(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07C 275/54
A61K 31/17
A61P 3/10

(11) 공개번호 10-2005-0004295
(43) 공개일자 2005년01월12일

(21) 출원번호 10-2004-7019866
(22) 출원일자 2004년12월06일
번역문 제출일자 2004년12월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/005355
(87) 국제공개번호 WO 2003/104188
(86) 국제출원출원일자 2003년05월22일
(87) 국제공개일자 2003년12월18일

(30) 우선권주장 10225635.7 2002년06월07일 독일(DE)

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

(72) 발명자 쉔나핀게르칼
독일 63755 알체나우 홀운더벡 8

데포싸엘리사베쓰
독일 65510 이드슈타인 샤이드그라벤 10

카데라이트디터
독일 65779 켈크하임 요한 슈트라우쓰-슈트라쎄 18아

폰로에데른에리히
독일 65759 핫테르샤임 린덴슈트라쎄 40

클라분데토마스
독일 65929 프랑크푸르트 리데르바허 슈트라쎄 1

부르거한스-요에르그
미국 뉴저지주 07960 모리스타운 론데일 애비뉴 8

헤르링안드레아스
독일 65520 바드 캄베르그 암 발베르슈튀크 5

벤트칼-울리히
독일 60433 프랑크푸르트 볼프강슈트라쎄 21

(74) 대리인 김영관
홍동오

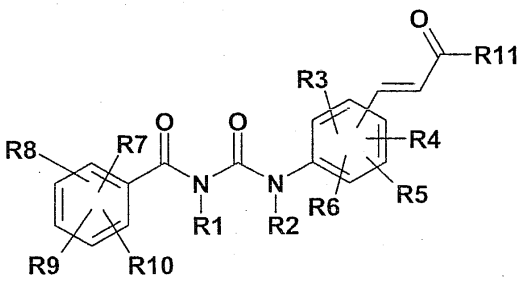
심사청구 : 없음

(54) N-벤조일우레이도신나메이트 유도체, 이의 제조 방법 및이의 용도

요약

본 발명은 화학식 I의 N-벤조일우레이도신나메이트 유도체 및 생리학적으로 허용되는 이의 염, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 당해 화합물은 예를 들어 항-당뇨제로서 적합하다.

화학식 I



상기식에서, R1 내지 R11은 청구범위에 제시된 의미를 갖는다.

색인어

N-벤조일우레이도신나메이트, 2형 당뇨병, 당뇨병, 항-당뇨제, 혈당저하

명세서

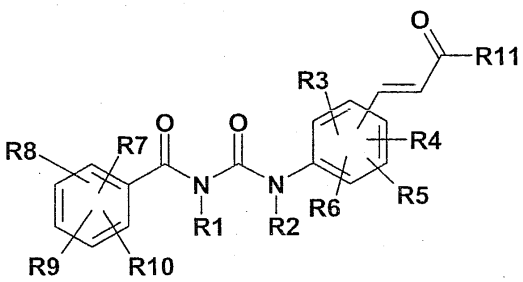
본 발명은 N-벤조일우레이도신남산 유도체 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 생리학적으로 작용성인 유도체에 관한 것이다.

EP 0 193 249(Duphar)은 항종양 활성을 보유하는 아실카복시페닐우레아 유도체를 기술한다.

본 발명은 2형 당뇨병을 예방하고 치료하는 데 사용될 수 있는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 이러한 관점에서, 본 화합물은 혈당 수준을 상당히 저하시켜야 한다.

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

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R7, R8, R9 및 R10은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, O-SO_2-(C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐 또는 (C_2-C_6)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl 또는 Br에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_6)-알킬 (이때, 알킬은 OH, O-(C_1-C_4)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_4)-알킬 또는 N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$에 의해 치환될 수 있다), O-(C_1-C_6)-알킬, CO-(C_1-C_6)-알킬, COO-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬렌-COOH 또는 (C_1-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_6)-알킬이고;

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬 또는 (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌이고, 이때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OR12, COOR12 또는 N(R16)(R17)에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R11은 OR12 또는 N(R18)(R19)이고;

R12는 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐이고, 이때 알킬, 알 케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OH 또는 O-(C_1-C_4)-알킬에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R13 및 R14는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R13 및 R14 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R16 및 R17은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R16 및 R17 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R18 및 R19은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R18 및 R19 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R22 및 R23은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R22 및 R23 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R15는 (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌(이때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, NH_2, NH(C_1-C_4)-알킬, N[(C_1-C_4)-알킬]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-알킬, O-(C_2-C_4)-알케닐 또는 O-CO-(C_1-C_4)-알킬로 1회 이상 치환될 수 있다), COOR12, CON(R13)(R14), 헤테로아릴, (C_6-C_{10})-아릴 또는 (C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)-알킬렌[이때, 헤테로아릴 및 아릴은 O-(C_1-C_4)-알킬(여기서, 알킬은 F에 의해 1회 이상 치환될 수 있다), F 또는 Cl에 의해 치환될 수 있다]이며;

R20 및 R21은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다.

바람직한 화합물은 하나 이상의 라디칼이 아래의 의미를 갖는 화학식 I의 화 합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이다:

R7, R8, R9 및 R10은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, O-SO_2-(C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl 또는 Br로 1회 이상 치환될 수 있으며;

R1 및 R2는 H이고;

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬 또는 (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌이고, 이때 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OR12, COOR12 또는 N(R16)(R17)에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R11은 O-R12 또는 N(R18)(R19)이고;

R12는 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OH 또는 O-(C_1-C_4)-알킬에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R13 및 R14는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알 킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$;에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R13 및 R14 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R16 및 R17은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R16 및 R17 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R18 및 R19은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알 키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 3회 이하로 치환될 수 있거나;

R18 및 R19 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R22 및 R23은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R22 및 R23 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R15는 (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌(이때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, NH_2, NH(C_1-C_4)-알킬, N[(C_1-C_4)-알킬]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-알킬, O-(C_2-C_4)-알케닐 또는 O-CO-(C_1-C_4)-알킬

로 1회 이상 치환될 수 있다), COOR12, CON(R13)(R14), 헤테로아릴, (C_6-C_{10})-아릴 또는 (C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)-알킬렌[이때, 헤테로아릴 및 아릴은 O-(C_1-C_4)-알킬(여기서, 알킬은 F에 의해 1회 이상 치환될 수 있다), F 또는 Cl에 의해 치환될 수 있다]이며;

R20 및 R21은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다.

