

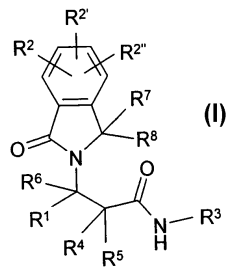
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0110367 (43) 공개일자 2010년10월12일
(51) Int. Cl. <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>C07D 409/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7018265 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월23일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년08월17일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/011099 (87) 국제공개번호 WO 2009/092432 국제공개일자 2009년07월30일 (30) 우선권주장 08001305.5 2008년01월24일 유럽특허청(EPO)(EP)	(71) 출원인 메르크 파텐트 게엠베하 독일 64293 다름슈타트 프랑크푸르터 스트라세 250 (72) 발명자 벤더, 스테판 독일 64289 다름슈타트 파크슈트라세 71아 부르크도르프, 라르스 토레 독일 60389 프랑크푸르트 암 마인, 가벨스베르거 슈트라세 21 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인화우

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 당뇨병 치료를 위한 베타-아미노산 유도체들

(57) 요약

식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물들, 여기서 R^1 , R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 이 청구항 1에 명시된 의미들을 가짐, 은 글루코키나제의 활성체들이며, 그리고 타입 1 및 2 당뇨병, 비만, 신경장애 및/또는 신장병의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다.



(72) 발명자

엠데, 올리히

독일 64291 다름슈타트 스피츠베르크파트 1

바이어, 노르베르트

독일 64354 라인하임 막시밀리안-콜베-슈트라세 11

글라이츠, 요한네스

독일 64289 다름슈타트 슈크네흐트슈트라세 52

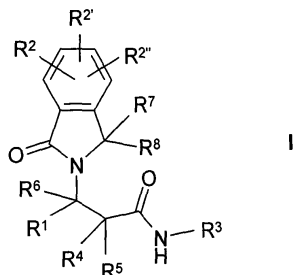
샤론, 크리스틴

프랑스 에프-91940 고메즈-레-샤텔 웨밍 데 라 저
스티스 1

특허청구의 범위

청구항 1

식 I의 화합물들, 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물,



여기서

R^1 은 A, Ar 또는 Het를 나타내며,

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 각각, 서로 독립적으로, H, A, OA 또는 Hal을 나타내고,

R^3 는 Het를 나타내며,

R^4 , R^5 는 H를 나타내고,

R^6 는 H, A, Ar 또는 Het를 나타내며,

R^7 , R^8 은 H를 나타내거나 또는 R^7 및 R^8 모두 =O를 나타내고,

R^9 , R^{10} , R^{11} 은 각각, 서로 독립적으로, H, A, Ar 또는 Het를 나타내며,

A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1 또는 2개의 비-인접한 CH_2 기들이 O, S, SO, SO_2 , NH, NA' , NAr, NHet 및/또는 $-CH=CH-$ 기로 치환될 수 있거나 및/또는 추가로 1-7개의 H 원자들이 OH, F, Cl, Br, =S, $=NR^9$ 및/또는 =O로 치환될 수 있음, 을 나타내거나, 또는

3-7개의 C 원자들을 갖는 시클로알킬, 이는 비치환되거나 또는 =O, F, Cl, OH, OA' , OAr' , OHet', SO_nA' , SO_nAr' , SO_nHet' , NH_2 , NHA' , NA'_2 , $NHAr'$ 및/또는 $NHHet'$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환됨, 을 나타내고,

A' 는 1-6 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며,

Alk는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬렌을 나타내고,

Ar은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐, 이들 각각은 비치환되거나 또는 A, Hal, $(CR^9R^{10})_mAr'$, $(CR^9R^{10})_mHet'$, $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$, $S(O)_nR^9$, NH_2 , NHA' , NA'_2 , $NHAr'$, $NHHet'$, NO_2 , CN, $COOR^9$, $CON(R^9R^{10})_2$, NR^9COR^{10} , $NR^9CON(R^{10}R^{11})_2$, $NR^9SO_nR^{10}$, COR^9 , SO_3H , $SO_nN(R^9R^{10})_2$, $O-Alk-N(R^9R^{10})_2$, $O(CR^9R^{10})_mCON(R^9R^{10})_2$, $O-Alk-NR^9COR^{10}$, $O(CR^9R^{10})_mHet'$, $O(CR^9R^{10})_mAr'$, $S(O)_n(CR^9R^{10})_mHet'$ 및/또는 $S(O)_n(CR^9R^{10})_mAr'$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내며,

Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A, $(CR^9R^{10})_mAr'$, $(CR^9R^{10})_mHet'$, $O(CR^9R^{10})_mAr'$, $O(CR^9R^{10})_mHet'$, $(CR^9R^{10})_m$ 시클로알킬, $(CR^9R^{10})_mOR^{12}$, $(CR^9R^{10})_mN(R^{11})_2$, NO_2 , CN, $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$, $O(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$, $(CR^9R^{10})_mCON(R^{11})_2$,

$(CR^9R^{10})_mCONR^{11}N(R^9R^{10})_2$, $O(CR^9R^{10})_mCON(R^{11})_2$, $O(CR^9R^{10})_mCONR^{11}N(R^9R^{10})_2$, $(CR^9R^{10})_mNR^{11}COA$, $NR^9CON(R^{10}R^{11})_2$, $(CR^9R^{10})_mNR^{11}SO_2A$, COR^9 , $SO_2N(R^9R^{10})_2$, $S(O)_nA$, $=S$, $=NR^2$ 및/또는 $=O$ (카보닐 산소)로 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고,

Ar'은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐, 이들 각각은 비치환되거나 또는 Hal, A, OR^9 , $N(R^9R^{10})_2$, NO_2 , CN, $COOR^9$, $CON(R^9R^{10})_2$, NR^9COA , $NR^9CON(R^{10}R^{11})_2$, NR^9SO_2A , COR^9 , $SO_2N(R^9R^{10})_2$, $S(O)_nA$, $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디-, 또는 트리치환됨, 을 나타내며,

Het'는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A, OR^9 , $N(R^9R^{10})_2$, NO_2 , CN, $COOR^9$, $CON(R^9R^{10})_2$, NR^9COA , NR^9SO_2A , COR^9 , $SO_2N(R^9R^{10})_2$, $S(O)_nA$, $=S$, $=NR^9$ 및/또는 $=O$ (카보닐 산소)로 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내며,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고,

n은 0, 1 또는 2를 나타내며,

하기의 그룹으로부터 선택된 화합물들을 제외함

N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드,

3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드,

3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-티오펜-2-일-프로피온아미드,

3-(4-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

3-(4-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

3-(4-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

3-(4-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드,

N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 R^1 이 Ar 또는 Het를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 가 H를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^6 가 H를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^7 , R^8 이 H를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^9 , R^{10} 이 H를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^{11} 이 H 또는 A를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 A가 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 Ar이 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 으로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 Het가 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 11

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 Het가 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴, 푸란일, 티에닐, 티아졸일, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸일, 벤조[1,3]디옥솔일, 벤즈이미다졸일, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 인돌일, 인다졸릴, 이들은 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^1 은 Ar 또는 Het를 나타내며,

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 H를 나타내고,

R^3 는 Het를 나타내며,

R^4 , R^5 는 H를 나타내고,

R^6 는 H를 나타내며,

R^7 , R^8 은 H를 나타내고,

R^9 , R^{10} 은 H를 나타내며,

R^{11} 은 H 또는 A를 나타내고,

A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며,

Ar은 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내고,

Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내며,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타냄을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

청구항 13

제 1항에 있어서,

하기의 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는,

식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물.

번호	명명 및 구조
"A1"	3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"A2"	N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-티오펜-2-일-프로피온아미드
"A3"	3-푸란-3-일-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"A4"	N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드
"A5"	N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-티오펜-2-일-프로피온아미드
"A6"	N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드
"A7"	3-(4-플루오로-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"A8"	N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드
"A9"	N-(메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-티오펜-2-일-프로피온아미드
"A10"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드
"A11"	3-(4-플루오로-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드

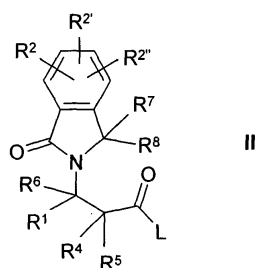
"A12"	3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"A13"	N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드
"A14"	3-벤조[1,2,5]티아디아졸-5-일-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"A15"	3-(4-플루오로-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"A16"	3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-피리딘-3-일-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"A17"	3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"C1"	(+)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드
"C2"	(-)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드
"C3"	N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(2,3-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C4"	(+)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C5"	(-)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C6"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드
"C7"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C8"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C9"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C10"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-티아졸-2-일)-

	3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C11"	{2-[3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피오닐아미노]-티아졸-4-일}-아세트 애시드 에틸 에스터
"C12"	3-(2,3-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드
"C13"	2-[3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피오닐아미노]-티아졸-4-카복실릭 애시드 에틸 에스터
"C14"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피라진-2-일-프로피온아미드
"C15"	N-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C16"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C17"	N-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C18"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-이소옥사졸-3-일-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C19"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리미딘-4-일-프로피온아미드
"C20"	N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-프로피온아미드
"C21"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리미딘-2-일-프로피온아미드
"C22"	3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-이소옥사졸-3-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드
"C23"	N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드

청구항 14

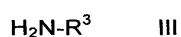
하기를 특징으로 하는, 청구항 1-13에 따른 식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들의 제조를 위한 공정.

