 티아졸리딘디온제; 및

b) 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함한다.

본 발명은 또한 하나 이상의 항지혈증제와 조합된 PTPase 저해제를 포함하는 약제학적 조성물 및 그의 사용방법을 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병), 바람직하게는 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 위험 프로필의 개선에 유용하다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비의 위험 인자의 감소를 포함한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병에서 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치의 감소 및 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치의 증가를 포함하는 II형 당뇨병에서 고지혈증의 감소를 포함한다. 이들 조성물 및 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 죽상 동맥 경화증, 또는 이의 위험 인자의 저해, 예방 또는 감소에 유용하다. 이같은 면에서, 상기 조성물 및 방법은 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소에 유용하다.

본 발명에 사용하기 적합한 대표적인 항지혈증제는 담즙산 억제제, 피브릭산 유도체, HMG-CoA 환원효소 저해제 및 니코틴산 화합물을 포함한다. 본 발명에 유용한 담즙산 억제제는 콜레티풀 및 콜레세벨람 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 피브릭산 유도체는 클리포피르레이트, 쟈피브로질 및 폐토피브레이트를 포함한다. 본 발명에 유용한 HMG-CoA 환원효소 저해제는 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바트스타틴 및 심바스타틴, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 니아신은 본 발명의 방법에 사용할 수 있는 니코틴산 화합물의 예이다. 또한 오르리스탯과 같은 리페이즈 저해제가 유용하다.

본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 알도스 환원효소 저해제(ARI)의 조합인 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조합은 II형 당뇨병, 또는 이에 관련된 증상 및 질환의 치료, 저해 또는 예방을 위한 방법에 유용하다. 이들 방법은 이같은 치료가 필요한 환자에게 약제학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 ARI의 조합을 포함하는 약제학적 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 이들 조성물 및 방법은 당뇨병성 신증, 망막증, 각막증, 당뇨병성 포도막염, 백내장의 치료, 예방 또는 저해에 유용하다.

대표적인 적합한 ARI는 미국특허 제6,420,426호 및 제6,214,991호에 기재되어 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 ARI의 조합은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험 인자의 저해 또는 감소에 유용하다. 따라서, 이같은 면에서 본 발명은 II형 당뇨병에서 고지혈증 및/또는 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치를 감소시키는데 유용하다. 또한 이같은 면에서, II형 당뇨병에서 죽상 동맥 경화증 또는 그의 위험 인자의 저해, 예방 또는 감소를 위한 방법을 포함한다. 이같은 면은 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 저하를 포함한다.

본 발명은 또한 I형 또는 II형 당뇨병의 관리를 위한 화학식 (I)의 화합물 및 인슐린(들)의 사용방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 조합 치료, 즉, 화학식 (I)의 화합물을 인슐린과 조합하여 투여하는 것을 제공한다. 상기 조합 치료는 화학식 (I)의 화합물 및 인슐린의 동시 또는 순차적 투여를 포함한다. 이 면에 유용한 인슐린은 천연적으로 발생하는 인슐린 및 합성 인슐린을 포함한다.

본 발명의 방법 및 조합에 유용한 인슐린은 속효성 인슐린, 중시간 작용 인슐린, 지속성 인슐린, 및 중시간 작용 및 속효성 인슐린의 조합을 포함한다.

상업적으로 구입가능한 속효성 인슐린 생성물은 HUMALOG® 브랜드 리스프로 주사 (rDNA 오리진); HUMULIN® 표준 인간 주사, USP [rDNA 오리진]; HUMULIN 표준 U-500 농축 인간 주사, USP [rDNA 오리진]; Eli Lilly로부터 구입가능한 REGULAR ILETIN II (인슐린 주사, USP, purifiea pork); 및 NOVOLIN® 인간 인슐린 주사 및 VENOSULIN® BR 벼페화 표준 인간 주사(각각 Novo Nordisk Pharmaceuticals에 구입가능)을 포함한다.

본 발명에 유용한 상업적으로 구입가능한 중시간 작용 인슐린은, 제한되지는 않지만, HUMULIN® L 브랜드 LENTE® 인간 인슐린 [rDNA 오리진] 아연 혼탁액, HUMULIN® N NPH 인간 인슐린 [rDNA 오리진] 이소페인(isophane) 혼탁액, LENTE® ILETIN.RTM. II 인슐린 아연 혼탁액, USP, 돼지에서 정제됨, 및 Eli Lilly에서 구입가능한 NPH ILETIN® II 이소페인 인슐린 혼탁액, USP, 돼지에서 정제됨, Aventis Pharmaceuticals에서 구입가능한 LANTUS® 인슐린 글라진 [rDNA 오리진] 주사, 및 NOVOLIN L Lente® 인간 인슐린 아연 혼탁액 (제조합 DNA 오리진), 및 Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc, Princeton N.J에서 구입가능한 NOVOLIN N NPH 인간 인슐린 이소페인 혼탁액(제조합 DNA 오리진) 생성물을 포함한다.

본 발명의 방법 및 제제에 유용한 중시간 작용 및 속효성 인슐린 조합은, 예컨대, HUMALOG® Mix 75/25 (75% 인슐린 리스프로 프로타민 혼탁액 및 25% 인슐린 리스프로 주사), HUMULIN® 50/50 (50% 인간 인슐린 이소페인 혼탁액 및 50% 인간 인슐린 주사) 및 HUMULIN® 70/30 (70% 인간 인슐린 이소페인 혼탁액 및 30% 인간 인슐린 주사)(각각은 Eli Lilly 사로부터 구입가능)이다. 또한 Novo Nordisk Pharmaceuticals에서 구입가능한 조합생성물의 NOVALIN® 70/30 (70% NPH, 인간 인슐린 이소페인 혼탁액 및 30% 표준, 인간 인슐린 주사) 계통을 사용할 수 있다.

본 발명에서 유용한 상업적으로 구입가능한 지속성 인슐린은 Eli Lilly사로부터 구입가능한 HUMULIN® U Ultralente® 인간 인슐린 [rDNA 오리진] 연장된 아연 혼탁액을 포함한다.

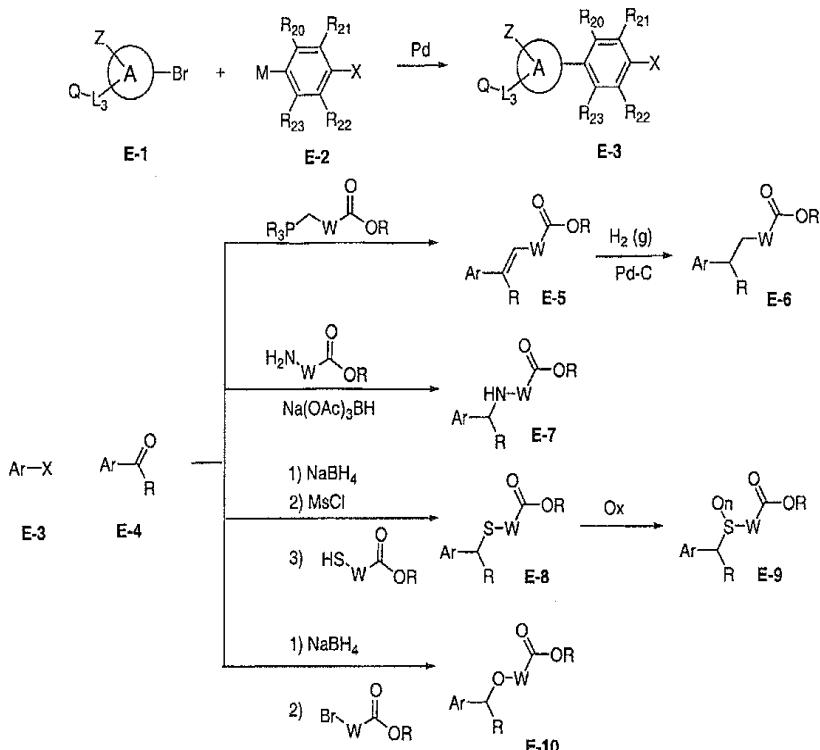
또한 본 발명의 방법에는 흡입성 인슐린 생성물, 예컨대, Pfizer사 및 Aventis SA에서 개발한 EXUBERA® 흡입성 인슐린 생성물이 유용하다.