매우 특히 바람직한 화합물은 하나 이상의 라디칼이 아래의 의미를 갖는 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이다:

R7, R8, R9 및 R10은 서로 독립적으로 H, F 또는 Cl이고;

R1, R2 및 R6은 H이고;

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, Cl, COOH, COO-(C_1-C_4)-알킬 또는 NHCOR15이고;

R11은 OR12 또는 N(R18)(R19)이고;

R12는 H 또는 (C_1-C_4)-알킬이고;

R18 및 R19는 H 또는 (C_1-C_4)-알킬이고;

R15는 (C_1-C_4)-알킬(이때, 알킬은 COOH에 의해 치환될 수 있다), 또는 COOH이다.

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 또는 R23 치환체 중의 알킬 라디칼은 직쇄이거나 분지될 수 있다.

-O-R12와 같이 라디칼 또는 치환체가 화학식 I의 화합물에 하나 이상 존재하는 경우에, 이들은 모두 서로 독립적으로 소정의 의미를 가지며 동일하거나 상이할 수 있다.

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

약제학적으로 허용되는 염은 출발 화합물 또는 기초 화합물에 비해 이들의 수용해도가 높기 때문에, 의료 분야에 특히 적합하다. 이러한 염은 약제학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 가져야 한다. 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 적합한 산 부가염으로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산, 설폰산 및 황산과 같은 무기산의 염, 및 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트 르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 숙신산, p-톨루엔설폰산 및 타르타르산 같은 유기산의 염이 있다. 약제학적으로 허용되는 적합한 염기성 염으로는 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨 염 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예: 마그네슘 염 및 칼슘 염), 트로메타몰(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올), 디에탄올아민, 리신 또는 에틸렌디아민이 있다.

약제학적으로 허용되지 않는 음이온을 갖는 염, 예를 들면 트리플루오로아세테이트도 또한 약제학적으로 허용되는 염을 제조하거나 정제하고/하거나, 예를 들면 시험관내에서 비치료학적 적용에 사용하는데 유용한 중간체로서 본 발명의 범위내에 속한다.

본원에서 사용된 '생리학적으로 작용성인 유도체'란 용어는, 포유동물, 예를 들면 사람에게 투여되면 (직접적 또는 간접적으로) 화학식 I의 화합물 또는 이의 활성 대사산물을 형성할 수 있는, 화학식 I의 본 발명에 따른 화합물의 모든 생리학적으로 허용되는 유도체, 예를 들면 에스테르를 의미한다.

또한, 생리학적으로 작용성인 유도체는, 예를 들어 문헌[참조: H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61]에 기재되어 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 프로드럭을 포함한다. 이러한 프로드럭은 생체내에서 대사되어 본 발명에 따른 화합물을 생성할 수 있다. 이들 프로드럭은 그 자체가 활성일 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형체 형, 예를 들면 비결정성 및 결정성 다형체 형으로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 모든 다형체 형은 본 발명의 범위내에 속하고, 본 발명의 또 다른 양태이다.

이하에서, '화학식 I에 따른 화합물(들)'에 대한 모든 언급은 상기한 화학식 I의 화합물(들), 및 본원에 기재된 이들의 염, 용매화물 및 생리학적으로 작용성인 유도체를 지칭하는 것이다.

화학식 I의 화합물(들)은 다른 활성 화합물과 배합되어 투여될 수 있다.

목적하는 생물학적 효과를 성취하는데 요구되는 화학식 I에 따른 화합물의 양은 다수의 인자, 예를 들면 선택된 특정 화합물, 목적하는 용도, 투여 방식 및 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 일반적으로, 1일 투여량은 하루에 체중 1 kg당 0.3 내지 100mg(통상 3 내지 50mg)의 범위, 예를 들면 3 내지 10mg/kg/일이다. 정맥내 투여량은, 예를 들면 0.3 내지 1.0mg/kg의 범위일 수 있으며, 이는 1분에 1kg당 주입액 10 내지 100ng으로 적절히 투여될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 주입액은, 예를 들면 0.1ng 내지 10mg/mL, 통상적으로 1ng 내지 10mg/mL를 함유할 수 있다. 단일 투여량은, 예를 들면 활성 성분 1mg 내지 10g을 함유할 수 있다. 따라서, 주사용 앰플은, 예를 들면 1 내지 100mg을 함유할 수 있으며, 경구 투여될 수 있는 단일 투여 제형, 예를 들면 정제 또는 캡슐제는, 예를 들면 1.0 내지 1000mg, 통상적으로 10 내지 600mg을 함유할 수 있다. 상기한 상태를 치료하기 위해, 화학식 I에 따른 화합물은 그 자체 화합물로서 사용될 수도 있으나, 허용되는 부형제와 함께 약제학적 조성물 형태로 사용되는 것이 바람직하다. 당연히, 부형제는 조성물의 다른 성분과 혼화성이고 환자의 건강에 유해하지 않다는 의미에서 허용가능해야 한다. 부형제는 고체 또는 액체, 또는 이 둘다일 수 있으며, 활성 화합물 0.05 내지 95중량%을 함유할 수 있는 단일 용량으로서, 예를 들면 정제로서 당해 화합물과 함께 제형화되는 것이 바람직하다. 또한, 화학식 I에 따른 다른 화합물을 포함하는 기타 약제학적 활성 물질이 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은, 당해 구성분을 약리학적으로 허용되는 부형제 및/또는 보조 물질과 필수적으로 혼합함을 포함하는 공지된 약제학적 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구, 직장, 국소, 구내(예: 설하) 및 비경구(예: 피하, 근육내, 피내 또는 정맥내) 투여에 적합한 것이나, 가장 적합한 투여 방식은, 개개의 경우에, 치료될 상태의 특징 및 중증도 및 각각의 경우에 사용된 화학식 I의 화합물의 성질에 따라 결정될 수 있다. 제피 제형 및 서방성 제피 제형도 또한 본 발명의 범위내에 속한다. 산-내성 및 위액-내성인 제형이 바람직하다. 위액에 내성인 적합한 제피로는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트와의 음이온성 중합체 등이 있다.