식 II의 화합물



,여기서

L은 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적으로 기능상 변경된 OH기를 나타내며, 그리고 R¹, R², R^{2'}, R^{2''}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 청구항 1에 명시된 의미들을 가짐, 은 식 III의 화합물



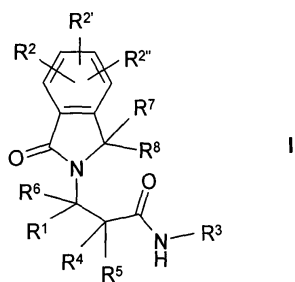
, 여기서 R^3 는 청구항 1에 명시된 의미들을 가짐, 과 반응되며

및/또는

식 I의 염기 또는 산이 이의 염들 중 하나로 변환됨.

청구항 15

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.



여기서,

R^1 은 A, Ar 또는 Het를 나타내며,

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 각각, 서로 독립적으로, H, A, OA 또는 Hal을 나타내고,

R^3 는 Het를 나타내며,

R^4 , R^5 는 H를 나타내고,

R^6 는 H, A, Ar 또는 Het를 나타내며,

R^7 , R^8 은 H를 나타내거나 또는 R^7 및 R^8 모두 =O를 나타내고,

R^9 , R^{10} , R^{11} 은 각각, 서로 독립적으로, H, A, Ar 또는 Het를 나타내며,

A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1 또는 2개의 비-인접한 CH_2 기들이 O, S, SO, SO_2 , NH, NA' , NAr, NHet 및/또는 $-CH=CH-$ 기들로 치환될 수 있거나 및/또는 추가로 1-7개의 H 원자들이 OH, F, Cl, Br, =S, $=NR^9$ 및/또는 =O로 치환될 수 있음, 을 나타내거나, 또는

3-7개의 C 원자들을 갖는 시클로알킬, 이는 비치환되거나 또는 =O, F, Cl, OH, OA' , OAr' , $OHet'$, SO_nA' , SO_nAr' , SO_nHet' , NH_2 , NHA' , NA'_2 , $NHAr'$ 및/또는 $NHHet'$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환됨, 을 나타내고,

A' 는 1-6 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며,

Alk는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬렌을 나타내고,

Ar은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐, 이들 각각은 비치환되거나 또는 A, Hal, $(CR^9R^{10})_mAr'$, $(CR^9R^{10})_mHet'$, $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$, $S(O)_nR^9$, NH_2 , NHA' , NA'_2 , $NHAr'$, $NHHet'$, NO_2 , CN, $COOR^9$, $CON(R^9R^{10})_2$, NR^9COR^{10} , $NR^9CON(R^{10}R^{11})_2$, $NR^9SO_nR^{10}$, COR^9 , SO_3H , $SO_nN(R^9R^{10})_2$, $O-Alk-N(R^9R^{10})_2$, $O(CR^9R^{10})_mCON(R^9R^{10})_2$, $O-Alk-NR^9COR^{10}$, $O(CR^9R^{10})_mHet'$, $O(CR^9R^{10})_mAr'$, $S(O)_n(CR^9R^{10})_mHet'$ 및/또는 $S(O)_n(CR^9R^{10})_mAr'$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내며,

Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A, $(CR^9R^{10})_mAr'$, $(CR^9R^{10})_mHet'$, $O(CR^9R^{10})_mAr'$, $O(CR^9R^{10})_mHet'$, $(CR^9R^{10})_m$ 시클로알킬, $(CR^9R^{10})_mOR^{12}$, $(CR^9R^{10})_mN(R^{11})_2$, NO_2 , CN, $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$, $O(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$, $(CR^9R^{10})_mCON(R^{11})_2$, $(CR^9R^{10})_mCONR^{11}N(R^9R^{10})_2$, $O(CR^9R^{10})_mCON(R^{11})_2$, $O(CR^9R^{10})_mCONR^{11}N(R^9R^{10})_2$, $(CR^9R^{10})_mNR^{11}COA$, $NR^9CON(R^{10}R^{11})_2$, $(CR^9R^{10})_mNR^{11}SO_2A$, COR^9 , $SO_2N(R^9R^{10})_2$, $S(O)_nA$, $=S$, $=NR^2$ 및/또는 $=O$ (카보닐 산소)로 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고,

Ar'은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐, 이들 각각은 비치환되거나 또는 Hal, A, OR^9 , $N(R^9R^{10})_2$, NO_2 , CN, $COOR^9$, $CON(R^9R^{10})_2$, NR^9COA , $NR^9CON(R^{10}R^{11})_2$, NR^9SO_2A , COR^9 , $SO_2N(R^9R^{10})_2$, $S(O)_nA$, $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디-, 또는 트리치환됨, 을 나타내며,

Het'는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A, OR^9 , $N(R^9R^{10})_2$, NO_2 , CN, $COOR^9$, $CON(R^9R^{10})_2$, NR^9COA , NR^9SO_2A , COR^9 , $SO_2N(R^9R^{10})_2$, $S(O)_nA$, $=S$, $=NR^9$ 및/또는 $=O$ (카보닐 산소)로 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내며,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고,

n은 0, 1 또는 2를 나타냄.

청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 R^1 은 Ar 또는 Het를 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 17

제 15항 또는 제 16항에 있어서,

상기 R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 H를 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 18

제 15항 내지 제 17항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 은 H를 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 19

제 15항 내지 제 18항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^{11} 은 H 또는 A를 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의

혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 20

제 15항 내지 제 19항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타냄을 특징으로하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 21

제 15항 내지 제 20항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 Ar은 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 으로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 22

제 15항 내지 제 21항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 23

제 15항 내지 제 22항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 Het는 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴, 푸란일, 티에닐, 티아졸일, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤조[1,3]디옥솔일, 벤즈이미다졸일, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 인돌일, 인다졸릴, 이들은 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 24

제 15항 내지 제 23항 중 어느 한 항 이상에 있어서,

상기 R^1 은 Ar 또는 Het를 나타내며,

R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 H를 나타내고,

R^3 는 Het를 나타내며,

R^4 , R^5 는 H를 나타내고,

R^6 는 H를 나타내며,

R^7 , R^8 은 H를 나타내고,

R^9 , R^{10} 은 H를 나타내며,

R^{11} 은 H 또는 A를 나타내고,

A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며,

Ar은 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내고,

Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내며,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,

m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타냄을 특징으로 하는,

하나 이상의 식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들.

청구항 25

제 15항에 있어서,

하기의 그룹으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 또는 청구항 13에 따른 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제들
N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B1"),

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B2"),

3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("B3"),

3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B4"),

N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B5"),

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B6"),

N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B7"),

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B8"),

3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B9"),

N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드("B10"),

3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-티오펜-2-일-프로피온아미드("B11"),

3-(4-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B12"),

N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B13"),

3-(4-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B14"),

3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B15")

5"),

3-(4-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B16"),

3-(4-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("B17"),

N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B18"),

3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B19").

청구항 26

글루코키나제의 저활성으로 야기되거나 또는 글루코키나제를 활성화함으로써 치료될 수 있는 질병 또는 이상(condition)의 치료를 위한 약제의 제조를 위해, 청구항 15-25에 따른 화합물들 및 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들의 용도.

청구항 27

제 26항에 있어서,

상기 질병 또는 이상이 인슐린-의존성 당뇨병, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 비만, 신경장애 및/또는 신장병임을 특징으로 하는,

화합물들 및 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들의 용도.

청구항 28

청구항 15-25에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들, 그리고 하나 이상의 추가적인 약제 활성인 성분을 포함하는 약제들.

청구항 29

(a) 청구항 15-25에 따른 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들의 유효용량,

및

(b) 추가적인 약제 활성인 성분의 유효용량의

개별 팩들로 구성된 세트(키트).

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 특히 약제들의 제조를 위해 사용될 수 있는, 귀중한 성질들을 갖는 신규한 화합물들을 찾는 것에 목적이 있다.