각각의 이들 인슐린 생성물은 본 명세서에 참조로서 삽입된 관련된 섹션인 Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, published by Medical Economics Company, Inc. at Montvale, N.J.에서 각각의 제품에 대해 기술된 공지의 투여, 용량 및 요법을 사용하여 의약 전문가에 의해 직접 투여될 수 있다. 이 면에서, 본 발명은 예컨대, I형 또는 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병), 바람직하게는 인간 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 및 뇌혈관 위험 프로필을 개선하는 방법을 포함한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험 인자의 저해 또는 감소를 특징으로 한다.

본 발명의 화합물은 공지의 화학적 반응 및 방법을 사용함에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 합성하는 대표적인 방법을 하기에 제시한다. 목적하는 표적 화합물을 위해 필요한 치환체의 특성은 대체로 합성의 바람직한 방법을 결정한다는 것이 이해된다. 이들 방법의 모든 가변기는 이들을 하기에 특정하지 않는다면 일반적인 기술되는 것에 따라 기술된다.

제조방법

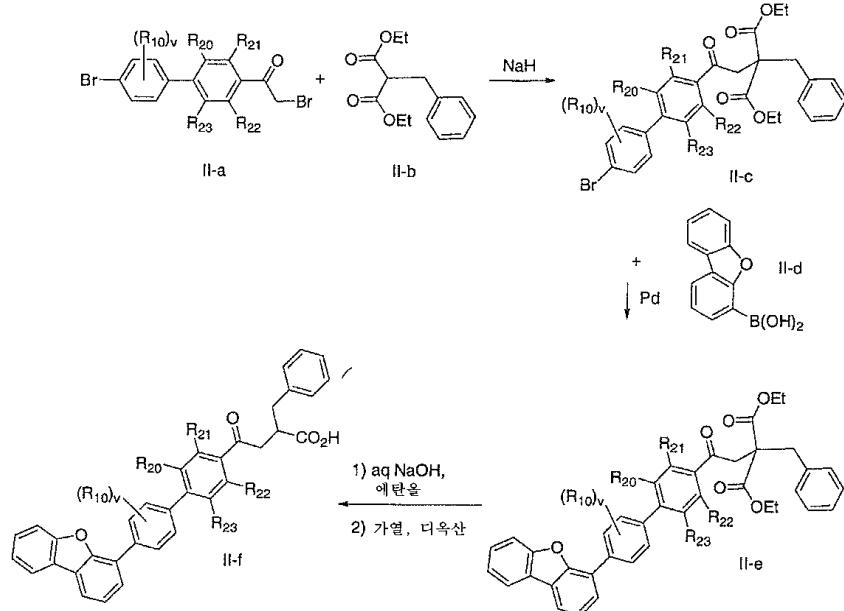
다양한 L 링커 (화학식 I)를 가진 화합물은 일반 반응식 I에서 기술된 화학반응식을 사용하여 제조될 수 있다. 여기에서 아릴 또는 헤테로아릴 브롬 E-1을 요망되는 L-CO₂R 치환체를 제공하기 위하여, 개질될 수 있는 작용기 X를 함유하는 중간체 E-2에 커플링된다. 중간체 E-1 및 E-2 사이의 초기 커플링 반응은 종종 전이 금속 커플링 반응을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 유형의 가장 유용한 반응의 일부는 스즈키(Suzuki), 스틸(stille) 및 네기쉬(Negishi) 반응을 포함한다. 또한 일부 실시예에서는, 금속-M이 E-중간체상에 있고, 할로겐 바람직하게는 Br 또는 I이 E-2중간체상에 있는 커플링 작용기를 역반응시키는 것이 보다 간편할 수 있다. 다양한 X 치환체가 특정 L₁-CO₂R를 가진 화합물을 제조하는데 유용할 수 있다. 일부 유용한 X 치환체는 살포아미드, 산, 에스테르, 알데히드, 케톤, 아미드, 니트로기, 아닐리노기, 하이드록시기, 살파이드 및 할라이드를 포함한다. 알데히드 또는 케톤과 동등한 X를 가진 중간체 E-3으로부터 제조된 표적 화합물의 일부 예는 반응식 E에서 도시된다.



반응식 I

위 텅형 시약을 가진 카르보닐 화합물의 처리는 불포화 유도체 E-5을 제공한다. 포화 화합물 E-6이 필요하다면, 예를 들어 탄소상의 팔라듐과 단순 수소화가 사용될 수 있다. 일부 경우에, 카르복시산 잔기($R=H$)가 반응식에서 반응을 촉진시키기 위하여 에스테르로서 보호될 필요가 있을 수 있다. 카르보닐 화합물 E-4는 또한 상응하는 아민 E-7을 수득하기 위하여 환원 아민화 반응에서 소듐 트리아세토보로하이드라이드와 같은 환원제를 사용하여 아민 유도체와 커플링될 수 있다. 알데히드 또는 케톤 E-4를 소듐 보로하이드라이드와 환원시켜서 상응하는 알콜을 수득한다. 이 알콜을 메실레이트 또는 할라이드와 같은 이탈기로 순차적으로 변환시키고 티올과 같은 뉴클레오플로 대치시켜서 설파이드 E-8을 수득하고, 이 설파이드는 요망된다면 솔포사이드 또는 설폰을 형성하기 위하여 산화될 수 있다. 유사하게 동일한 메실레이트 또는 할로겐이탈기는 상응하는 아민 및 에테르 링커를 수득하기 위하여 아민 또는 알콜과 같은 다른 뉴클레오플로 대치될 수 있다. 소듐 보로하이드라이드 환원 생성물은 또한 개별적으로 단순 알킬화 또는 밀수노브 조건을 사용하여 알킬 할라이드 또는 치환된 폐놀로 직접 커플링될 수 있다.

L이 $-C(O)-$ 알킬-인 화합물의 한 제조 방법이 반응식(I)에 기재되어 있다. 이 반응식에서, 말로네이트(I-a)와 할라이드(I-b)가 반응하여, 커플링된 생성물(I-c)을 형성한 후, 전이 금속 매개 반응에 의해 I-d와 커플링된다. 당업자는 I-b에 대한 I-a의 커플링을 수행하기 위해 다양한 염기가 사용될 수 있고, I-b의 폐널기가 다양한 기로 치환될 수 있음을 인지할 것이다. 더욱이, I-d의 구조는 디벤조푸란에 제한되지 않고, I-d 상의 작용기가 봉소 유도체에 제한되지 않으며, 할라이드 및 다양한 솔포네이트가 또한 사용된다. 또한, 헥(Heck) 반응 또는 스틸(Stille) 반응과 같은 기타 커플링 반응은 또한 I-d에 대한 I-c의 커플링을 수행하기에 유용하다. 이후, I-e는 가수분해되어 디-산(di-acid)을 형성한 후, 당분야에 공지된 방법을 이용하여 데카르복실화되어 최종 생성물이 생성된다.



반응식 II

당업자는 하기의 실시예에 의해 입증되는 바와 같이, 출발 물질 및 반응 조건이 변경될 수 있고, 반응의 순서가 변경되고, 추가의 단계가 사용되어 본 발명에 포함되는 화합물을 생성할 수 있음을 인지할 것이다. 몇몇 경우에서, 특정한 반응 작용성의 보호가 몇몇의 상기 변형을 달성하기 위해 필요할 수 있다. 일반적으로, 이러한 보호기에 대한 필요성 뿐만 아니라 이러한 기가 부착 및 제거되기에 필요한 조건이 유기 합성의 당업자에게 명백할 것이다.

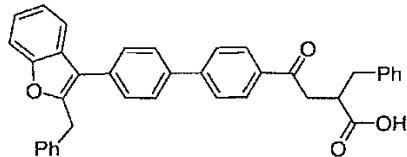
특허를 포함하는 이러한 적용을 언급하는 모든 내용 및 참조문헌의 설명은 참조로서 본원에 통합되어 있다.

본 발명의 화합물의 제조는 하기의 실시예에 의해 추가로 예시되나, 이에 기재된 특정한 방법 및 화합물에 대한 범위 또는 사상에 있어서 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어선 안된다.