경구 투여에 적합한 약제학적 화합물은 구분 단위, 예를 들면 각각 한정된 양의 화학식 I에 따른 화합물을 함유하는 캡슐제, 카셰제, 흡입성 정제 또는 정제; 산제 또는 과립제; 수성 또는 비수성 액체의 용액제 또는 현탁액제; 또는 수중유 또는 유중수 유제로서 존재할 수 있다. 이러한 조성물은 이미 언급한 바와 같이 활성 성분과 부형제(하나 이상의 추가 성분으로 구성될 수 있음)를 접촉시키는 단 계를 포함하는 모든 적합한 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 당해 조성물은 활성 화합물을 액체 및/또는 미분된 고체 부형제와 균일 및 균질하게 혼합함으로써 제조되고, 이후 생성물은, 경우에 따라, 성형된다. 따라서, 예를 들면, 정제는, 경우에 따라 하나 이상의 추가 성분과 함께, 당해 화합물의 산제 또는 과립제를 압축하거나 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는, 적합한 기계내에서 경우에 따라 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 (수 개의) 계면활성제/분산제(들)과 혼합된 당해 화합물을 산제 또는 과립제와 같은 자유 유동형으로 정제화시킴으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말성 화합물을 적합한 기계내에서 성형시킴으로써 제조될 수 있다.

구내(설하) 투여에 적합한 약제학적 조성물은, 향미제, 일반적으로 수크로스, 아라비아 고무 또는 트라가칸트와 함께 화학식 I의 화합물을 함유하는 흡입성 정제, 및 불활성 기제, 예를 들면 젤라틴 및 글리세롤 또는 수크로스 및 아라비아 고무중에 당해 화합물을 포함하는 로젠지제를 포함한다.

비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 목적하는 수용체의 혈액과 등장성인 화학식 I의 화합물에 따른 멸균 수성 제제를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 제제는 피하, 근육내 또는 피내 주사에 의해 투여될 수 있으나, 정맥내 투여되는 것이 바람직하다. 이러한 제제는, 당해 화합물을 물과 혼합하고, 생성된 용액을 멸균시키고 혈액과 등장성이 되도록 만드는 방법으로 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 주사용 조성물은 활성 화합물 0.1 내지 5중량%을 함유한다.

직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 단일 투여 좌제로서 존재한다. 이러한 제형은 화학식 I에 따른 화합물을 하나 이상의 통상적인 고체 부형제, 예를 들면 코코아 버터와 혼합한 다음, 생성된 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다.

피부에 국소적으로 사용하는데 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 연고제, 크림제, 로숀제, 페이스트제, 스프레이제, 에어로졸제 또는 오일제로서 존재한다. 사용될 수 있는 부형제는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올 및 이들 물질중의 2개 이상의 배합물이다. 활성 화합물은 일반적으로 조성물의 0.1 내지 15중량%, 예를 들면, 0.5 내지 2중량%의 농도로 존재한다.

경피 투여도 또한 가능하다. 경피용으로 적합한 약제학적 조성물은 환자의 상피와 장기간 밀접하게 접촉시키기에 적

합한 단일 석고(plaster)로서 존재할 수 있다. 이러한 석고는, 경우에 따라 접착제중에 완충, 용해 및/또는 분산되 거나, 중합체중에 분산된, 수용액중에 활성 화합물을 함유하는 것이 적합하다. 적합한 활성 화합물 농도는 약 1 내지 35 %, 바람직하게는 약 3 내지 15%이다. 예를 들면, 문헌[참조: Pharmaceutical Research, 2(6): 318(1986)]에 기재되어 있는 바와 같이, 특히 활성 화합물은 전기운반 또는 이온삼투요법(iontophoresis)에 의해 방출될 수 있다.

하기의 화합물이 배합 제제를 위한 추가의 활성 화합물로서 사용하는데 적합하다:

문헌[참조: Roten Liste [Red List] 2001, Chapter 12]에 열거된 모든 항당 뇨제. 이들은 특히, 효과를 공동상승적으로 향상시키기 위해 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물과 배합될 수 있다. 활성 화합물 배합물은, 활성 화합물들을 환자에게 별도로 투여하거나 또는 여러 활성 화합물이 하나의 약제학적 제제내에 존재하는 배합 제제의 형태로 투여하는 방법으로 투여될 수 있다. 하기에 열거된 활성 화합물의 대부분은 문헌[USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001]에 기재되어 있다. 항당뇨제는 인슐린 및 인슐린 유도체, 예를 들어 신속하게 작용하는 인슐린(미국 특허 제6,221,633호 참조)인 HMR 1964 또는 Lantus [참조: www.lantus.com], GLP-1 유도체[예를 들어, 노보 노르디스크(Novo Nordisk) A/S의 WO 98/08871에 기재되어 있는 것들], 및 경구적으로 효과적인 혈당 저하 활성 화합물을 포함한다.