배경기술

[0002] 본원 발명은 당뇨병과 같은 글루코키나제 활성의 결핍된 레벨에 의해 매개되는 질병들의 예방 및/또는 치료에 유용한 화합물들, 및 이러한 화합물들을 제조하는 방법들에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 화합물의 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 글루코키나제를 활성화함으로써 치료될 수 있거나 글루코키나제의 저활성화(underactivation)를 특징으로 하는 질병들 및 장애들을 치료하는 방법들이 제공된다.

[0003] 글루코키나제의 신호 변환을 특별하게 활성화, 조절(regulate) 및/또는 조정(modulate)하는 작은 화합물들의 인지는 그러므로 바람직하며 본 발명의 목표이다. 또한, 본 발명의 목표는 타입 1 및 2 당뇨병, 비만, 신경장애(neuropathy) 및/또는 신장병(nephropathy)의 치료 및/또는 예방을 위한 새로운 화합물들의 제조이다.

[0004] 놀랍게도, β-아미노산 유도체들이 글루코키나제를 활성화하며; 그러므로, 이들 화합물들은 특히 타입 1 및 2 당뇨병, 비만, 신경장애 및/또는 신장병의 치료 및 예방에 적합하다는 것을 알아내었다. 본 발명에 따른 화합물

들 및 이의 염들은 좋은 내성을 가지는(well tolerated) 동시에 매우 귀중한 약리학적 성질들을 갖는다는 것을 알아내었다. 특히, 이들은 글루코키나제 활성화 효과들을 나타낸다.

[0005] 본원 발명은 그러므로 상기 질병들의 예방(prophylaxis) 및/또는 치료에서 약제들 및/또는 약제 활성 성분들으로써의 본 발명에 따른 화합물들, 그리고 상기한 질병들의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물들의 사용, 그리고 또한 본 발명의 따른 하나 이상의 화합물들을 이러한 투여를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질병들의 치료를 위한 과정에 관한 것이다.

[0006] 숙주 또는 환자는 여하한 포유류 종들에 속할 수 있다, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 생쥐, 쥐 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말, 소, 개, 고양이 등. 동물 모델들은 실험 조사(investigations)를 위한 대상이며, 여기서 이들은 인간 질병의 치료를 위한 모델을 제공한다.

[0007] 당뇨병(Diabetes mellitus: DM)은 흔히 인슐린 결핍 및 인슐린 저항성 또는 이들 모두를 특징으로 하는 비만과 관련된 점진적인 질병이다. 단식(fasting) 및 식후의 혈당은 증가되고, 환자를 실명, 신부전, 심장병, 뇌졸중 및 절단(amputations)에 이르는 (마이크로- 및 매크로 혈관의) 급성 및 만성적 합병증들에 노출시킨다. 혈당(glycemic) 조절을 개선하는 것이 이들 합병증들의 위험을 낮추는 것으로 입증되어왔다. 상기 질병의 점진적인 성질로 인해서, 진화된 치료 전략이 혈당 조절을 유지하기 위하여 필요하다. 당뇨병에는 2가지 형태가 있다: 타입 1, 또는 연소자형(juvenile) 당뇨병 또는 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM), 및 타입 2, 또는 성인기 발증형(adult-onset) 당뇨병 또는 비 인슐린-의존성 당뇨병(NIDDM). 타입 1 당뇨병 환자들은 인슐린을 합성 및 분비하는 췌장의 β 세포들의 면역학적 파괴로 인해 절대적인 인슐린 부족을 갖는다. 타입 2 당뇨병은 병인학(etiology)적으로 좀 더 복잡하며, 그리고 상대적인 인슐린 결핍, 감소된 인슐린 작용, 및 인슐린 저항성을 특징으로 한다. 초기-발병(Early-onset) NIDDM 또는 청소년기의 성숙기 개시 당뇨병(MODY)은 중년에 발병이 일어나는 NIDDM의 가장 일반적 형태의 많은 특징들을 공유한다(Rotter 등 1990). 유전의 분명한 방식(상염색체 우성)이 MODY에 대해서 관찰되어 왔다. 최소한, 3 뚜렷한 돌연변이들이 MODY 가족들에서 확인되어왔다(Bell 등 1996). 글루코오스 항상성에서 글루코키나제(GK)의 중요성은 인간(MODY-2)의 경우 GK 돌연변이체의 당뇨병과의 연관성, 그리고 이식 유전자를 가진 쥐 및 유전자를 떼어낸 쥐에서의 글루코오스 대사의 변화에 의해 입증되어왔다(Froguel 등 2003; Bali 등 1995, Postic 등 1999).

[0008] GK, 또한 헥소키나제 IV 또는 D로 알려짐, 는 글루코오스를 글루코오스 6-포스페이트로 대사하는 4가지의 헥소키나제 동질효소 중 하나이다[Wilson, 2004]. GK는 신경/신경 내분비 세포들, 간세포들 및 췌장 세포들에서 발현되는 것으로 알려졌고, 전신의 항상성에 중심적인 역할을 한다[Matschinsky 등 1996; 2004]. GK는, L-세포들로부터 GLP1 분비를 증가시킬 뿐만 아니라 간에서 글루코오스 대사 및 췌장의 β -세포들로부터 인슐린 분비를 강화함으로써 플라즈마 글루코오스 항상성을 조절하기 위한 글루코오스 센서로서 중요한 역할을 한다. 아치형의(arcuate: ARC) 시상하부 핵에서 글루코오스-감지(glucose-sensing)하는 β -세포들은 글루코오스의 증가를 검출하고 글루코오스-유발성-인슐린 분비를 촉진하기 위하여 GK에 의존할 것이다.

[0009] 작용의 다중 메커니즘은, 전반적인 신체의 글루코오스 자각을 개선시킴으로써, GK 활성체들이 이들의 생물학적 효과들을 당뇨 및 비만 환자들에게 행사할 것이라고 제안하며, 이는 GK 활성의 강화가 대사 장애들에 대한 신규한 치료적 전략이 될 것이라는 합리적인 기대들을 제공한다. GK 활성체들은, 심각한 저혈당을 유도하지 않고, 간의 글루코오스 생성의 억제와 관련된 인크레틴 및 췌장 호르몬의 적절한 분비를 회복시킬 것이라고 예상된다.

[0010] 종래 기술

[0011] 여타 글루코키나제 활성체들은 WO 02/48106, WO 2003/055482, WO 2004/034962는 물론 WO 03/015774 A1, EP 1 420784 B1, WO 2005/080359 A1, WO 2005/080360 A1, WO 2005/121110, WO 2006/040527, WO 2006/040528, WO 2006/040529, WO 2006/125972, WO 2007/007040, WO 2007/007041, WO 2007/007042, WO 2007/017649에도 기재된다.

[0012] 참고문헌

[0013] Wilson JE: The hexokinase gene family. In Glucokinase and Glycemic

[0014] Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Front Diabetes. Vol. 16.

- [0015] Matschinsky FM, Magnuson MA, Eds. Basel, Karger, 2004
- [0016] Matschinsky, F. M. Diabetes 1996, 45, 223-41.
- [0017] Matschinsky F. M.; Magnuson M.A. eds. Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Basel: Karger, 2004
- [0018] Rotter et al. Diabetes mellitus(1990): Theory and practice Rifkin and Porte
- [0019] (Eds) NY, 378-413
- [0020] Bell et al 1996
- [0021] Froguel et al. 2003
- [0022] Bali et al. 1995
- [0023] Postic et al. 1999
- [0024] 다음의 β -아미노산 유도체들은 여하한 추가적 정보없이 화합물질들의 카탈로그 내에 이들의 CAS 번호들과 함께 기재된다
- [0025] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B1"; CAS 894237-57-1),
- [0026] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B2"; CAS 894231-45-9),
- [0027] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("B3"; CAS 894226-60-9),
- [0028] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B4"; CAS 894231-94-8),
- [0029] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B5"; CAS 894230-41-2),
- [0030] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B6"; CAS 894226-18-7),
- [0031] N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B7"; CAS 894231-80-2),
- [0032] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B8"; CAS 894250-11-4),
- [0033] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B9"; CAS 894226-48-3),
- [0034] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드("B10"; CAS 894240-23-4),
- [0035] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-티오펜-2-일-프로피온아미드("B11"; CAS 894252-13-2),
- [0036] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B12"; CAS 894246-50-5),
- [0037] N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B13"; CAS 894231-87-9),
- [0038] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B14";

CAS 894248-37-4),

[0039] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B15"; CAS 894226-54-1),

[0040] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B16"; CAS 894246-43-6),

[0041] 3-(4-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("B17"; CAS 894246-57-2),

[0042] N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B18"; CAS 894231-66-4),

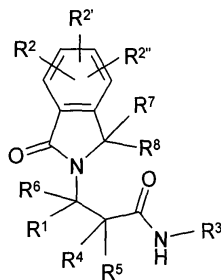
[0043] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B19"; CAS 894235-27-9).