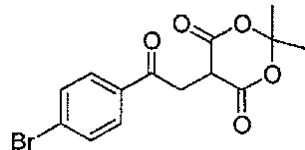
실시예

실시예 1

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조풀란-3-일)-비페닐-4-일]-4-옥소-부티르산의 제조



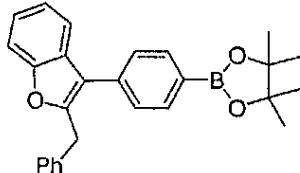
단계 1 : 5-[2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸]-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온의 제조



무수 THF(25 mL) 중 멜드럼산(Meldrum's acid)(5.0 g, 35 mmol)의 용액을 무수 THF(25 mL) 중 수소화 나트륨(95%, 960 mg, 38 mmol)의 교반된 용액에 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 실온에서 교반시켰다. 무수 THF(25 mL) 중 2,4'-디브로모아세토페논(11.6 g, 42 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 용액을 16 내지 24 시간 동안 실온에서 교반시

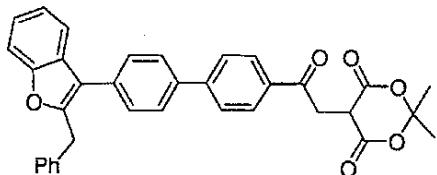
켰다(TLC 콘트롤(control)). 반응 혼합물을 물(50 mL)에 따르고, 0.5 N 염산으로 pH를 2 내지 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 결합된 추출물을 물, 포화된 수성의 NaCl로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 분쇄시키고 MeOH로부터 여과시켜 백색의 고형물로 표제 화합물을 생성시켰다(6.56 g).

단계 2 : 2-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)페닐]-벤조푸란의 제조



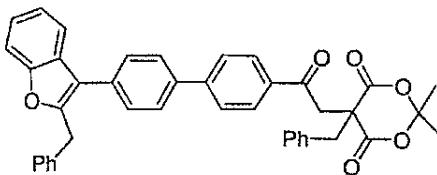
무수 DMSO (20 mL) 중 비스-(피나콜레이토)디보론 (2.64 g, 10.41 mmol)의 용액을 무수 DMSO (20 mL) 중 트리플루오로메탄슬픈산-4-(2-벤질벤조푸란-3 일)페닐 에스테르 (4.09 g, 9.47 mmol) 및 아세트산 칼륨 (3.71 g, 37.9 mmol)의 교반된 혼탁액에 첨가하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)-DCM 복합체 (770 mg, 0.95 mmol)을 고형으로 첨가하고, 생성된 혼탁액을 4시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 (150 mL)로 희석시키고, 물 (2 × 50 mL), 포화된 수성 NaCl (3 × 50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 10% 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 생성물을 정제하여 백색의 고형물로 표제 화합물을 생성하였다(2.96 g).

단계 3 : 5-{2-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)-비펜-4-일]-2-옥소에틸}-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온의 제조



무수 DMSO (5 mL) 중 2-벤질-3-[4'-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)페닐]-벤조푸란 (500 mg, 1.22 mmol)의 용액을 무수 DMSO (5 mL) 중 5-[2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸]-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온 (436 mg, 1.22 mmol) 및 제3 인산칼륨 (1.04 g, 4.88 mmol)의 교반된 혼탁액에 첨가하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)-DCM 복합체 (100 mg, 0.12 mmol)를 고형물로서 첨가하고, 생성된 혼탁액을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르(150 mL)로 희석시키고, 물(2 × 50 mL), 포화된 수성 NaCl (3 × 50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵坦중 50 내지 60 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 회백색의 고형물로 표제 화합물을 생성시켰다(502 mg).

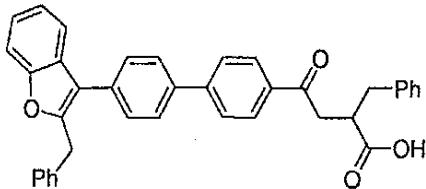
단계 4 : 5-벤질-5-{2-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)-비펜-4-일]-2-옥소에틸}-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온의 제조



THF/DMF (5:1; 6 mL) 중 5-{2-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)-비펜-4-일]-2-옥소에틸}-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온 (200 mg, 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 무수 THF (5 mL) 중 수소화 나트륨 (95%, 10.2 mg, 0.40 mmol)의 교반된 혼탁액에 적가하였다. 투명한 용액을 30분 동안 실온에서 교반시킨 후, THF (5 mL) 중 벤질 브로마이드 (76 mg, 0.44 mmol)의 용액을 적가한 후, 테트라-n-요오드화 부틸암모늄 (5 mg)을 고체로 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 60°C로 가온하고(TLC 콘트롤), 실온으로 냉각시킨 후 물(10 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (3 × 15

mℓ)로 추출하였다. 결합된 유기상을 물 (2×10 mL), 포화된 NaCl (3×10 mL)로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 분쇄시키고 MeOH로부터 여과시킴으로써 정제된 연황색 고형물로서 표제 화합물을 생성시켰다(210 mg).

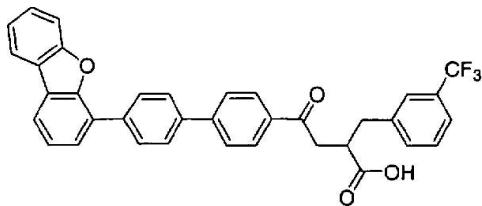
단계 5 : 2-벤질-4-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-4-옥소부티르산의 제조



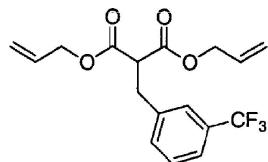
2 N 염산 (1 mL)을 THF (5 mL)중 5-벤질-5-{2-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)-비페닐-4-일]-2-옥소에틸}-2,2-디메틸-[1,3]디옥산-4,6-디온 (200 mg)의 교반된 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 6시간 동안 70°C에서 가열한 후, 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 고형물을 DMSO (5 mL)중에 재용해시키고, 3시간 동안 150°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 물(20 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출하였다. 결합된 추출물을 물(2×10 mL), 포화된 수성 NaCl (3×10 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 분쇄시키고 MeOH로부터 여과시킴으로써 정제된 연황색의 고형물로서 표제 화합물을 생성시켰다(65 mg).

실시예 2

4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)-부티르산의 제조

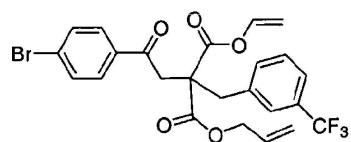


단계 1: 디알릴-2-(3-트리플루오로메틸벤질) 말로네이트의 제조



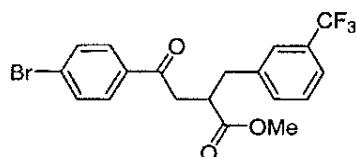
디알릴 말로네이트 (1.2 g, 6.52 mmol)를 실온하에 무수 THF (30 mL)중의 수소화나트륨 (95%, 172 mg, 6.85 mmol)의 교반된 혼탁액에 적가하였다. 투명한 용액을 실온에서 30min 동안 교반시킨 후, THF (10 mL)중의 3-트리플루오로메틸 벤질 브로마이드 (1.7 g, 7.18 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4 h 동안 가온시키고 (TLC 조절), 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 2N 염산으로 pH 3으로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3×30 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물 및 포화된 수성 NaCl로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물 (1.03 g)을 수득하였다.

단계 2: 디알릴-2-[2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸]-2-(3-트리플루오로메틸벤질)말로네이트의 제조



무수 THF (20 mL)중의 디알릴-2-(3-트리플루오로메틸벤질)말로네이트 (1.03 g, 3.01 mmol)를 실온에서 무수 THF (20 mL)중의 수소화나트륨 (95%, 84 mg, 3.31 mmol)의 교반된 혼탁액에 적가하였다. 투명한 용액을 실온에서 30min 동안 교반시킨 후, THF (10 mL)중의 2,4'-디브로모아세토페논 (1.0 g, 3.61 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 3h 동안 가온시키고 (TLC 조절), 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 2N 염산으로 pH 3으로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물 및 포화된 수성 NaCl로 연속적으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥탄중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물 (1.23 g)을 수득하였다.