경구적으로 효과적인 혈당 저하 활성 화합물은 바람직하게 설포닐우레아, 비구아니딘, 메글리티니드, 옥사디아졸리딘디온, 티아졸리딘디온, 글루코시다제 억제제, 글루카곤 길항제, GLP-1 효능제, 칼슘 채널 개방제[예를 들어, 노보 노르디스크 A/S의 WO 97/26265 및 WO 99/03861에 기재된 것들], 인슐린 감작화제, 당신생(gluconeogenesis) 및/또는 글리코겐 분해를 자극하는데 관여하는 간 효소의 억제제, 글루코스 흡수의 조절제, 지방 대사를 변화시키는 항고지혈성 활성 화합물 및 항지혈성 활성 화합물과 같은 화합물, 음식물의 섭취를 감소시키는 화합물, PPAR 및 PXR의 효능제, 및 베타 세포의 ATP-의존성 칼륨 채널에 작용하는 활성 화합물을 포함한다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 심바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴 또는 로수바스타틴과 같은 HMGCoA 리덕타제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 에제티미브, 티쿠에시드 또는 파마쿠에시드와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 로지글리타존, 피오글리타존, JTT-501 또는 GI 262570과 같은 PPAR 감마 효능제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 GW 9578 또는 GW 7647과 같은 PPAR 알파 효능제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 또는 AVE 0847와 같은, 또는 문헌[참조: PCT/US 11833, PCT/US 11490 또는 DE10142734.4]에 기재된 바와 같은 혼합된 PPAR 알파/감마 효능제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 페노피브레이트, 클로피브레이트 또는 벤자피브레이트와 같은 피브레이트와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 임플리타피드, BMS-201038 또는 R-103757과 같은 MTP 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 HMR 1741과 같은 담즙산 흡수 억제제[참조 문헌: 예를 들어 미국 특허 제6,245,744호 또는 미국 특허 제6,221,897호]와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 JTT-705와 같은 CETP 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 콜레스티라민 또는 콜레세벨람과 같은 중합체성 담즙산 흡수제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 HMR1171 또는 HMR1586과 같은 LDL 수용체 유도인자[참조 문헌: 미국 특허 제6,342,512호]와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 아바시미브와 같은 ACAT 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 OPC-14117과 같은 항산화제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 NO-1886과 같은 지단백질 리파제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 SB-204990과 같은 ATP 시트레이트 리아제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 BMS-188494와 같은 스쿠알렌 신테타제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CI-1027 또는 니코틴산과 같은 지단백질(a) 길항제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 오를리스타트와 같은 리파제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 인슐린과 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리피지드 또는 글리메피리드와 같은 설포닐우레아와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 메트포르민과 같은 비구아니드와 배합되어 투여된다.

또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 레파글리니드와 같은 메글리티니드와 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 트로글리타존, 시글리타존, 피오글리타존, 로지글리타존 또는 레디 박사의 리서치 파운데이션(Dr. Reddy's Research Foundation)의 WO 97/41097에 기재된 화합물, 특히, 5-[[4-[(3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소-2-퀴나졸리닐메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리디네디온과 같은 티아졸리디네디온과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 미글리톨 또는 아카르보스와 같은 α-글루코시다제 억제제와 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리메피리드 또는 레파글리니드와 같이 베타 세포의 ATP 의존성 칼륨 채널에 작용하는 활성 화합물과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 상기 언급된 하나 이상의 화합물과 배합되어, 예를 들면 설포닐우레아와 메트포르민, 설포닐우레아와 아카르보스, 레파글리니드와 메트포르민, 인슐린과 설포닐우레아, 인슐린과 메트포르민, 인슐린과 트 로글리타존, 인슐린과 로바스타틴 등과 배합되어 투여된다.

또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은, CART 조절제[참조 문헌: 'Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice' Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558], NPY 길항제(예를 들어 나프탈렌-1-설폰산 {4-[(4-아미노퀴나졸린-2-일아미노)메틸]사이클로헥실메틸}아미드 하이드로클로라이드 (CGP 71683A)), MC4 효능제(예를 들어, 1-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-카복실산 [2-(3a-벤질-2-메틸-3-옥소-2,3,3a,4,6,7-헥사하이드로피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]아미드 (WO 01/91752)), 오렉신 길항제(예를 들어, 1-(2-메틸벤족사졸-6-일)-3-[1,5]나프티리딘-4-일우레아] 하이드로클로라이드 (SB-334867-A)), H3 효능제 (3-사이클로헥실-1-(4,4-디메틸-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)프로판-1-온 옥살산 염 (WO 00/63208)), TNF 효능제, CRF 길항제 (예를 들어, [2-메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-9H-1,3,9-트리아자플루오렌-4-일]디프로필아민 (WO 00/66585)), CRF BP 길항제(예를 들어, 우로코르틴), 우로코르틴 효능제, β3-효능제(예를 들어, 1-(4-클로로-3-메탄설포닐메틸페닐)-2-[2-(2,3-디메틸-1H-인돌-6-일옥시)에틸아미노]에탄올 하이드로클로라이드 (WO 01/83451)), MSH(멜라닌세포-자극 호르몬) 효능제, CCK-A 효능제(예를 들어, {2-[4-(4-클로로-2,5-디메톡시페닐)-5-(2-사이클로헥실에틸)티아졸-2-일카바모일]-5,7-디메틸인돌-1-일}아세트산 트리플루오로아세트산 염 (WO 99/15525)), 세로토닌 재흡수 억제제(예를 들어, 덱스펜플루라민), 혼합된 세로토닌 화합물 및 노르 아드레날린성 화합물(예를 들어, WO 00/71549), 5HT 효능제 (예를 들어 1-(3-에틸벤조푸란-7-일)피페라진 옥살산 염 (WO 01/09111)), 봄베신 효능제, 갈라닌 길항제, 성장 호르몬(예를 들어, 사람 성장 호르몬), 성장 호르몬-방출 화합물 (3급-부틸-6-벤질옥시-1-(2-디이소프로필아미노에틸카바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (WO 01/85695)), TRH 효능제(예를 들어, EP 0 462 884 참조) 비커플링 단백질 2- 또는 3- 조절제, 렙틴 효능제[참조 문헌: Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the future(2001), 26(9), 873-881], DA 효능제(브로모크리프틴, 도프렉신), 리파제/아밀라제 억제제 (예를 들어, WO 00/40569), PPAR 조절제 (예를 들어,

WO 00/78312), RXR 조절제 또는 TR β-효능제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 추가의 활성 화합물은 렙틴이다[참조 문헌: 'Perspectives in the therapeutic use of leptin', Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy(2001), 2(10), 1615-1622].

한 양태에서, 추가의 활성 화합물은 덱스암페타민 또는 암페타민이다.

한 양태에서, 추가의 활성 화합물은 플렌플루라민 또는 덱스펜플루라민이다.