[0044] 이들 화합물들은 화합물 청구항들로부터 무관하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0045] 본 발명은 식 I의 화합물들,



[0046]

[0047] ,여기서

[0048] R¹은 A, Ar 또는 Het를 나타내며,

[0049] R², R^{2'}, R^{2''}는 각각, 서로 독립적으로, H, A, OA 또는 Hal을 나타내고,

[0050] R³는 Het를 나타내며,

[0051] R⁴, R⁵는 H를 나타내고,

[0052] R⁶는 H, A, Ar 또는 Het를 나타내며,

[0053] R⁷, R⁸은 H를 나타내거나 또는 R⁷ 및 R⁸ 모두 =O를 나타내고,

[0054] R⁹, R¹⁰, R¹¹은 각각, 서로 독립적으로, H, A, Ar 또는 Het를 나타내며,

[0055] A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬기, 여기서 1 또는 2개의 비-인접한 CH₂기들이 O, S, SO, SO₂, NH, NA', NAr, NHet 및/또는 -CH=CH-기로 치환될 수 있거나 및/또는 추가로 1-7개의 H 원자들이 OH, F, Cl, Br, =S, =NR⁹ 및/또는 =O로 치환될 수 있음, 를 나타내거나, 또는

[0056] 3-7개의 C 원자들을 갖는 시클로알킬, 여기서 비치환되거나 또는 =O, F, Cl, OH, OA', OAr', OHet', SO_nA',

$\text{SO}_n\text{Ar}'$, $\text{SO}_n\text{Het}'$, NH_2 , NHA' , NA'_2 , NHAr' 및/또는 NHHet' 로 모노-, 디- 또는 트리치환됨, 을 나타내고,

[0057] A' 는 1-6 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며,

[0058] Alk는 1, 2, 3 또는 4개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬렌을 나타내고,

[0059] Ar은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐, 이들 각각은 비치환되거나 또는 A , Hal , $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Ar}'$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, NH_2 , NHA' , NA'_2 , NHAr' , NHHet' , NO_2 , CN , COOR^9 , $\text{CON}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CON}(\text{R}^{10}\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^9\text{SO}_n\text{R}^{10}$, COR^9 , SO_3H , $\text{SO}_n\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{O-Alk-N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{CON}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{O-Alk-NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Ar}'$, $\text{S}(\text{O})_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Het}'$ 및/또는 $\text{S}(\text{O})_n(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Ar}'$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내며,

[0060] Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal , A , $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Ar}'$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Ar}'$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{Het}'$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m$ 시클로알킬, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{OR}^{12}$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{N}(\text{R}^{11})_2$, NO_2 , CN , $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{COOR}^{11}$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{COOR}^{11}$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{CONR}^{11}\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{CON}(\text{R}^{11})_2$, $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{CONR}^{11}\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^{11}\text{COA}$, $\text{NR}^9\text{CON}(\text{R}^{10}\text{R}^{11})_2$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{A}$, COR^9 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^2$ 및/또는 $=\text{O}$ (카보닐 산소)로 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고,

[0061] Ar' 은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐, 이들 각각은 비치환되거나 또는 Hal , A , OR^9 , $\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, NO_2 , CN , COOR^9 , $\text{CON}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, NR^9COA , $\text{NR}^9\text{CON}(\text{R}^{10}\text{R}^{11})_2$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{A}$, COR^9 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{COOR}^{11}$ 및/또는 $\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{COOR}^{11}$ 로 모노-, 디-, 또는 트리치환됨, 을 나타내며,

[0062] Het' 는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal , A , OR^9 , $\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, NO_2 , CN , COOR^9 , $\text{CON}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, NR^9COA , $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{A}$, COR^9 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^9$ 및/또는 $=\text{O}$ (카보닐 산소)로 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고,

[0063] Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내며,

[0064] m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고,

[0065] n은 0, 1 또는 2를 나타냄, 및 이의 약학적으로 유용한 염들 및 입체이성질체들에 관한 것이며, 여하한 비율의 이의 혼합물들을 포함하며,

[0066] 하기의 그룹으로부터 선택된 화합물들을 제외한다

[0067] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

[0068] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

[0069] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드,

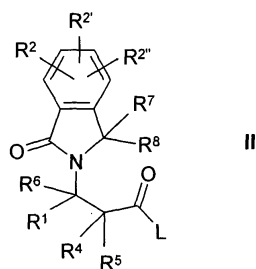
[0070] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

[0071] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

[0072] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,

[0073] N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,

- [0074] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,
- [0075] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,
- [0076] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드,
- [0077] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-티오펜-2-일-프로피온아미드,
- [0078] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,
- [0079] N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0080] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,
- [0081] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,
- [0082] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드,
- [0083] 3-(4-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드,
- [0084] N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0085] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드.
- [0086] 본 발명은 하기를 특징으로 하는, 식 I의 화합물들 및 이의 염들에, 그리고 청구항 1-21에 따른 식 I의 화합물들 및 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들의 제조를 위한 공정에 관한 것으로,
- [0087] 식 II의 화합물



- [0088]
- [0089] ,여기서
- [0090] L은 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적으로 기능상 변경된 OH기를 나타내고 R^1 , R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 청구항 1에 명시된 의미들을 가짐, 은
- [0091] 식 III의 화합물
- [0092] H_2N-R^3 III
- [0093] ,여기서 R^3 는 청구항 1에 명시된 의미들을 가짐, 과 반응되며
- [0094] 및/또는
- [0095] 식 I의 염기 또는 산이 이의 염들 중 하나로 변환된다.
- [0096] 본 발명은 또한 이들 화합물들의 입체이성질체들(E, Z 이성질체들 포함) 및 수화물들 및 용매화물들에 관한 것이다. 화합물들의 용매화물들은, 그들의 상호 인력에 의해 형성되는, 화합물들 상으로 불활성 용매 분자들의 내전(adduction)을 의미하기 위하여 채택된다. 예를 들어, 용매화물들은 모노- 또는 디하이드레이트 또는 알코올레이트들이다.
- [0097] 식 I의 화합물들은 또한 이들의 호변체들, 용매화물들 및 그들의 약학적으로 사용가능한 유도체들을 의미한다. 약학적으로 사용가능한 유도체들은, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물들의 염들, 그리고 또한 소위 프로드러그(prodrug)라고 불리는 화합물들을 의미하기 위하여 채택된다. 프로드러그 유도체들은, 예를 들어 알킬 또는 아실기들, 설탕 또는 올리고펩티드들로 변환되는 식 I의 화합물들을 의미하기 위하여 채택되며, 그리고 이들은 본

발명에 따른 활성 화합물들을 형성하기 위하여 유기체 내에서 빨리 쪼개진다. 이들은, 또한 예를 들어 Int. J. Pharm. 115, 61-67(1995)에 기재되어 있는 바와 같은, 본 발명에 따른 화합물들의 생분해성 폴리머 유도체들을 포함한다.

- [0098] "유효한 양"이라는 표현은, 예를 들어 연구자 또는 의사에 의해 조직, 계(system), 동물 또는 사람 내에서 추구되거나 목표하는 생물학적 또는 의학적 반응을 야기하는 약제 또는 약학적 활성 성분의 양을 의미한다. 또한, "치료적으로 유효한 양"이라는 표현은, 이런 양을 받지 않는 대응하는 환자와 비교하여, 다음의 결과를 갖는 양을 의미한다:
- [0099] 질병, 증후군, 질환, 통증, 장애의 개선된 치료, 치유, 제거 또는 예방, 또는 부작용들의 예방, 또는 또한 질병, 질환, 장애 또는 부작용들의 진행의 감소, 혹은 또한 질병, 질환 또는 장애의 진행의 감소.
- [0100] "치료적으로 유효한 양"이라는 표현은 또한 정상적인 생리학적 기능을 증가하기 위한 효과적인 양을 포괄한다.
- [0101] 본 발명은, 또한 예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000의 비율로, 예를 들어 2개의 부분입체이성질체들의 혼합물과 같은, 본 발명에 따른 식 I의 화합물들의 혼합물들에 관한 것이다. 이들은 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물들의 혼합물들이다.
- [0102] 한번 이상 나오는 모든 라디칼들에 대하여, 그들의 의미들은 각각 독립적이다. 상기 및 하기에서, 특별히 (expressly) 다르게 명시되지 않는다면, 라디칼들 및 파라미터들 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 D는 식 I에 지시된 의미들을 갖는다.
- [0103] A는 알킬을 나타내며, 직쇄(선형) 또는 분지형 이고, 그리고 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 C 원자들을 갖는다. A는 바람직하게는 메틸, 더욱이 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 더욱이 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리-메틸프로필, 더 바람직하게는, 예를 들어, 트리플루오로메틸을 나타낸다.
- [0104] A는 매우 특히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 C 원자들을 갖는 알킬을, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로에틸을 나타낸다. 또한, A는 바람직하게는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 OH, F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타낸다.
- [0105] 시클로알킬은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타낸다.
- [0106] Alk은 바람직하게는 CH_2 또는 CH_2CH_2 를 나타낸다.
- [0107] R^1 은 바람직하게는 Ar 또는 Het를 나타낸다. R^1 은 특히 바람직하게는 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 OA로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내며; R^1 은 더욱 특히 바람직하게는 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피롤일, 푸란일, 티에닐, 티아졸일, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸일, 벤조[1,3]디옥솔일, 벤즈이미다졸일, 벤조[1,2,5]티아디아졸일, 인돌일 또는 인다졸일을 나타낸다.
- [0108] R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 바람직하게는 H를 나타낸다.
- [0109] R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 은 바람직하게는 H를 나타낸다.
- [0110] R^{11} 은 바람직하게는 H 또는 A를, 특히 바람직하게는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸을 나타낸다.
- [0111] m은 바람직하게 0 또는 1을 나타낸다.
- [0112] Ar은, 예를 들어, 페닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸페닐, o-, m- 또는 p-하이드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시-페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸-아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카보닐)페

닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로- 페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰)페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-우레이도페닐, o-, m- 또는 p-포르밀페닐, o-, m- 또는 p-아세틸페닐, o-, m- 또는 p-아미노술폰페닐, o-, m- 또는 p-카복시페닐, o-, m- 또는 p-카복시메틸 페닐, o-, m- 또는 p-카복시메톡시페닐, 더욱 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N- 디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-하이드록시-3,5-디클로로페닐, p-아이오도-페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시-페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐 을 나타낸다.

[0113] Ar은 바람직하게는 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타낸다.

[0114] 추가적인 치환들과 관계없이, Het는, 예를 들어 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸일, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸일, 2-, 4- 또는 5-옥사졸일, 3-, 4- 또는 5-이소옥사졸일, 2-, 4- 또는 5-티아졸일, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸일, 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 더욱이 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌일, 4- 또는 5-이소인돌일, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸일, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈옥사졸일, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7- 벤즈이소옥사졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸일, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-인노리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 더욱 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일 또는 2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일을 나타낸다. 헤테로시클릭 라디칼들은 또한 부분적으로 또는 전체적으로 수소화될 수 있다. Het는 따라서, 또한 예를 들어, 2,3-디하이드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 2,5-디하이드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 테트라하이드로-2- 또는 -3-푸릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라하이드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라하이드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸일, 2,3-디하이드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸일, 테트라하이드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸일, 1,4-디하이드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리디닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라하이드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사하이드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사하이드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라하이드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8- 3,4-디하이드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐을, 더욱 바람직하게는 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디하이드로-벤조푸란-5- 또는 6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 또한 3,4-디하이드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 더욱이 바람직하게는 2,3-디하이드로벤조-푸란일 또는 2,3-디하이드로-2-옥소푸란일을 나타낼 수 있다.

[0115] Het는 바람직하게는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A 및/또는 (CR^9R^{10}) 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타낸다. Het는 특히 바람직하게는 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴, 푸란일, 티에닐, 티아졸일, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤조[1,3]디옥솔일, 벤즈이미다졸일, 벤조[1,2,5]티아

디아졸릴, 인돌일, 인다졸릴, 이들은 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타낸다.

[0116] 식 I의 화합물들은 하나 이상의 키랄 중심들을 가질 수 있으며, 그리고 따라서 다양한 입체이성질적 형태들로 나타날 수 있다. 식 I은 모든 이들 형태들을 포괄한다.

[0117] 따라서, 본 발명은 특히 식 I의 화합물들, 여기서 하나 이상의 상기 라디칼들은 상기에 지시된 바람직한 의미들의 하나를 가짐, 에 관한 것이다. 몇몇의 바람직한 화합물들의 그룹들은 다음의 하위식 Ia 내지 Ik, 이들은 식 I을 따르며 그리고 여기서 아주 상세하게 표기되지 않은 라디칼들은 식 I에 지시된 의미들을 가짐,

[0118] 그러나 여기서

[0119] Ia에서 R^1 은 Ar 또는 Het를 나타내며;

[0120] Ib에서 R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 H를 나타내고;

[0121] Ic에서 R^6 는 H를 나타내며;

[0122] Id에서 R^7 , R^8 은 H를 나타내고;

[0123] Ie에서 R^9 , R^{10} 은 H를 나타내며;

[0124] If에서 R^{11} 은 H 또는 A를 나타내고;

[0125] Ig에서 A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며;

[0126] Ih에서 Ar은 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 으로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내고;

[0127] Ii에서 Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로 사이클, 이는 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내며;

[0128] Ij에서 Het는 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피롤릴, 푸란일, 티에닐, 티아졸일, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤조[1,3]디옥솔일, 벤즈이미다졸일, 벤조[1,2,5]티아디아졸릴, 인돌일, 인다졸릴, 이들은 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내고;

[0129] Ik에서 R^1 은 Ar 또는 Het를 나타내며,

[0130] R^2 , $R^{2'}$, $R^{2''}$ 는 H를 나타내고,

[0131] R^3 는 Het를 나타내며,

[0132] R^4 , R^5 는 H를 나타내고,

[0133] R^6 는 H를 나타내며,

[0134] R^7 , R^8 은 H를 나타내고,

[0135] R^9 , R^{10} 은 H를 나타내며,

[0136] R^{11} 은 H 또는 A를 나타내고,

[0137] A는 1-10개의 C 원자들을 갖는 직쇄 또는 분지 알킬, 여기서 1-7개의 H 원자들이 F 및/또는 Cl로 치환될 수 있음, 을 나타내며,

- [0138] Ar은 페닐, 이는 비치환되거나 또는 A, Hal 및/또는 $O(CR^9R^{10})_mR^{11}$ 로 모노-, 디-, 트리-, 테트라- 또는 펜타치환됨, 을 나타내고,
- [0139] Het는 1 내지 4개의 N, O 및/또는 S 원자들을 갖는 모노- 또는 바이시클릭 불포화 또는 방향족 헤테로사이클, 이는 Hal, A 및/또는 $(CR^9R^{10})_mCOOR^{11}$ 로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음, 을 나타내며,
- [0140] Hal은 F, Cl, Br 또는 I를 나타내고,
- [0141] m은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타냄;
- [0142] 그리고 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들로 표현될 수 있으며, 여하한 비율의 이들의 혼합물들을 포함한다.
- [0143] 본 발명에 따른 화합물들 및 또한 그들의 제조를 위한 출발 물질들은, 또한, 문헌 (예를 들어, 표준 작업서들을 이룰 테면 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)에 기재된 바와 같이, 정확하게는 상기 반응들에 적합하며 그리고 공지된 반응 조건들 하에서, 본질적으로 공지된 방법들에 의해 제조된다. 본질적으로 공지된 변이체들 또한 여기서 사용될 수 있으며, 이는 여기에 아주 상세하게 언급되지 않는다.
- [0144] 만약 필요하다면, 출발 물질들은 또한 이들이 반응 혼합물로부터 분리되지 않도록 동소에서(in situ) 형성될 수 있으며, 그러나 대신 본 발명에 따른 화합물들로 추가적으로 즉각적으로 전환된다.
- [0145] 출발 화합물들은 일반적으로 알려져 있다. 그러나, 만약 그들이 신규하면, 그들은 본질적으로 공지된 방법들에 의해 제조될 수 있다.
- [0146] 식 I의 화합물들은 바람직하게는 식 II의 화합물을 식 III의 화합물과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 상기 반응은 본 기술분야의 당업자에게 공지된 방법들로 수행된다. 상기 반응은 일반적으로 불활성 용매 내에서, 산-결합 제제, 바람직하게는 알칼리 또는 알칼리-토금속 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트 또는 알칼리 또는 알칼리-토금속들, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘, 의 약산의 또 다른 염의 존재 내에서 수행된다.
- [0147] 유기성 염기, 이를 테면 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린, 의 첨가는 또한 바람직할 수 있다. 식 II 및 III의 출발 물질들은 몇몇의 경우에서 알려져 있다. 만약 그들이 알려져 있지 않다면, 그들은 본질적으로 공지된 방법들로 제조될 수 있다. 식 II의 화합물들에서, L은 바람직하게는 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적으로 변형된 OH기, 이를 테면, 예를 들어 활성화된 에스터, 1-6 탄소 원자들을 갖는 이미다졸리드 또는 알킬술포닐옥시(바람직하게는 메틸술포닐옥시 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시) 또는 6-10 탄소 원자들을 갖는 아릴술포닐옥시(바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴술포닐옥시)이다. 전형적인 아실화 반응들에서 카복실시의 활성화화를 위한 이런 타입의 라디칼들은 문헌 (예를 들어 표준 작업서들, 이를 테면 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)에 기재되어 있다. 활성화된 에스터들은, 예를 들어 HOBt 또는 N-하이드록시숙신이미드의 첨가를 통해서, 동소(in situ)에서 유리하게 형성된다.
- [0148] 적합한 불활성 용매들은, 예를 들어 하이드로카본들, 이를 테면 헥산, 페트롤륨 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌; 염소화된 하이드로카본들, 이를 테면 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 카본 테트라클로라이드, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜들, 이를 테면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르들, 이를 테면 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디옥산; 글리콜 에테르들, 이를 테면 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글림); 케톤들, 이를 테면 아세톤 또는 부탄온; 아마이드들, 이를 테면 아세트아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드(DMF); 니트릴들, 이를 테면 아세트니트릴; 술포사이드들, 이를 테면 디메틸 술포사이드(DMSO); 카본 디설파이드; 카복실산, 이를 테면 포름릭 애시드 또는 아세트릭 애시드; 니트로 화합물들, 이를 테면 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스터들, 이를 테면 에틸 아세테이트, 또는 상기 용매들의 혼합물들이다.
- [0149] 사용되는 조건들에 따라서, 반응 시간은 수(a few) 분 내지 14일이며, 반응 온도는 약 -30° 내지 140° , 보통 -10° 내지 110° , 특히 약 20° 내지 약 100° 이다.
- [0150] 여타 라디칼들은 니트로기들을(예를 들어, 불활성 용매, 이를 테면 메탄올 또는 에탄올 내에서 레이니 니켈