단계 3: 메틸-4-(4-브로모페닐)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)부티레이트의 제조

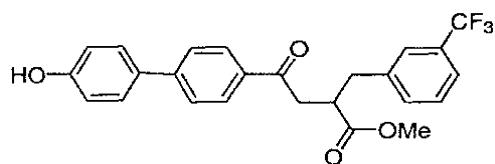


3N 수산화나트륨 (3 mL)을 THF (20 mL) 및 MeOH (3 mL)중의 디알릴-2-[2-(4-브로모페닐)-2-옥소에틸]-2-(3-트리플루오로메틸벤질)말로네이트의 교반된 용액에 적가하고, 반응물을 완료될 때 까지 실온에서 교반하였다 (TLC 제어). 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하고, 6N 염산으로 pH 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물, 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축하여 연황색 고형물로서의 2-[2-(브로모페닐)-2-옥소에틸]-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)말론산을 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 즉시 사용하였다.

미정제 말론산을 디옥산 (25 mL)중에 용해시켰다. 6 N 염산 (3 방울)을 첨가한 후, 용액을 16 h 동안 가열하여 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석시켰다. 유기상을 물, 포화된 수성 NaCl로 건조시키고, 무수 MgSO₄으로 건조시키고, 여과시키고 진공하에 농축시켜 백색 고형물로서의 4-(4-브로모페닐)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)부티르산을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

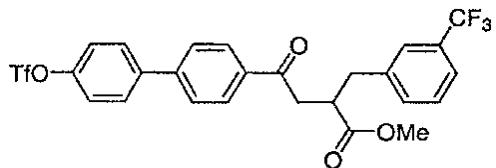
이전 단계로부터의 미정제 산을 무수 MeOH (10 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드 (340mg, 220 μL, 2.85 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 min 동안 교반시킨 후, 실온으로 가온시키고, 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 탄산수소나트륨 포화 용액을 첨가하여 pH를 8-9로 조절한 후, 용액을 디에틸 에테르 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물, 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산중의 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 무색 오일로서의 표제 화합물 (640 mg)을 수득하였다.

단계 4: 메틸-4-(4'-히드록시비페닐-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸벤질)부티레이트의 제조



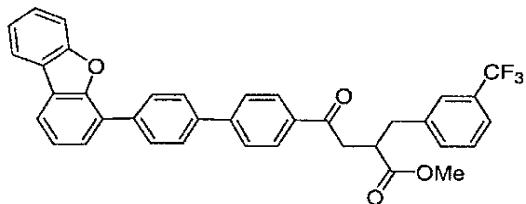
MeOH (3 mL)중의 4-히드록시페닐붕소산 (160 mg, 1.2 mmol) 용액을 톨루엔 (10 mL)중의 메틸-4-(4-브로모페닐)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)부티레이트 (270 mg, 0.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (21 mg, 4 mol%) 및 2N 탄산나트륨 (0.75 mL, 1.5 mmol)을 첨가한 후, 반응물을 완료될 때 까지 4-5 h 동안 90 °C (오일조 온도)로 가열시켰다 (TLC 조절). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 0.5 N 염산으로 pH 3으로 조절하고, 물과 에틸 아세테이트로 분할하였다. 상을 분리하고, 수성상을 추가로 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물 및 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축하였다. MeOH로부터 분쇄 및 여과된 표제 화합물은 백색 고형물 (200 mg)이었다.

단계 5: 메틸-4-옥소-4-(4'-트리플루오로메탄설포닐-비펜-4-일)-2-(3-트리플루오로메티-벤질)부티레이트의 제조.



메틸렌 클로라이드 (6 mL)중의 메틸-4-(4'-히드록시비펜-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)부티레이트 (200 mg, 0.45 mmol) 용액에 트리에틸아민 (91 mg, 125 μ L, 0.9 mmol), 및 2-[N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)-아미노]파리딘 (179 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반하고 (TLC 조절), 디에틸 에테르 (30 mL)로 희석하고, 1 N 염산, 물 및 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵坦중의 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고형물로서의 표제 화합물 (240 mg)을 수득하였다.

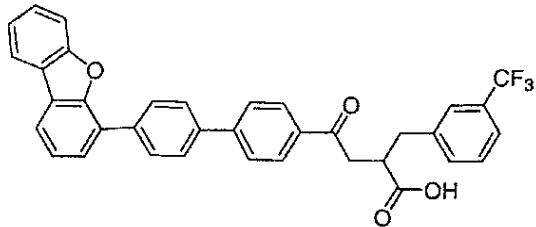
단계 6: 메틸-4-(4'-디벤조푸란-4-일비펜-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메티-벤질)부티레이트의 제조.



메탄올 (5 mL)중의 디벤조푸란-4-붕소산 (133 mg, 0.63 mmol) 용액을 톨루엔 (20 mL)중의 메틸-4-옥소-4-(4'-트리플루오로메탄설포닐옥시-비펜-4-일)-2-(3-트리플루오로메티-벤질)부티레이트 (240 mg, 0.42 mmol) 및 테트라카스 (트리페닐포스핀)-팔라듐(0) (25 mg, 5 mol%)의 교반된 용액에 첨가하였다. 2 N 탄산나트륨 (0.5 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 완료될 때 까지 90 °C (오일조 온도)로 2-3 h 동안 가열하였다 (TLC 조절).

반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트로 분할하였다. 상을 분리하고, 수성상을 추가로 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 물 및 포화된 수성 NaCl로 세척하였다. 유기 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵坦중의 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고형물로서의 표제 화합물 (230 mg)을 수득하였다.

단계 7: 4-(4'-디벤조푸란-4-일비펜-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메티-벤질)부티르산의 제조.



2 N 수산화나트륨 용액 (1 mL)을 테트라하이드로푸란 (5 mL) 및 메탄올 (2 mL)중의 메틸-4-(4'-디벤조푸란-4-일비펜-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메티-벤질)부티레이트 (220 mg)의 교반된 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 반응이 완료될 때 까지 실온에서 교반하고 (TLC 조절), 물 (5 mL)로 희석하고, 2N 염산으로 pH 3으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물, 포화된 수성 NaCl로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드중의 5-10% 메탄올)로 정제하여 백색 고형물로서의 표제 화합물 (190 mg)을 수득하였다. Rf: 0.60 (디클로로메탄중의 10% 메탄올); 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.06 (4H, m, Ar-H), 7.96 (2H, m, Ar-H), 7.77 (4H, t, J = 9 Hz, Ar-H), 7.62 (2H, t, J

= 9 Hz, Ar-H), 7.47 (6H, m, Ar-H), 7.37 (1H, t, J = 8 Hz, Ar-H), 3.46 (2H, m), 3.26 (1H, dd, J = 16, 7 Hz), 3.12 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J = 16, 8 Hz); ESI-LCMS e/z C₃₆H₂₅F₃O₄에 대한 계산치: 578.583, 실측치: 579 (M+ H)⁺, 601 (M+ Na)⁺.

실시예 3

하기 화합물을 계량도에 설명된 방법 및 공정, 및 실시예 1 및 2에 따라 실질적으로 제조하였다.

한 양태에서, 본 발명은 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택된 화학식 1의 화합물을 제공한다:

({4'-[3-(벤질아미노)이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

{[4'-(5-메틸-1H-인돌-1-일)비페닐-4-일}옥시}(페닐) 아세트산;

({4'-[3-(부틸아미노)이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

메틸 ({4'-[(2-벤조일페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐) 아세테이트;

메틸 ({4'-[(2-벤질페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐) 아세테이트;

메틸 ({4'-[(9H-플루오렌-2-일옥시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐) 아세테이트;

메틸 ({4'-[(3-벤조일페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

({4'-[(2-벤조일페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

2-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]옥시}-3-페닐프로판산;

{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

[4-(1-벤질-1H-인돌-6-일)페녹시](페닐)아세트산;

({4'-[10-(에톡시카르보닐)파리도[1,2-a]인돌-3-일]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

{[4'-(1-벤조푸란-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-벤질-1H-인돌-6-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐) 아세테이트;

4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)-부티르산;

{[4'-(1-벤질-1H-인돌-6-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

{[4'-(1-벤질-1H-인돌-5-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

2-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}프로판산;

N-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]설포닐}페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}페닐알라닌;

N-벤질-N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}글리신;

({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}아미노)(페닐)아세트산;

(2R)-2-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}-3-페닐프로판산;

4-(4-디벤조푸란-4-일-페닐)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)-부티르산;

(2S)-2-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}-4-페닐부탄산;

({4'-[2-부틸-1-벤조푸란-3-일)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

에틸 N-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐)-N-메틸페닐알라니네이트;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-N-메틸페닐알라닌;

에틸 N-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라니네이트;

N-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라닌;

{[2'-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1,1':4',1"-테르페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