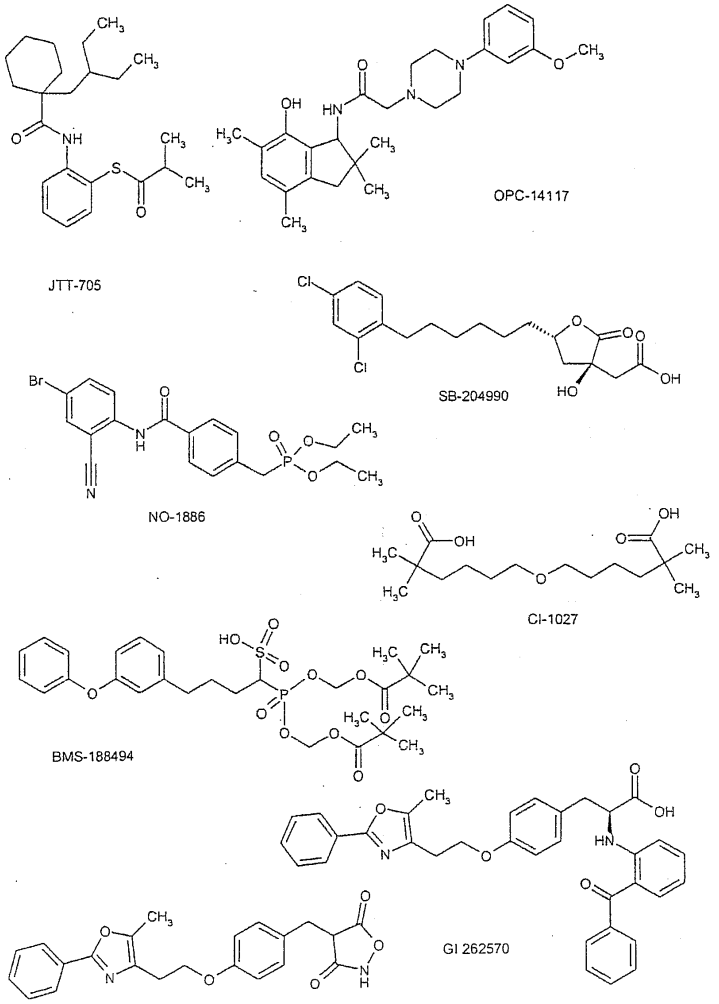
또 다른 양태에서, 추가의 활성 화합물은 시부트라민이다.

한 양태에서, 추가의 활성 화합물은 오를리스타트이다.

한 양태에서, 추가의 활성 화합물은 마진돌 또는 펜테르민이다.

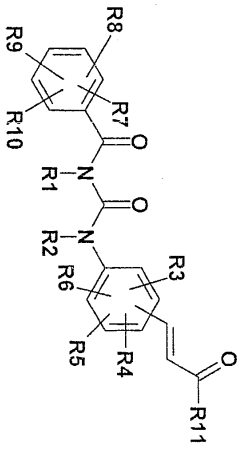
한 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 벌크 물질, 바람직하게는 불용성 벌크 물질, 예를 들어 Carob/Caromax [문헌(Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY(2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6) 참조; Caromax는 제조원(Nutrinova, Nutrition Specialties amp; Food Ingredients GmbH, Industriepark Hochst, 65926 Frankfurt/Main)으로부터 시판되는 카로브-함유 제품이다]과 배합되어 투여된다. Caromax 와의 배합은 하나의 제제에서 이루어지거나, 또는 화학식 I의 화합물과 Caromax 를 별도로 투여함으로써 이루어질 수 있다. 이와 관련하여, Caromax 는 또한, 예를 들어, 베이커리 제품 또는 뮤즐리 바와 같은 식품 형태로 투여될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물과 하나 이상의 위에서 언급된 화합물 및 경우에 따라 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 물질의 적절한 배합물 각각이 본 발명의 보호 범위내에 속하는 것으로서 간주되는 것으로 이해될 것이다.



아래에 기술된 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것이지, 본 발명을 제한하는 것이 아니다.

화학식 I의 실시예



[표 1a]

Ex.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	연결	R11	MS
										*
1	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
2	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-$NHCOCH_3$	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-$NHCOCH_2COOH$	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-$NHCO(CH_2)_2COOH$	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok

[표 1b]

9	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
10	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	C-2	OCH_3	ok
11	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-$COOCH_3$	5-H	6-H	C-2	OCH_3	ok
12	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH_3	ok
13	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	$N(CH_3)_2$	ok
14	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH_2	ok

* 'MS가 OK'란 정보는, 질량 스펙트럼 또는 HPLC/LC가 측정되었으며 몰 피크 (몰 질량 + H^+)가 이러한 스펙트럼에서 검출되었음을 의미하는 것으로 이해된다.

화학식 I의 화합물은 당 대사에 있어서 이로운 효과를 주는 특징이 있으며, 특히 이들은 혈당 수준을 저하시키고, 2형 당뇨병을 치료하는데 적합하다. 따라서, 당해 화합물은 단독으로 또는 다른 혈당 저하용 활성 화합물(항당뇨제)와 함께 사용될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 당뇨병의 후기 손상, 예를 들면 신장병, 망막병, 신경병, 심장경색, 심근경색, 말초 동맥 폐색 질환 , 혈전증, 동맥경화증, 신드롬 X, 비만, 염증, 면역 질환, 자가면역 질환, 예를 들면 AIDS, 천식, 골다공증, 암, 건선, 알츠하이머 질환, 정신분열증 및 감염성 질환을 치료하는데 적합하다.