(Raney nickel) 또는 Pd/카본 상에서 수소화함으로써) 아미노기들로 환원함으로써 또는 시아노기들을 COOH기들로 가수분해함으로써 전환될 수 있다.

[0151] 더욱이, 자유 아미노기들은, -60 내지 +30℃의 온도에서, 유리하게는 불활성 용매, 이를 테면 디클로로메탄 또는 THF 내에서, 및/또는 염기, 이를 테면 트리에틸아민 또는 피리딘, 의 존재 하에서, 비치환되거나 또는 치환된 알킬 할라이드를 사용하여 알킬화 되거나, 또는 산 염화물 또는 무수물을 사용하는 종래의 방식으로 아실화될 수 있다. 에스터기들은, 예를 들어 0 내지 100℃의 온도에서, 물, 물/THF 또는 물/디옥산에서 NaOH 또는 KOH을 사용하여, 비누화(saponified)될 수 있다. 카복실산들은, 예를 들어 티오닐 클로라이드를 사용하여, 대응되는 카복실산 클로라이드들로 전환될 수 있으며, 그리고 후자는 카복시아미드들로 전환될 수 있다. 공지된 방식으로의 그로부터 물의 제거는 카본니트릴을 제공한다.

[0152] 약학적 염들 및 여타 형태들

[0153] 본 발명에 따른 상기 화합물들은 그들의 최종적인 비-염 형태로 사용될 수 있다. 한편, 본원 발명은 또한 그들의 약학적으로 수용가능한 염들, 이는 본 기술분야에 공지된 절차들에 의해 다양한 유기 및 무기산들 그리고 염기들로부터 유도될 수 있음, 의 형태로의 이들 화합물들의 사용을 포괄한다. 식 I의 화합물들의 약학적으로 수용가능한 염 형태들은 대부분 종래의 방법들로 제조된다. 만약 식 I의 화합물이 카복실기를 함유한다면, 이의 적합한 염들의 하나는 대응되는 염기-첨가 염을 제공하기 위하여 적합한 염기를 갖는 화합물과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 이러한 염기들은, 예를 들어 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드 및 리튬 하이드록사이드를 포함하는 알칼리 금속 하이드록사이드; 알칼리 토금속 하이드록사이드, 이를 테면 바륨 하이드록사이드 및 칼슘 하이드록사이드; 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어 포타슘 에톡사이드 및 소듐 프로폭사이드; 그리고 다양한 유기성 염기들, 이를 테면 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민이다. 식 I의 화합물들의 알루미늄 염들이 마찬가지로 포함된다. 여하한 식 I의 화합물들의 경우에서, 산-첨가 염들은 이들 화합물들을 약학적으로 수용가능한 유기 및 무기산들, 예를 들어 하이드로젠 할라이드들, 이를 테면 하이드로젠 클로라이드, 하이드로젠 브로마이드 또는 하이드로젠 아이오다이드, 여타 무기산들(mineral acids) 및 이들의 대응되는 염들, 이를 테면 설페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등, 그리고 알킬- 및 모노아릴술포네이트, 이를 테면 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트, 그리고 여타 유기산들 및 이들의 대응되는 염들, 이를 테면 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등과 처리함으로써 형성될 수 있다.

[0154] 따라서, 식 I의 화합물들의 약학적으로 수용가능한 산-첨가 염들은 다음을 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트(베실레이트), 바이설페이트, 바이설퍼이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디하이드로젠포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락트레이트(점액산으로부터), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄술포네이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로젠포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트, 그러나 이로 제한되지 않는다.

[0155] 더욱이, 본 발명에 따른 화합물들의 염기 염들은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 포타슘, 소듐 및 아연 염들을 포함하며, 그러나 이로 제한하는 것을 의도하지 않는다. 상기-언급된 염들 중에서, 선호되는 것은 암모늄; 알칼리 금속 염들, 이를 테면 소듐 및 포타슘, 그리고 알칼리 토금속 염들, 이를 테면 칼슘 및 마그네슘이다. 약학적으로 수용가능한 유기 비-독성 염기들로부터 유도된 식 I의 화합물들의 염들은 1차, 2차 및 3차 아민들, 치환된 아민들의 염을 포함하며, 또한 자연적으로 생기는 치환된 아민들, 시클릭 아민들, 및 염기성 이온 교환 레진들, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 클로린, N,N'-디벤질에틸렌디아민(벤자민), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 레진들, 프로카인, 퓨린들, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메

틸아민, 트리프로필아민 및 트리스(하이드록시메틸)메틸아민(트로메타민)의 염들을 포함하고, 그러나 이로 제한하는 것을 의도하지 않는다.

[0156] 염기성 질소-함유 기들을 함유하는 본원 발명의 화합물들은 이를 테면 (C₁-C₄)알킬 할라이드들, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 디(C₁-C₄)알킬 설페이트들, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아릴 설페이트; (C₁₀-C₁₈)알킬 할라이드들, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드; 그리고 아릴(C₁-C₄)알킬 할라이드들, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 페닐 브로마이드와 같은 제제들을 사용하여 4차화(quaternised)될 수 있다. 본 발명에 따른 물- 및 오일-가용성 화합물들 둘 다는 그러한 염들을 사용하여 제조될 수 있다.

[0157] 상기-언급된 바람직한 약학적 염들은 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 나이트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피발레이트, 소듐 포스페이트, 스테아레이트, 설페이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민을 포함하며, 그러나 이로 제한하는 것을 의도하지 않는다.

[0158] 식 I의 염기성 화합물들의 산-첨가 염들은 자유 염기 형태를 원하는 산의 충분한 양과 접촉시켜, 종래의 방식으로 염의 형성을 야기함으로써 제조된다. 자유 염기는 염 형태를 염기와 접촉시키고, 그리고 종래의 방식으로 자유 염기를 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 염기 형태들은 여하한 물리적 성질들, 이를 테면 극성 용매들 내에서의 용해도에 대해서 그것의 대응하는 염 형태들로부터 여하한 측면에서 다르나; 그러나, 본 발명의 목적을 위하여, 염들은 그 밖에는 이들의 각각의 자유 염기 형태들에 대응한다.

[0159] 언급된 바와 같이, 식 I의 화합물들의 약학적으로 수용가능한 염기-첨가 염들은 금속들 또는 아민들, 이를 테면 알칼리 금속들 및 알칼리 토금속들 또는 유기성 아민들로 형성된다. 바람직한 금속들은 소듐, 포타슘, 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민들은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 클로린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민 및 프로카인이다.

[0160] 본 발명에 따른 산성 화합물들의 염기-첨가 염들은 자유 산 형태를 원하는 염기의 충분한 양과 접촉시켜, 종래의 방식으로 염의 형성을 야기함으로써 제조된다. 자유 산은 염 형태를 산과 접촉시키고, 그리고 종래의 방식으로 자유 산을 분리함으로써 재생될 수 있다. 자유 산 형태들은 여하한 물리적 성질들, 이를 테면 극성 용매들 내에서의 용해도에 관해서 그것의 대응하는 염 형태들로부터 여하한 면에서 다르나; 그러나, 본 발명의 목적을 위하여, 염들은 그 밖에는 이들의 각각의 자유 염기 형태들에 대응한다.