({4'-[2-부틸-1-벤조푸란-3-일)카르보닐]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]설포닐}(페닐)아세테이트;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}-N-메틸페닐알라닌;

{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]설포닐}(페닐)아세트산;

({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}아미노)(페닐)아세트산;

2-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]옥시}프로판산;

{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]아미노}(페닐)아세트산;

N-({4'-[2-부틸-1-벤조푸란-3-일)메틸]비페닐-4-일}설포닐)-N-메틸페닐알라닌;

N-({4'-[2-부틸-1-벤조푸란-3-일)메틸]비페닐-4-일}카르보닐)-N-메틸페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}-N-메틸발린;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-4-옥소부탄산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-메틸-L-페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-메틸-D-페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-플루오로비페닐-4-일]설포닐}페닐알라닌;

{[4'-(1-벤조티엔-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-(4-니트로벤조일)-L-페닐알라닌;

[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일]옥시](페닐)아세트산;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-플루오로비페닐-4-일]설포닐}-N-메틸페닐알라닌;

[(4"-부틸-1,1':4',1"-테르페닐-4-일)옥시](페닐)아세트산;

N²-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]글루타민;

4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-옥소부탄산;

({4'-[2-벤질-7-플루오로-1-벤조푸란-3-일)카르보닐]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]메티오닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]세린;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]알라닌;

N-{4'-(2-벤질-7-에톡시-1-벤조푸란-4-일)메틸]-3-니트로비페닐-4-일}페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-4-플루오로-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]페닐알라닌;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3,5-디메틸비페닐-4-일]-4-옥소부탄산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-3-일]-4-옥소부탄산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-2-일]-4-옥소부탄산;

N-(4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-[(페닐아세틸)아미노]비페닐-4-일}페닐알라닌;

4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-2-[4-(메틸설포닐)벤질]-4-옥소부탄산;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-4-플루오로페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-4-플루오로-N-메틸페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-3-플루오로페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-3-플루오로-N-메틸페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-N-에틸-4-플루오로페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}류신;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}알라닌;

2-({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}아미노)부탄산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐]-N-[3-(트리플루오로메틸)벤질]류신;

2-{{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}[3-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}부탄산;

메틸 4-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)-4-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)벤질]부타노에이트;

[(4'-{[(9-옥소-9H-플루오렌-1-일)옥시]메틸}비페닐-4-일)옥시](페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-벤조푸란-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세테이트;

{(4'-[3-(부틸아미노)이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]비페닐-4-일}아미노)(페닐)아세트산;

{[4'-(1-벤조티엔-3-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-벤질-1H-인돌-5-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세테이트;

에틸 ({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}아미노)(페닐)아세테이트;

메틸 2-(4-벤조[b]나프토[2,3-d]푸란-11-일페녹시)프로파노에이트;

3-{([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}아미노)부탄산;

N-{[4'-(5-메틸-1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라닌;

N-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]카르보닐}-L-페닐알라닌;

N-(3'-플루오로-3-니트로-1,1':4',1"-테르페닐-4-일)페닐알라닌;

2-벤질-4-[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]-4-옥소부탄산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3-니트로-비페닐-4-일아미노]-3-페닐-프로피온산;

4-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)-4-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)벤질]부탄산;

[(4'-디벤조[b,d]티엔-4-일비페닐-4-일)옥시](페닐)아세트산;

(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메톡시아미노)-페닐-아세트산;

3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메톡시아미노)-3-페닐-프로피온산;

[4'-(5-클로로-인돌-1-일)-비페닐-4-일옥시]-페닐-아세트산;

(3-클로로-4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산;

(4'-디벤조푸란-4-일-2-메틸-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산;

(4'-디벤조푸란-4-일-3-플루오로-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산;

(2-클로로-4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산; 및

(4'-디벤조푸란-4-일-2-트리플루오로메틸-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산.

또 다른 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 화학식 1의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3-플루오로-비페닐-4-설포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;	회백색 고형물로서 분리. R_f 0.32 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR ($CDCl_3$) 12.8 (br. s, 1H), 8.57 (br.s, 1H), 7.93-7.16 (m, 21 H), 4.29 (s, 2H), 3.97(m, 1H); LCMS m/z $C_{36}H_{28}NO_5$ S 계산치 : 605.68 실측치 604.0 (M+1).
2-{[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3-플루오로-비페닐-4-설포닐]-메틸-아미노}-3-페닐-프로피온산;	회백색 고형물로서 분리. R_f 0.36 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR ($CDCl_3$) 7.79(tr, J=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32-7.12(14H), 4.94(q, J=5.1Hz, 1H), 4.26(s, 2H), 3.32 (dd, J=14.4, 5.7 Hz, 1H), 3.07(3H), 3.07-2.92 (1H).
4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-일]-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)-에틸]-4-옥소-부티르산;	베이지색 포말로서 분리. R_f 0.39(10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR ($CDCl_3$) 8.05(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.82-7.23 (m, 19H), 4.24(s, 2H), 3.86(br s, 2H), 3.60 (dd, J=18.0, 7.6Hz, 1H), 3.29-3.13(m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H); LCMS m/z $C_{41}H_{31}NO_6$ 계산치: 633.69 실측치 634.0 (M+1).
2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3,5-디메틸-비페닐-4-일]-4-옥소-부티르산;	연황색 고형물. R_f 0.43(10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR(DMSO-d6) 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62-7.16 (m, 18H), 4.26 (s, 2H), 3.11-2.76 (m, 5H), 2.13 (S, 6H); LCMS m/z $C_{40}H_{34}O_4$: 578.7 실측치 579.0 (M+1).

2-벤질-4-(4'-인돌-1-일-비페닐-4-일)-4-옥소-부티르산;	백색 고형물로서 분리. R_f 0.44 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d6) 12.2 (br.s, 1H), 8.03-7.62 (m, 11H), 7.29-7.13 (m, 7H), 6.72 (br s, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.16-2.81 (m, 4H) ; LCMS m/z $C_{31}H_{25}NO_3$ 계산치 459.5 실측치 460.3(M+1).
2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-3-일]-4-옥소-부티르산;	연황색 포말로서 분리. R_f 0.33 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d6) 8.21 (s, 8.21, 1H), 8.00-7.87 (m, 4H), 7.68-7.56 (m, 5H), 7.35-7.15 (m, 12H), 4.28 (s, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 4H); LCMS m/z $C_{38}H_{30}O_4$: 계산치 550.6 실측치 551.3 (M+1).
2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-2-일]-4-옥소-부티르산;	황색 포말로서 분리. R_f 0.35 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR ($CDCl_3$) 6.94-7.69 (m, 22H), 4.25 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.56 (dd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J_1=18.0$ Hz, $J_2=4.6$ Hz, 1H); LCMS m/z $C_{38}H_{30}O_4$: 계산치 550.6 실측치 551.3 (M+1).
4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-일]-2-(4-메탄설포닐-벤질)-4-옥소-부티르산;	암황색 고형물로서 분리. R_f 0.41' (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR ($CDCl_3$) 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J=10.5 Hz, 4H), 7.63 (d, J=7.5 Hz, 3H), 7.48 (d, J=5.1 Hz, 3H), 7.36-7.20 (m, 7H), 4.26 (s, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 2H), 3.07 (s, 3H).