당해 화합물의 활성은 아래와 같이 시험되었다:

글리코겐 포스포릴라제 a 활성 시험

화합물이 활성 형의 글리코겐 포스포릴라제(GPa)의 활성도에 미치는 효과를, 무기 인산염의 방출을 측정하는 방법으로 글루코스 1-포스페이트로부터 글리코겐의 합성을 모니터함으로써 역방향으로 측정하였다. 모든 반응을 96-웰 미세역가 평판[Half Area Plates, Costar No. 3696]에서 중복 측정하여 수행하였으며, 이하 열거된 파장에서 반응 생성물의 형성으로 인한 흡광도 변화가 멀티스캔 어센트 엘리사 리더(Multiskan Ascent Elisa Reader)[Lab System,

Finland]에서 측정되었다. 역방향으로 GPa의 효소 활성을 측정하기 위해, 엔거(Engers) 등[참조: Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul; 48(7): 746-754]의 일반적인 방 법을 하기와 같이 변형하여, 글루코스 1-포스페이트의 글리코겐 및 무기 인산염으로의 전환도를 측정하였다: 완충액 E(25mM β-글리세로포스페이트, pH 7.0, 1mM EDTA 및 1mM 디티오트레이톨)중에 용해된 사람 글리코겐 포스포릴라제 a(예를 들면, 0.76mg/mL의 단백질을 함유)[Aventis Pharma Deutschland GmbH]를 완충액 T (50mM Hepes, pH 7.0, 100mM KCl, 2.5mM EDTA, 2.5mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$)로 희석시키고, 5mg/ml의 글리코겐을 단백질 10μg/mL 농도로 첨가하였다. 시험 물질을 DMSO 중의 10mM 용액으로서 제조한 다음, 완충액 T를 사용하여 50μM로 희석시켰다. 완충액 T에 용해된 37.5mM의 글루코스 10μℓ, 글리코겐 5mg/mL, 사람 글리코겐 포스포릴라제 a 용액 10μℓ(단백질 10μg/mL) 및 2.5mM 글루코스 1-포스페이트 20μℓ를 당해 용액 10μℓ에 첨가하였다. 시험 물질의 부재하의 글리코겐 포스포릴라제 a의 활성의 기본 값을, 10μℓ의 완충액 T(0.1% DMSO)를 첨가하여 측정하였다. 혼합물을 40분 동안 실온에서 항온처리하고, 유리된 무기 인산염을 드루에크스(Drueckes) 등의 일반적인 방법[참조: Druecker P, schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep, 1;230(1):173-177]을 하기와 같이 변형하여 측정하였다: 7.3mM의 몰리브덴산암모늄, 10.9mM의 아연 아세테이트, 3.6%의 아스코르브산 및 0.9%의 SDS의 정지 용액 50μℓ를 효소 혼합물 50μℓ에 첨가하였다. 60분 동안 45℃에서 항온처리한 후에, 820nm에서 흡광도를 측정하였다. 배경(background) 흡광도를 측정하기 위해, 별도의 검정에서 글루코스 1-포스페이트 용액을 첨가한 직후에 정지 용액을 첨가하였다. 시험관내에서 시험 물질에 의한 글리코겐 포스포릴라제 a의 각각의 억제를 측 정하기 위해, 상기 시험을 10μM 농도의 시험 물질을 사용하여 수행하였다.

[표 2]

생물학적 활성

Ex.	10 μM 에서의 억제%
1	100
2	101
3	95
4	95
5	96
6	92
7	96

Ex.	10 μM 에서의 억제%
8	96
9	84
10	83
11	91
12	104
13	91
14	90

상기 표로 부터, 화학식 I의 화합물이 글리코겐 포스포릴라제 a의 활성을 억제하므로, 혈당 수준을 저하시키는데 매우 적합하다는 것을 알 수 있다. 이들은 2형 당뇨병을 예방 및 치료하는 데 특히 적합하다.

일부 실시예의 제조방법은 아래에 상세히 기재되며, 화학식 I의 나머지 화합물은 유사한 방법으로 수득되었다.

실시예 2

3-{2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]페닐}아크릴산

a) 2-클로로-4,5-디플루오로벤조일 이소시아네이트

2-클로로-4,5-디플루오로벤즈아미드를 디클로로메탄 중에 용해시킨 후, 1.5 당량의 옥살릴 클로라이드를 첨가하고, 당해 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 고 진공하에서 농축시키고, 어떠한 추가 정제도 없이 단계 b에서 사용하였다.

b) 3-{2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]페닐}아크릴산

6 ml의 아세토니트릴 중의 단계 a로 부터 수득된 0.76 g (3.5 mmol)의 2-클로로-4,5-디플루오로벤조일 이소시아네이트를 0.41 g (2.5 mmol)의 3-(2-아미노페닐)아크릴산에 첨가하고 당해 혼합물을 2 시간 동안 40℃에서 반응시켰다. 당해 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 흡입 여과하여 제거하고, 아세토니트릴로 2회 세척하고, 건조되도록 흡입하고, 건조시켰다. 0.72 g (76%)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

융점: 188.5, 분해

실시예 1, 8, 9 및 10은 상응하는 아미노아크릴산 및 상응하는 이소시아네이트로 부터 실시예 2와 유사하게 제조되었다.

실시예 3

3-{4-아세틸아미노-2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]페닐}아크릴산

a) 메틸 3-{2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-4-니트로페닐}-아크릴레이트

1.0 g (4.5 mmol)의 메틸 3-(2-아미노-4-니트로페닐)아크릴레이트 (메틸 3-(2-아미노페닐)아크릴레이트를 진한 황산 중의 우레아 니트레이트로 니트로화시킴 으로써 제조됨)를, 6 ml의 아세토니트릴중의 0.98 g (4.5 mmol)의 2-클로로-4,5-디플루오로벤조일 이소시아네이트 (실시예 2 a)와 반응시키고, 당해 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 침전물을 흡입 여과하여 제거하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 건조시켰다. 1.9 g (96%)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

b) 메틸 3-{4-아미노-2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]페닐}-아크릴레이트

1.9 g (4.3 mmol)의 메틸 3-{2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-4-니트로페닐}아크릴레이트를 100 ml의 에틸 아세테이트 중에서 비등 온도까지 가열시킨 다음, 4.86 g (21.6 mmol)의 $SnCl_2$ 일수화물을 첨가하였다. 1시간 후, 당해 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 탄산수소나트륨의 10% 용액을 사용하여 pH 8로 조정하였다. 생성된 침전물을 흡입 여과하여 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 유기상을 H_2O로 2회 세척하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 생성물을 어떠한 추가적 정제도 없이 단계 c에서 사용하였다.