[0161] 만약 본 발명에 따른 화합물이 이런 타입의 약학적으로 수용가능한 염들을 형성하는 것이 가능한 하나 이상의 기를 함유한다면, 본 발명 또한 다수의 염들(multiple salts)을 포괄한다. 전형적인 다수의 염 형태들은, 예를 들어 바이타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리하이드로클로라이드를 포함하며, 그러나 이는 제한하는 것을 의도하지 않는다.

[0162] 상기에 서술된 것과 관련하여, 현 맥락에서 "약학적으로 수용가능한 염"이라는 표현은 이의 염들, 특히 만약 이런 염 형태가 활성 성분의 자유 형태 또는 이전에 사용된 활성 성분의 여하한 여타 염 형태와 비교하여 활성 성분 상에서 개선된 약동학적(pharmacokinetic) 성질들을 준다면, 중 하나의 형태의 식 I의 화합물을 포함하는 활성 성분을 의미하기 위하여 채택된 것으로 볼 수 있다. 활성 성분의 약학적으로 수용가능한 염 형태는 또한 처음으로, 이전에 갖지 않았던, 원하는 약동학적 성질들을 갖는 이런 활성 성분을 제공할 수 있으며, 그리고 신체 내 이의 치료적 효능에 관하여 이런 활성 성분의 약물동력학에 긍정적 영향도 가질 수 있다.

[0163] 본 발명에 따른 식 I의 화합물들은 그들의 분자 구조로 인해 키랄성일 수 있으며, 그리고 따라서 다양한 거울상이성질체 형태들로 나타날 수 있다. 그들은 그러므로 라세믹 또는 광학적으로 활성 형태로 존재할 수 있다.

[0164] 본 발명에 따른 화합물들의 라세미체들 또는 입체이성질체들의 약학적 활성이 다를 수 있으므로, 거울상이성질체(enantiomers)를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이들 경우들에서, 최종 생성물 또는 중간체라도 본 기술분야의 당업자에게 알려지거나 또는 합성에 그렇게 이용되는 화학적 또는 물리적 수단들에 의해 거울상이성질체 화합물들로 분리될 수 있다.

[0165] 라세믹 아민들의 경우에, 부분입체이성질체들(diastereomers)은 광학적으로 활성인 분해제(resolving agent)와 반응함으로써 혼합물로부터 형성된다. 적합한 분해제들의 예시들로는 광학적으로 활성인 산들, 이를 테면 타르트르산, 디아세틸타르트르산, 디벤질타르트르산, 만델산, 말산, 젯산, 적합하게는 N-보호된 아미노산들(예를 들

어, N-벤질프롤린 또는 N-벤제술포닐프롤린), 또는 다양한 광학적으로 활성된 캄포설폰산(camphorsulfonic acids)의 R 및 S 형태이다. 또한 광학적으로 활성인 분해제(예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신, 셀룰로오스 트리아세이트 또는 탄수화물들의 여타 유도체들 또는 실리카 겔 상에 고정된 키랄성으로 유도된 메타크릴레이트 폴리머들)의 도움에 의한, 크로마토그래피 입체이성질체 분해가 유리하다. 이런 목적에 적합한 용리액들은 수성 또는 알콜성 용매 화합물들, 이를 테면, 예를 들어 82:15:3 비율로, 예를 들어 헥산/이소프로판올/ 아세트 니트릴이다.

[0166] 본 발명은 더욱이 약제(약학적 구성물)의 제조를 위한, 특히 비-화학적 방법들에 의한, 상기 화합물들 및/또는 이의 생리학적으로 수용가능한 염들의 사용에 관한 것이다. 그들은 하나 이상의 고체, 액체 및/또는 반-액체 첨가제 또는 보조제와 함께 그리고, 만약 필요하다면, 하나 이상의 추가적인 활성 성분들과 결합하여, 여기서 적합한 투여량 형태로 전환될 수 있다.

[0167] 본 발명은 더욱이 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들을 포함함, 그리고 선택적으로 첨가제들 및/또는 보조제들을 포함하는 약제들에 관한 것이다.

[0168] 약학적 조성물들은 투여량 단위 당 미리 결정된 활성 성분의 양을 포함하는 투여량 단위들의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 예를 들어 본 발명의 따른 화합물들의 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg을 포함할 수 있으며, 치료되는 질병 상태, 투여의 방법 및 환자의 연령, 몸무게 및 상태에 따르고, 또는 약학적 조성물들은 투여량 단위 당 미리결정된 활성 성분의 양을 포함하는 투여량 단위들의 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투여량 단위 조성물들은, 상기 지시된 바와 같이, 일일 용량(dose) 또는 부분-용량 또는 활성 성분의 이의 대응되는 일부를 포함하는 것이다. 더욱이, 이런 타입의 약학적 조성물들은 본 약제학 분야에서 일반적으로 공지된 공정을 사용하여 제조될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0169] 약학적 조성물들은 여하한 원하는 적합한 방법, 예를 들어 경구(구강 또는 혀 밑 포함), 직장, 비강, 국부(구강, 혀 밑 또는 피부 포함), 질 또는 비경구(피하, 근육 내, 정맥 또는 피부 내 포함)에 의한 방법들을 통해 투여에 적용될 수 있다. 이러한 조성물들은 약제학 분야에 공지된 모든 공정들을 이용하여, 예를 들어, 활성 성분과 첨가제(들) 또는 보조제(들)를 조합함으로써 제조될 수 있다.

[0170] 경구 투여에 적용된 약학적 조성물들은 별개의 단위들, 이를 테면, 예를 들어, 캡슐들 또는 정제들; 가루들 또는 과립들; 수성 또는 비-수성 액체들 내의 용액들 또는 현탁액들; 식용 폼(foams)들 또는 폼 식품들; 또는 오일-인-워터 액체 에멀전들 또는 워터-인-오일 액체 에멀전으로써 투여될 수 있다.

[0171] 따라서, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로 경구 투여되는 경우에, 활성-성분 구성요소는 경구, 비-독성 및 약학적으로 수용가능한 불활성 첨가제, 이를 테면 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 결합될 수 있다. 분말들은 화합물들을 미세한 크기로 분쇄하고, 그리고 이것을 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 첨가제들, 이를 테면 예를 들어, 식용 탄수화물, 이를 테면 예를 들어, 녹말 또는 만니톨과 혼합함으로써 제조될 수 있다. 향미료, 방부제, 분산제 및 염료 역시 존재할 수 있다.

[0172] 캡슐들은 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물들을 제조하고, 그리고 성형된 젤라틴 셸들(shells)을 이들로 충전함으로써 생산된다. 활택제들(Glidants) 및 윤활제들, 이를 테면 예를 들어, 고체 형태의 고도로 분산된 살리실산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜, 은 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 분해제 또는 가용화제, 이를 테면, 예를 들어, 아가-아가(agar-agar), 칼슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트, 는 캡슐이 복용된 후의 약제의 효용을 개선하기 위하여 마찬가지로 첨가될 수 있다.

[0173] 또한, 만약 원하거나 또는 필요하다면, 염료뿐만 아니라 적합한 결합제들, 윤활제들 및 분해제들로 마찬가지로 혼합물들 내로 함유될 수 있다. 적합한 결합제들은 녹말, 젤라틴, 천연 설탕, 이를 테면, 예를 들어 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수로부터 만들어진 감미료들, 천연 및 합성 고무, 이를 테면 예를 들어, 아카시아, 트래거캔스고무(tragacanth) 또는 소듐 알기네이트, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스들 등을 포함한다. 이들 투여량 제형들에 사용되는 윤활제들은 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 분해제들은 이에 제한되는 것 없이, 녹말, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 산탄 검(xanthan gum) 등을 포함한다. 정제들은 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 혼합물을 과립화 또는 건조-압축시키며, 윤활제 및 분해제를 첨가하고, 그리고 정제를 만들기 위해 전체의 혼합물을 압착함으로써 형성된다. 분말 혼합물은, 분쇄된 화합물을 상기에 기재된 바와 같이, 희석제 또

는 염기, 그리고 선택적으로 결합제, 이를 테면, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 이를 테면, 예를 들어, 과라판, 흡수 촉진제, 이를 테면 예를 들어, 4가(quaternary) 염, 및/또는 흡수제, 이를 테면, 예를 들어, 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 적합한 방식으로 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이것을 결합제, 이를 테면, 예를 들어, 시럽, 녹말 풀, 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 폴리머 물질들의 용액들과 함께 반죽하고, 그리고 이것을 고운 체에 내림으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대안적으로, 분말 혼합물은 정제제조 기계(tableting machine)에 통과해서, 과립들을 형성하기 위해 분해된 불균일한 모양의 덩어리들로 될 수 있다. 과립들은 정제 제조 금형들(tablet casting moulds)에 달라붙는 것을 방지하기 위해서 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 미네랄 오일의 첨가에 의해 매끄럽게 될 수 있다. 매끄럽게된 혼합물은 이후 정제로 압착된다. 본 발명에 따른 화합물들은 또한 자유-유동성 불활성 첨가제와 결합될 수 있으며, 그리고 이후에 과립화 또는 건조-압축 단계들의 수행 없이 바로 정제로 압착될 수 있다. 셀락 실링(shellac sealing) 층으로 구성된 투명한 또는 불투명한 보호층, 설탕 또는 폴리머 물질의 층 및 왁스의 광택 층이 존재할 수 있다. 염료들은 상이한 투여량 단위들 사이에서 식별할 수 있도록 이들 코팅들에 첨가될 수 있다.