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산;	백색 포말로서 분리. R_f 0.41 (20%메탄올-80% 에틸 아세테이트); 1H NMR ($CDCl_3$) 7.74-7.56 (m, 9H), 7.42 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 7H), 7.05 (dd, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 2H), 6.84 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10-4.03 (s, 1H), 3.08 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=13.5$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J_1=14.0$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H).
2-{[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐]-메틸-아미노}-3-(4-플루오로페닐)-프로피온산;	회백색 고형물로서 분리. R_f 0.52 (20%메탄올-80% 메틸렌클로라이드); 1H NMR (DMSO-d6) 8.35 (br s, 1H), 7.82-6.90(m, 20H), 4.26 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-3-(3-플루오로페닐)-프로피온산;	백색 고형물로서 분리. R_f 0.42 (20% 메탄올-80% 에틸 아세테이트); 1H NMR (DMSO-d ₆) 8.66 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.80-7.66 (m, 6H), 7.46-7.28 (m, 8H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.08 ($J_1=13.7$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H).
2-{[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐]-메틸아미노}-3-(3-플루오로페닐)-프로피온산;	회백색 고형물로서 분리. R_f 0.20 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라 이드); 1H NMR (DMSO-d ₆) 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.71-7.53 (m, 6H), 7.36-7.20 (8H), 7.09-6.98 (m, 3H), 4.83 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.19 (dd, $J_1=14.1$ Hz, $J_2= 5.1$ Hz, 1H) 2.95 (dd, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).
2-{[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐]-에틸아미노}-3-(4-플루오로페닐)-프로피온산;	백색 고형물로서 분리. R_f 0.38 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR(DMSO-d ₆) 7.94-7.54 (m, 10H), 7.38-7.00 (m, 11H), 4.69 (m, 2H), 3.33 (m, H ₂ O에 의해 불분명해진 2H에 대해 통합됨), 2.93 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 9$ Hz, 3H).
2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-4-메틸-펜탄산;	회백색 포말로서 분리됨. R_f 0.24 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d ₆) 12.61 (br s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.56 (10H), 7.34-7.25 (m, 7H), 4.28 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 1.59- 1.24 (m, 3H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).
2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-프로피온산;	베이지 포말로서 분리됨. R_f 0.43 (20% 메탄올-80% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d ₆) 7.92-7.56 (m, 10H), 7.31-7.23 (m, 7H), 4.28 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).
2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-부티르산;	백색 고형물로서 분리됨. R_f 0.20 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d ₆) 12.6 (br s, 1H), 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95-7.84 (m, 7H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 7H), 4.29 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.79 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).
2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-설포닐아미노)-3-페닐-프로피온산;	회백색 고형물로서 분리됨. R_f 0.20 (10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d ₆) 8.06 (t, $J= 7.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69-7.28 (m, 9H), 7.05-7.04 (m, 5H), 3.83 (m, 1H), 2.87 (dd, $J_1=5.4$ Hz, $J_2= 13.8$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2= 13.8$ Hz, 1H); LCMS m/z C ₃₃ H ₂₅ NO ₅ S: 계산치 547.62 실측치 548.3 (M+1).
(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-설포닐아미노)-페닐-아세트산;	백색 고형물로서 분리됨. R_f 0.47 (20% 메탄올-80% 메틸렌 클로라이드); 1H NMR (DMSO-d ₆) 12.98 (br s, 1H), 8.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J= 7.2$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.90-7.73 (m, 8H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 5H), 4.95 (d, $J= 9.3$ Hz, 1H).
1-[4-[4-(4-클로로-페닐)-5-(4-에틸-페닐)-티아졸-2-일카르바모일]-벤젠설포닐]-피롤리딘-2-카르복실산;	R_f 0.08 (디클로로메탄중의 20% 메탄올)

실시예 4

PTP-1B 활성을 측정하는 방법

시험 화합물을 포스포티로실 도데카펩티드 TRDI(P)YETD(P)Y(P)YRK [SEQ ID NO:1]을 갖는 재조합 사람 PTP1B에 대한 실험관내 억제 활성에 대해 평가하였다. 이는 1146, 1150 및 1151 티로신 잔기에서 포스포릴화된 1142-1153 인슐린

수용체 키나아제 조절 도메인; 기질에 대한 공급원으로서의 IR-트리포스포펩티드에 상응한다. 효소 반응 진행은 포스포펩티드에 대한 말라카이트 그린-암모늄 몰리브데йт 방법에 의해 검출된 바와 같이 무기 포스페이트의 방출을 통해 모니터링된다.

본 발명의 바람직한 화합물은 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 나타내며; 더욱 바람직한 화합물은 1 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 나타낸다. 특히 바람직한 화합물은 300 nM 미만의 IC₅₀ 값을 나타낸다.

본 발명 및 이를 제조하고 이용하는 방식 및 방법은 당업자가 이를 제조하고 이용할 수 있을 정도로 충분히 명료하고 분명하고 정확한 용어로 설명되었다. 상기는 본 발명의 바람직한 구체예를 기술한 것이며, 하기의 청구범위의 사상 또는 범위로부터 벗어나지 않은 변형이 가능할 수 있다. 본 발명으로 여겨지는 내용을 나타내고 명백하게 청구하기 위한 하기 청구범위는 본 발명에 포함된다.

SEQUENCE LISTING

```

<110> Van Zandt, Michael
<120> Substituted Carboxylic Acids
<130> 03-272-B
<140> PCT/US2004/011371
<141> 2004-04-14
<150> 60/467,057
<151> 2003-04-30
<160> 1
<170> PatentIn version 3.2
<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220>
<223> synthetic peptide
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> phosphotyrosine
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(10)
<223> phosphotyrosine
<400> 1

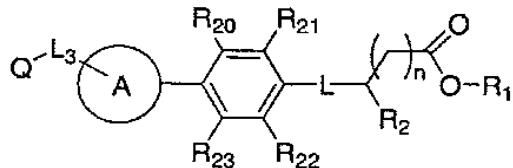
```

Thr Arg Asp Ile Tyr Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys
 1 5 10

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R₁은 H, C₁-C₆ 알킬, 폐닐(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆ 알케닐이며;

R₂는 폐닐, 폐닐(C₁-C₄)알킬, C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₄)알킬-C(O)NH₂, -(C₁-C₄)알킬-C(O)NH(C₁-C₄)알킬, -(C₁-C₄)알킬-C(O)N(C₁-C₄)알킬(C₁-C₄)알킬, -(C₁-C₄)알킬-S(O)_b-(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)히드록시알킬, -(C₁-C₄)알킬-헵테로시클로알킬이고, 여기서, 헵테로시클로알킬기는 폐닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 헵테로시클로알킬 부분, 폐닐 부분, 또는 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -SO₂-(C₁-C₄)알킬, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, b는 0, 1, 또는 2이고;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, 및 R₂₃은 독립적으로 H, 아릴알콕시, 아릴알킬, 할로겐, 알킬, 할로알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆알킬), NH-아릴, NHC(O)-(C₁-C₄)알킬-아릴, N(C₁-C₄ 알킬)C(O)-(C₁-C₄)알킬-아릴, N(C₁-C₄)알킬-아릴, -NHSO₂-아릴, 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)SO₂아릴이며, 여기서 각각의 아릴기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, 할로알킬, 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L은 -SO₂NH-, -SO₂N(C₁-C₄)알킬-, -NHSO₂-, -N(C₁-C₄ 알킬)SO₂-, -O-, -C(O)NH-, -C(O)N(C₁-C₄)알킬-, -SO₂-, -C(O)-(C₁-C₄)알킬-, -(C₁-C₄)알킬-C(O)-, -NH-, -(C₁-C₆ 알킬)-O-N=, 또는 -N(C₁-C₄ 알킬)-이며, 여기서 알킬기는 폐닐로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서, 폐닐은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, OH, NO₂, 할로알킬, 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L₃는 결합, -(C₁-C₄)알킬-O-, -O-(C₁-C₄)알킬, -(C₁-C₄)알킬-, -C(O)-, -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-이거나 존재하지 않으며;

A 고리는 폐닐, 나프탈 및 플루오레닐로 이루어진 군으로부터 선택된 아릴, 또는 헵테로아릴이며, 이들 고리 각각은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않고;

Q는 H, 아릴, 헵테로아릴, -헵테로아릴-알킬, -아릴-헵테로아릴, -아릴-C(O)-아릴, 아릴-(C₁-C₄ 알킬)-아릴, 헵테로아릴-(C₁-C₄ 알킬)-아릴, -헵테로아릴-아릴이며, 여기서 아릴기는 폐닐, 나프탈, 또는 플루오레닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR₆R₇, 또는 폐닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 알카노일, 아릴알카노일, 알콕시카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 헵테로아릴카르보닐, 헵테로아릴, 헵테로시클로알킬카르보닐, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, 또는 -SO₂-아릴이며, 여기서 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

R_2 는 폐닐, 폐닐(C_1-C_4)알킬, C_1-C_6 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬(C_1-C_4)알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4)히드록시알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-프탈이미딜, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피페리디닐, $-(C_1-C_4)$ 알킬-피롤리디닐, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-모르폴리닐이며, 여기서 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 폐닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐기, 또는 폐닐 부분, 또는 이들 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 할로알킬, 또는 (C_1-C_4)할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 되지 않고, 상기에서, b 는 0, 1, 또는 2이며;