c) 메틸 3-{4-아세틸아미노-2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-페닐}아크릴레이트

6 ml의 N-메틸피롤리딘, 1.11 g (3.4 mmol)의 탄산세슘 및 0.27 g (3.4 mmol)의 염화아세틸을 0.70 g (1.7 mmol)의 메틸 3-{4-아미노-2-[3-(2-클로로 -4,5-디플루오로벤조일)우레이도]페닐}아크릴레이트에 첨가하고, 당해 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 H_2O로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 H_2O로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 0.65 g (85%)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

d) 3-{4-아세틸아미노-2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]페닐}-아크릴산

0.65 g (1.4 mmol)의 메틸 3-{4-아세틸아미노-2-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로-벤조일)우레이도]페닐}아크릴레이트를 8 ml의 테트라하이드로푸란 및 8 ml의 H_2O 중에 용해시키고, 0.17 g (7.2 mmol)의 수산화리튬를 첨가하였다. 실온에서 15시간 후, 2N 염산을 사용하여 당해 혼합물을 산성으로 만들고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 농축하고, 디에틸 에테르와 함께 교반하였다. 생성된 침전물을 흡입 여과하여 제거하면, 77 mg (13%)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

융점: 196℃, 분해

실시예 7

4-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-3-(2-메톡시카보닐비닐)-벤조산

0.22 g (0.5 mmol)의 메틸 4-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]- 3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조에이트 (실시예 11 c)를 10 ml의 THF 중에 용해킨 후, 10 ml의 H_2O 및 0.06 g (2.4 mmol)의 수산화리튬을 첨가하였다. 2 시간 후에, 2N 염산을 사용하여 당해 혼합물을 산성으로 만든 다음; 이어서, 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 농축시켰다. 분취용(preparative) HPLC (칼럼: Waters Xterra ™ MS C_{18}, 5μm, 30 x 100 mm, 이동상: A: H_2O + 0.2% 트리플루오로아세트산, B: 아세토니트릴, 구배: 2.5 분 90% A/10% B 내지 17.5 분 10% A/90% B) 수행 후, 0.02 g (10%)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

융점: 99℃

실시예 11

메틸 4-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조에이트

a) 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트

10.4 g (68.8 mmol)의 메틸 4-아미노벤조에이트를 100 ml의 아세트산 중에 용해시키고, 100 ml의 아세트산 중의 11.17 g (68.8 mmol)의 요오드 모노클로라이드를 첨가하였다. 이와 관련하여, 반응 온도를 30℃까지 상승시켰다. 실온에서 1 시간 후에, 당해 혼합물을 탄산수소나트륨의 10% 용액에 붓고, 전체를 디클로로메탄으로 추출하고; 유기상을 건조시키고, 농축시켰다. 14 g (73%)의 목적하는 생성물을 수득하였다.

b) 메틸 4-아미노-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조에이트

0.5 g (1.8 mmol)의 메틸 4-아미노-3-요오도벤조에이트, 1.1 당량의 메틸 아크릴레이트, 2.5 당량의 탄산세슘, 1 당량의 $(^{n}Bu)_4NHSO_4$, 0.1 당량의 트리페닐 포스핀, 0.1 당량의 팔라듐 아세테이트, 2 ml의 아세토니트릴 및 2 ml의 H_2O를, 5 분 동안 아르곤 대기하에서 120℃ 및 140와트의 마이크로파로 가열하였다. 에틸 아세테이트를 당해 반응 혼합물에 첨가하고, 전체를 H_2O로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 이로써, 0.3 g (71%)의 목적하는 생성물이 수득되었고, 이를 어떠한 추가적 정제도 없이 단계 c에서 반응시켰다.

c) 메틸 4-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조에이트

메틸 4-아미노-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조에이트를 메틸 4-아미노-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조에이트 및 2-클로로-4,5-디플루오로벤조일 이소시아네이트로 부터 실시예 3a와 유사하게 제조하였다

융점: 183℃

실시예 12

a) 4-아미노-3-요오도벤조산

100 ml의 메탄올 및 100 ml의 H_2O중의 1.73 g (43.4 mmol)의 수산화나트륨을 6.0 g (21.7 mmol)의 메틸 4-아미노-3-요오도-벤조에이트에 첨가하고, 당해 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이를 2N 염산을 사용하여 pH 9로 만들고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고, 농축시켰다. 5.1 g (89%)의 목적하는 생성물이 수득되었다.

b) 4-아미노-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조산

0.5 g (1.9 mmol)의 4-아미노-3-요오도벤조산, 0.18 g (2.1 mmol)의 메틸 아크릴레이트, 1.54 g (4.8 mmol)의 탄산세슘, 0.64 g (1.9 mmol)의 $(^{n}Bu)_4NHSO_4$, 0.05 g (0.2 mmol)의 트리페닐 포스핀, 0.04 g (0.2 mmol)의 팔라듐 아세테이트, 1.5 ml의 아세토니트릴 및 1.5 ml의 H_2O를, 5 분 동안 아르곤 대기하에서 120℃ 및 140와트의 마이크로파로 가열하였다. 에틸 아세테이트를 당해 반응 혼합물에 첨가하고, 전체를 H_2O로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 어떠한 추가적 정제도 없이 단계 c에서 반응시켰다.

c) 4-[3-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일)우레이도]-3-(2-메톡시카보닐비닐)-벤조산

4-아미노-3-(2-메톡시카보닐비닐)벤조산을 2-클로로-4,5-디플루오로벤조일 이소시아네이트와 실시예 2 b와 유사하게 반응시켜, 목적하는 생성물을 수득하였다.