Q 는 H, 피리도[1,2-a]인돌릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, -폐닐- $C(O)$ -폐닐, -폐닐- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, -피리딜-폐닐, 플루오레닐, -플루오레닐-피리딜, -플루오레닐-폐닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, -벤즈이미다졸릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, 벤즈옥사졸릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-폐닐, -폐닐-벤즈옥사졸릴, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 폐닐, 또는 디벤조티에닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 폐닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 폐닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 폐닐(C_1-C_4)알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피페리디닐, 피롤리디닐카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 $-SO_2-$ 폐닐이고, 여기서 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, A 고리는 폐닐, 나프틸, 피리딜, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 피롤릴, 푸라닐, 이소인돌릴, 또는 인돌릴로부터 선택되고, 이들 각각은 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

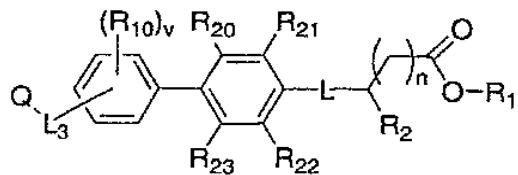
R_{20} , R_{21} , R_{22} 및 R_{23} 은 H, 폐닐알콕시, 폐닐알킬, 할로겐, 알킬, CF_3 , OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, $NH-$ 폐닐, $NHC(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-폐닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬) $C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-폐닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬-폐닐, $-NHSO_2-$ 폐닐, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬) SO_2 폐닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 폐닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 4.

제 3항에 있어서, L은 $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_1-C_4)$ 알킬)-, $-NHSO_2-$, $-O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬-, $-SO_2-$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)-$, $-NH-$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬)-이고, 여기서 알킬기는 폐닐로 치환되거나 치환되지 않고, 여기서, 폐닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서,

R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R₂는 폐닐, 폐닐(C₁-C₄) 알킬, C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₄)알킬-C(O)NH₂, -(C₁-C₄)알킬-S(0)_b-(C₁-C₄)알킬, 또는 (C₁-C₄)하드록시알킬이며, 여기서, 폐닐기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -SO₂-(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)할로알킬, 또는 (C₁-C₄) 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4 개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

v는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R₁₀은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬이며;

L₃은 결합, -O-(C₁-C₄)알킬, -(C₁-C₄) 알킬-, 또는 -C(O)-이거나 존재하지 않는다.

청구항 6.

제 5항에 있어서, Q는 H, 피리도[1,2-a]인돌릴, 인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리딘, -폐닐-C(O)-폐닐, -폐닐-(C₁-C₄) 알킬-폐닐, 플루오레닐, -벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-폐닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴-(C₁-C₄)알킬-폐닐, -폐닐-벤즈옥사졸릴, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 폐닐, 또는 디벤조티에닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR₆R₇, 또는 폐닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 알카노일, 폐닐(C₁-C₄)알카노일, 알콕시카르보닐, 폐닐(C₁-C₄)알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피롤리디닐카르보닐, 또는 -SO₂-폐닐이고, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆) 알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 7.

제 6항에 있어서,

R₂는 폐닐, 폐닐(C₁-C₄) 알킬, 또는 (C₁-C₆)알킬이고, 여기서, 폐닐기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 또는 -SO₂-(C₁-C₄) 알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, 및 R₂₃은 독립적으로 H, 할로겐, 알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆알킬)(C₁-C₆알킬)로부터 선택된 화합물.

청구항 8.

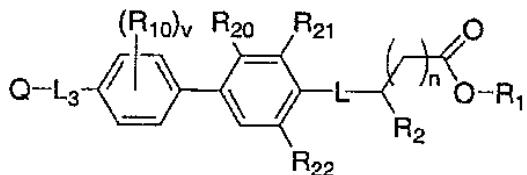
제 7항에 있어서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-C(O)-$ 이고;

Q는 인돌릴, -페닐- $C(O)$ -페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐, 벤조[b]티에닐, 디벤조[b,d]푸란, 페닐, 또는 디벤조티에닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4) 알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



청구항 10.

제 9항에 있어서, L은 $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_1-C_4)$ 알킬)-, 또는 $-SO_2-$ 이고, 여기서, 알킬기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 11.

제 10항에 있어서,

R_1 은 H이고;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이며;

R_2 는 페닐, 벤질, 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 여기서 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 12.

제 11항에 있어서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q는 -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 디벤조[b,d]푸란, 또는 디벤조티에닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐이고; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피리딜, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 13.

제 8항에 있어서, L이 $-O-$ 인 화합물.

청구항 14.

제 13항에 있어서,

R_1 은 H이고;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이며;

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 여기서, 각각의 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 15.

제 14항에 있어서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이며;

Q는 인돌릴, -페닐-C(0)-페닐, -벤조푸라닐-(C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않고; 여기서, R_6 및 R_7 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2-$ 페닐이고, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 16.

제 9항에 있어서, L은 $-C(O)NH-$, $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-NH-$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬-이고, 여기서, 알킬기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 17.

제 14항에 있어서, L은 $-C(O)NH-$, 또는 $-C(O)N(C_1-C_4)$ 알킬-이고; R_1 은 H이며; R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐인 화합물.

청구항 18.

제 17항에 있어서, R_2 은 페닐, 페닐(C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_6)알킬이고, 각각의 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 19.

제 18항에 있어서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q는 인돌릴, -페닐- $C(O)$ -페닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-페닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2$ -페닐이고,

여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , NH (C_1-C_6) 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 20.

제 5항에 있어서, L은 $-NH-$, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬-인 화합물.

청구항 21.

제 20항에 있어서,

R_1 은 H이고;

R_{21} 은 H, NO_2 , C_1-C_6 알킬, 또는 할로겐이며;

R_2 는 페닐, 페닐(C_1-C_4) 알킬, C_1-C_6 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 히드록시알킬이고, 여기서, 페닐기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, $-SO_2-(C_1-C_4)$ 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 22.

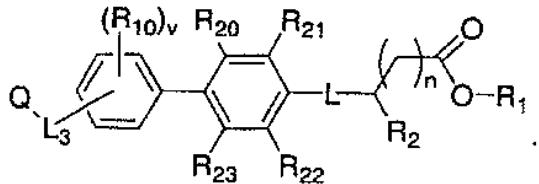
제 21항에 있어서,

L_3 은 결합, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

Q 는 인돌릴, -페닐- $C(O)$ -페닐, -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 또는 -인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-페닐이고, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR_6R_7 , 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6) 알킬, 알카노일, 페닐(C_1-C_4) 알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2$ -페닐이고, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6) 알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 23.

제 2항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서,

v 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R_{10} 독립적으로 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6) 알킬이고;

L 은 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)-$ 이고, 여기서, 알킬기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, OH , NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 24.

제 23항에 있어서,

R_1 은 H이고;

R₂₀, R₂₂, 및 R₂₃은 독립적으로 H, 할로겐, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆알킬)로부터 선택되고;

R₂₁은 H, NO₂, C₁-C₆ 알킬, 또는 할로겐이며;

R₂는 페닐, 페닐(C₁-C₄) 알킬, C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₄) 알킬-프탈이미딜, -(C₁-C₄) 알킬-피페리디닐, -(C₁-C₄) 알킬-피롤리디닐, -(C₁-C₄) 알킬-모르폴리닐이고, 여기서, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 페닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기, 또는 페닐 부분, 또는 이들 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -SO₂-(C₁-C₄) 알킬 (C₁-C₄)할로알킬, 또는 (C₁-C₄)할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서 b는 0, 1, 또는 2인 화합물.

청구항 25.

제 21항에 있어서, L₃은 결합, -O-(C₁-C₄)알킬, 또는 -(C₁-C₄) 알킬-이고;

Q는 인돌릴, -페닐-C(O)-페닐, -벤조푸라닐-(C₁-C₄) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴-(C₁-C₄)알킬-페닐, 디벤조[b,d]푸란, 또는 디벤조티에닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, NR₆R₇, 또는 페닐인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며; 여기서, R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐(C₁-C₆)알킬, 알카노일, 페닐(C₁-C₄)알카노일, 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 -SO₂-페닐이고, 여기서 시클릭기는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆) 알킬, N(C₁-C₆) 알킬 (C₁-C₆) 알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 26.