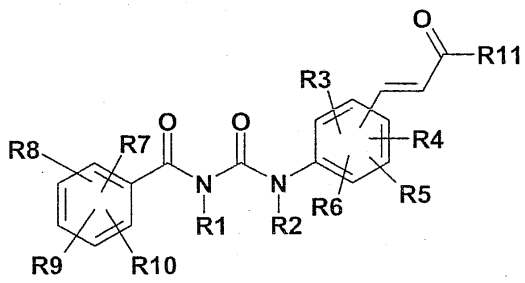
융점: 216℃

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R7, R8, R9 및 R10은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, O-SO_2-(C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐 또는 (C_2-C_6)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl 또는 Br에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_6)-알킬 (이때, 알킬은 OH, O-(C_1-C_4)-알킬, NH_2, NH(C_1-C_4)-알킬 또는 N[(C_1-C_6)-알킬]$_2$에 의해 치환될 수 있다), O-(C_1-C_6)-알킬, CO-(C_1-C_6)-알킬, COO-(C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알킬렌-COOH 또는 (C_1-C_6)-알킬렌-COO-(C_1-C_6)-알킬이고;

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬 또는 (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌이고, 이때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OR12, COOR12 또는 N(R16)(R17)에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R11은 O-R12 또는 N(R18)(R19)이고;

R12는 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OH 또는 O-(C_1-C_4)-알킬에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R13 및 R14는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R13 및 R14 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R16 및 R17은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R16 및 R17 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R18 및 R19은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R18 및 R19 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테 로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R22 및 R23은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐,

페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R22 및 R23 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R15는 (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌(이때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, NH_2, NH(C_1-C_4)-알킬, N[(C_1-C_4)-알킬]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-알킬, O-(C_2-C_4)-알케닐 또는 O-CO-(C_1-C_4)-알킬로 1회 이상 치환될 수 있다), COOR12, CON(R13)(R14), 헤테로아릴, (C_6-C_{10})-아릴 또는 (C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)-알킬렌[이때, 헤테로아릴 및 아릴은 O-(C_1-C_4)-알킬(여기서, 알킬은 F에 의해 1회 이상 치환될 수 있다), F 또는 Cl에 의해 치환될 수 있다]이며;

R20 및 R21은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R7, R8, R9 및 R10은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, NO_2, CN, O-(C_1-C_6)-알킬, O-(C_2-C_6)-알케닐, O-(C_2-C_6)-알키닐, O-SO_2-(C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl 또는 Br로 1회 이상 치환될 수 있으며;

R1 및 R2는 H이고;

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, NO_2, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C_1-C_6)-알킬, (C_2-C_6)-알케닐, (C_2-C_6)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬 또는 (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌이고, 이때 알킬, 사 이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OR12, COOR12 또는 N(R16)(R17)에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R11은 O-R12 또는 N(R18)(R19)이고;

R12는 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐이고, 이때 알킬, 알케닐 및 알키닐은 F, Cl, Br, OH 또는 O-(C_1-C_4)-알킬에 의해 1회 이상 치환될 수 있으며;

R13 및 R14는 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R13 및 R14 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R16 및 R17은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알 킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R16 및 R17 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R18 및 R19은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐,

페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R18 및 R19 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R22 및 R23은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알 키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있거나;

R22 및 R23 라디칼은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 추가로 N, O 또는 S 그룹으로 부터 2개 이하의 이종원자를 함유할 수 있는 3 내지 7 원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 이때 헤테로사이클릭 환은 F, Cl, Br, OH, 옥소, N(R20)(R21) 또는 (C_1-C_4)-알킬에 의해 3회 이하로 치환될 수 있으며;

R15는 (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌(이때, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 F, NH_2, NH(C_1-C_4)-알킬, N[(C_1-C_4)-알킬]$_2$, OH, O-(C_1-C_4)-알킬, O-(C_2-C_4)-알케닐 또는 O-CO-(C_1-C_4)-알킬로 1회 이상 치환될 수 있다), COOR12, CON(R13)(R14), 헤테로아릴, (C_6-C_{10})-아릴 또는 (C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)-알킬렌[이때, 헤테로아릴 및 아릴은 O-(C_1-C_4)-알킬(여기서, 알킬은 F에 의해 1회 이상 치환될 수 있다), F 또는 Cl에 의해 치환될 수 있다]이며;

R20 및 R21은 서로 독립적으로 H, (C_1-C_8)-알킬, (C_2-C_8)-알케닐, (C_2-C_8)-알 키닐, (C_3-C_7)-사이클로알킬, (C_3-C_7)-사이클로알킬-(C_1-C_4)-알킬렌, COO-(C_1-C_4)-알킬, COO-(C_2-C_4)-알케닐, 페닐 또는 SO_2-페닐이고, 이때 페닐 환은 F, Cl, CN, OH, (C_1-C_6)-알킬, O-(C_1-C_6)-알킬, CF_3, OCF_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-알킬 또는 $CONH_2$에 의해 2회 이하로 치환될 수 있는, 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서,

R7, R8, R9 및 R10은 서로 독립적으로 H, F 또는 Cl이고;

R1, R2 및 R6은 H이고;

R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 H, Cl, COOH, COO-(C_1-C_4)-알킬 또는 NHCOR15이고;

R11은 O-R12 또는 N(R18)(R19)이고;

R12는 H 또는 (C_1-C_4)-알킬이고;

R18 및 R19는 H 또는 (C_1-C_4)-알킬이고;

R15는 (C_1-C_4)-알킬(이때, 알킬은 COOH에 의해 치환될 수 있다), 또는 COOH인, 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 하나 이상의 화합물을 포함하 는 약제.

청구항 5.
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 혈당저하 활성 화합물을 포함하는 약제.

청구항 6.
2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 화합물의 용도.

청구항 7.
혈당을 저하시키기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 화합물의 용도.

청구항 8.
2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 있어서, 하나 이상의 추가적인 혈당저하 활성 화합물과 배합된 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 화합물의 용도.

청구항 9.
혈당을 저하시키기 위한 약제를 제조하는 데 있어서, 하나 이상의 추가적인 혈당저하 활성 화합물과 배합된 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 화합물의 용도.

청구항 10.
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 하나 이상의 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합하고, 당해 혼합물을 투여에 적합한 형으로 제조함을 포함하여, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에서 청구된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제를 제조하는 방법.