제 25항에 있어서, R₂는 -(C₁-C₄) 알킬-프탈이미딜, -(C₁-C₄) 알킬-피페리디닐, -(C₁-C₄) 알킬-피롤리디닐, -(C₁-C₄) 알킬-모르폴리닐이고, 여기서, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기는 페닐 고리에 융합되거나 융합되지 않으며, 프탈이미딜, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 모르폴리닐기, 또는 페닐 부분, 또는 이들 둘 모두는 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -SO₂-(C₁-C₄) 알킬 (C₁-C₄)할로알킬, 또는 (C₁-C₄)할로알콕시인 총 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 27.

제 26항에 있어서, L₃는 결합, -O-(C₁-C₄)알킬, 또는 -(C₁-C₄) 알킬-이고;

Q는 인돌릴, -벤조푸라닐-(C₁-C₄) 알킬-페닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, -인돌릴-(C₁-C₄)알킬-페닐, 또는 디벤조[b,d]푸란이고, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알콕시, 할로겐, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 28.

제 1항에 따른 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매, 담체, 부형제 또는 애주번트를 포함하는 약제 조성물.

청구항 29.

제 1항에 따른 화합물 또는 제 28항의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 당뇨병 치료가 필요한 환자의 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 30.

제 1항에 있어서, 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:

({4'-[3-(벤질아미노)이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

{[4'-(5-메틸-1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐) 아세트산;

({4'-[3-(부틸아미노)이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

메틸 ({4'-[(2-벤조일페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐) 아세테이트;

메틸 ({4'-[(2-벤질페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐) 아세테이트;

메틸 ({4'-[(9H-플루오렌-2-일옥시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐) 아세테이트;

메틸 ({4'-[(3-벤조일페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

({4'-[(2-벤조일페녹시)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

2-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]옥시}-3-페닐프로판산;

{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

[4-(1-벤질-1H-인돌-6-일)페녹시](페닐)아세트산;

({4'-[10-(에톡시카르보닐)파리도[1,2-a]인돌-3-일]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

{[4'-(1-벤조푸란-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-벤질-1H-인돌-6-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐) 아세테이트;

4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-4-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-벤질)-부티르산;

{[4'-(1-벤질-1H-인돌-6-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

{[4'-(1-벤질-1H-인돌-5-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

2-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}프로판산;

N-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]설포닐}페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}페닐알라닌;

N-벤질-N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}글리신;

({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}아미노)(페닐)아세트산;

(2R)-2-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}-3-페닐프로판산;

(2S)-2-{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]옥시}-4-페닐부탄산;

({4'-(2-부틸-1-벤조푸란-3-일)메틸]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

에틸 N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-N-메틸페닐알라니네이트;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-N-메틸페닐알라닌;

에틸 N-[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라니네이트;

N-[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라닌;

{[2'-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-1,1':4',1"-테르페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

({4'-(2-부틸-1-벤조푸란-3-일)카르보닐]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]설포닐}(페닐)아세테이트;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}-N-메틸페닐알라닌;

{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]설포닐}(페닐)아세트산;

({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}아미노)(페닐)아세트산;

2-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]옥시}프로판산;

{[4'-(1-부틸인돌리진-2-일)비페닐-4-일]아미노}(페닐)아세트산;

N-({4'-(2-부틸-1-벤조푸란-3-일)메틸]비페닐-4-일}설포닐)-N-메틸페닐알라닌;

N-({4'-(2-부틸-1-벤조푸란-3-일)메틸]비페닐-4-일}카르보닐)-N-메틸페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}-N-메틸발린;

2-벤질-4-{4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-4-옥소부탄산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-메틸-L-페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-메틸-D-페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-플루오로비페닐-4-일]설포닐}페닐알라닌;

{[4'-(1-벤조티엔-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-(4-니트로벤조일)-L-페닐알라닌;

[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일]옥시](페닐)아세트산;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-플루오로비페닐-4-일]설포닐}-N-메틸페닐알라닌;

[(4"-부틸-1,1':4',1"-테르페닐-4-일)옥시](페닐)아세트산;

N²-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]글루타민;

4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-옥소부탄산;

({4'-[2-벤질-7-플루오로-1-벤조푸란-3-일)카르보닐]비페닐-4-일}옥시)(페닐)아세트산;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]메티오닌;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]세린;

N-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]알라닌;

N-{4'-(2-벤질-7-에톡시-1-벤조푸란-4-일)메틸]-3-니트로비페닐-4-일}페닐알라닌;

N-[4'-(2-벤질-4-플루오로-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]페닐알라닌;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3,5-디메틸비페닐-4-일]-4-옥소부탄산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-3-일]-4-옥소부탄산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-2-일]-4-옥소부탄산;

N-(4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-[(페닐아세틸)아미노]비페닐-4-일}페닐알라닌;

4-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]-2-[4-(메틸설포닐)벤질]-4-옥소부탄산;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-4-플루오로페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-4-플루오로-N-메틸페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-3-플루오로페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-3-플루오로-N-메틸페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-N-에틸-4-플루오로페닐알라닌;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}류신;

N-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}알라닌;

2-({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}아미노)부탄산;

4-(4-디벤조푸란-4-일-페닐)-4-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)벤질]-부티르산;

N-{{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}-N-[3-(트리플루오로메틸)벤질]류신;

2-{{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}[3-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}부탄산;

메틸 4-(4-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)-4-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)벤질]부타노에이트;

[4'-{[(9-옥소-9H-플루오렌-1-일)옥시]메틸}비페닐-4-일)옥시](페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-벤조푸란-2-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세테이트;

({4'-[3-(부틸아미노)이미다조[1,2-a]파리딘-2-일]비페닐-4-일}아미노)(페닐)아세트산;

{[4'-(1-벤조티엔-3-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세트산;

메틸 {[4'-(1-벤질-1H-인돌-5-일)비페닐-4-일]옥시}(페닐)아세테이트;

에틸 ({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]설포닐}아미노)(페닐)아세테이트;

메틸 2-(4-벤조[b]나프토[2,3-d]푸란-11-일페녹시)프로파노에이트;

3-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]카르보닐}아미노}부탄산;

N-{{[4'-(5-메틸-1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]카르보닐}페닐알라닌;

N-{{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]카르보닐}-L-페닐알라닌;

N-(3'-플루오로-3-니트로-1,1':4',1"-테르페닐-4-일)페닐알라닌;

2-벤질-4-[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]-4-옥소부탄산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3-니트로-비페닐-4-일아미노]-3-페닐-프로피온산;

4-(4-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)-4-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)벤질]부탄산;

[4'-디벤조[b,d]티엔-4-일비페닐-4-일)옥시](페닐)아세트산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3-플루오로-비페닐-4-설포닐아미노]-3-페닐-프로피온산;

2-{{[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3-플루오로-비페닐-4-설포닐]-메틸-아미노}-3-페닐-프로피온산;

4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-일]-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)-에틸]-4-옥소-부티르산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-3,5-디메틸-비페닐-4-일]-4-옥소-부티르산;

2-벤질-4-(4'-인돌-1-일-비페닐-4-일)-4-옥소-부티르산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-3-일]-4-옥소-부티르산;

2-벤질-4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-2-일]-4-옥소-부티르산;

4-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-일]-2-(4-메탄설포닐-벤질)-4-옥소-부티르산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산;

2-{[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐]-메틸-아미노}-3-(4-플루오로페닐)-프로피온산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-3-(3-플루오로페닐)-프로피온산;

2-([4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐]-메틸아미노)-3-(3-플루오로페닐)-프로피온산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-4-메틸-펜탄산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-프로피온산;

2-[4'-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-비페닐-4-설포닐아미노]-부티르산;

2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-설포닐아미노)-페닐-프로피온산;

(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-설포닐아미노)-페닐-아세트산;

2-{[4-(2-디벤조푸란-4-일-티아졸-4-일)-벤젠설포닐]-에틸-아미노}-3-페닐-프로피온산;

(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메톡시이미노)-페닐-아세트산;

3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메톡시이미노)-3-페닐-프로피온산;

[4'-(5-클로로-인돌-1-일)-비페닐-4-일옥시]-페닐-아세트산;

(3-클로로-4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산;

(4'-디벤조푸란-4-일-2-메틸-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산;

(4'-디벤조푸란-4-일-3-플루오로-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산;

(2-클로로-4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산; 및

(4'-디벤조푸란-4-일-2-트리플루오로메틸-비페닐-4-일옥시)-페닐-아세트산.