[0174] 경구 액체들, 이를 테면 예를 들어, 용액, 시럽 및 엘릭시르(elixirs), 는 주어진 용량이 미리-특정된 화합물들의 양을 포함하도록, 투여량 단위들의 형태로 제조될 수 있다. 시럽들은 화합물을 적합한 향미료와 수용액 내에 녹임으로써 제조될 수 있으며, 반면에 엘릭시르는 비-독성 알콜성 매개체를 사용해 제조된다. 현탁액들은 비-독성 매개체 내에 화합물의 분산에 의해 제제화될 수 있다. 가용화제들 및 유화제들, 이를 테면 예를 들어, 에톡시화된 이소스테아릴 알콜들 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르들, 방부제들, 향미료 첨가제들, 이를 테면 예를 들어, 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료들 또는 사카린, 또는 여타 인공 감미료들 등이 마찬가지로 첨가될 수 있다.

[0175] 경구 투여를 위한 투여량 단위 조성물들은, 원한다면, 마이크로캡슐들 내에 캡슐화될 수 있다. 조성물은 또한 방출이 연장 또는 지연되도록 하는 방법으로, 이를 테면 예를 들어, 폴리머들, 왁스 등 내에 미립자의 물질을 코팅하거나 또는 끼워넣음으로써 제조될 수 있다.

[0176] 본 발명에 따른 화합물들 및 이의 염들, 용매화물들 및 생리학적으로 기능화된 유도체들은 또한 리포솜 전달 시스템들, 이를 테면 예를 들어, 작은 단일 소낭들(vesicles), 큰 단층 소낭들 및 다층 소낭들의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜들은 다양한 인지질들, 이를 테면 예를 들어, 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린들로부터 형성될 수 있다.

[0177] 본 발명에 따른 화합물들 및 이의 염들, 용매화물들 및 생리학적으로 기능화된 유도체들은 또한 화합물 분자들이 커플링된 개별적 운반체들로서 단일클론 항체들을 사용하여 전달될 수 있다. 이 화합물들은 또한 표적화된 약제 운반체들로서 가용성 폴리머들에 커플링될 수 있다. 이러한 폴리머들은, 팔미토일 라디칼들에 의해 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 코폴리머, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리하이드록시에틸아스파르타미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥사이드 폴리리신을 포괄할 수 있다. 화합물들은 더욱이 약제의 제어된 방출을 달성하는데 적합한 생분해성의 폴리머들, 예를 들어 폴리락타산, 폴리-엠티론-카프로락톤, 폴리하이드록시부티릭산, 폴리오르토에스터들, 폴리아세탈들, 폴리디하이드로시피란들, 폴리시아노아크릴레이트들 및 하이드로겔들의 교차결합되거나 또는 양친매성(amphipathic) 블록 코폴리머들의 종류(class)와 커플링된다.

[0178] 경피 투여에 적용된 약학적 조성물들은 수용체의 표피에 연장되고, 근접한 접촉을 위해 독립적인 고약들(plasters)로서 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 활성 성분은, Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986) 내에 일반적인 용어들로 기재된 바와 같이, 이온영동법에 의해 고약으로부터 전달될 수 있다.

[0179] 국부 투여에 적용된 약학적 화합물들은 연고들, 크림들, 현탁액들, 로션들, 분말들, 용액들, 페이스트들(pastes), 젤들, 스프레이들, 에어로졸 또는 오일들로서 제제화될 수 있다.

[0180] 안구 또는 여타 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위하여, 조성물들은 바람직하게는 국부적 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고로 제공된 조성물의 경우에, 활성 성분은 과라판 또는 물-혼합성의 크림 베이스(base) 중 어느 하나와 적용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 오일-인-워터 크림 베이스 또는 워터-인-오일 베이스를 갖는 크림을 제공하기 위해 제제화될 수 있다.

[0181] 눈의 국부적 응용에 적용된 약학적 조성물들은 안약들을 포함하며, 여기서 활성 성분은 적합한 운반체, 특히 수성 용매 내에 용해되거나 또는 현탁된다.

[0182] 입의 국부적 응용에 적용된 약학적 조성물들은 마름모꼴 정제들(lozenges), 향정들(pastilles) 및 구강청결제들

(mouthwashes)을 포괄한다.

- [0183] 직장 투여에 적용된 약학적 조성물들은 좌약 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0184] 비강 투여, 여기서 운반체 물질이 고체임, 에 적용된 약학적 조성물들은, 예를 들어 20-500 마이크로미터 범위 내의 입자 크기를 갖는 거친 분말을 포괄하며, 이는 코담배(snuff)가 취해지는 방식으로, 즉 코에 근접하게 유지되는 분말을 함유하는 용기로부터 비강 통로를 통한 빠른 흡입에 의하여 투여된다. 운반체 물질로서 액체를 갖는 비강 스프레이 또는 비강 점적액(nose drops)으로써 투여되는 적합한 조성물들은 물 또는 오일 내에 활성-성분 용액들을 포괄한다.
- [0185] 흡입에 의해 투여에 적용되는 약학적 조성물들은 미세하게 미립자화된 가루(dust)들 또는 미스트들(mists)을 포괄하며, 이는 에어로졸들, 네블라이저들(nebuliser) 또는 취분기들(insufflators)과 함께 다양한 타입들의 압력 디스펜서들에 의해 작동될 수 있다.
- [0186] 질 투여에 적용된 약학적 조성물들은 질 좌약들, 탐폰들, 크림들, 젤들, 페이스트들, 폼들 또는 스프레이 조성물들로서 투여될 수 있다.
- [0187] 비경구 투여에 적용된 약학적 조성물들은, 산화방지제들, 완충제들, 세균 발육 저지제 및 용질, 이의 수단들에 의해, 조성물이 치료되는 수용자의 혈액과 등장성으로 만들어짐(rendered)을 포함하는 수성 및 비-수성 살균 주사 용액들; 그리고 수성 및 비-수성 살균 현탁액들, 이는 현탁 매질 및 점증제들(thickeners)을 함유할 수 있음, 을 포함한다. 상기 조성물들은 사용 직전에, 주사 목적들을 위해 살균한 운반체 액체, 예를 들어 물을 단지 첨가하도록 단일-용량 또는 다용량 용기들, 예를 들어 앰플들 및 바이알들로 밀봉되고, 그리고 냉동-건조된(동결건조된) 상태로 저장됨, 로 투여될 수 있다.
- [0188] 상기 방법(recipe)에 따라 제조된 주사 용액들 및 현탁액들은 살균한 분말들, 과립들 및 정제들로부터 제조될 수 있다.
- [0189] 말할 나위도 없이, 상기에 특히 언급된 구성물들 이외에도, 상기 조성물들은 또한 조성물의 특정 타입에 관하여 본 기술분야의 일반적인 여타 제제들(agents)을 포함할 수 있으며; 따라서, 예를 들어 경구 투여에 적합한 조성물들은 향미료들을 포함할 수 있다.
- [0190] 본원 발명의 화합물의 치료적으로 유효한 양은, 예를 들어 인간 또는 동물의 나이 및 몸무게, 치료가 요구되는 정확한 질병 상황, 및 이의 중대성, 조성물의 성질 및 투여의 방법을 포함하는 다수의 요인들에 의존하며 그리고 최종적으로는 의사 또는 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 본 발명에 따른 화합물의 유효한 양은 일반적으로 하루당 수여자(포유동물)의 몸무게의 0.1 내지 100 mg/kg 범위, 그리고 특히 전형적으로 하루당 몸무게의 1 내지 10 mg/kg 범위이다. 따라서, 70 kg이 나가는 성인 포유동물에 대해 하루당 실제적인 양은 대개 70 내지 700 mg이고, 여기서 이런 양은, 총 일일 용량은 같게 되도록, 하루당 개별 용량으로 또는 대개 하루당 부분-용량들의 연속으로(이를 테면 예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리화적으로 기능화된 유도체의 유효한 양은 본질적으로 본 발명에 따른 화합물의 유효한 양의 분율에 따라 결정될 수 있다. 유사한 투여량들은 상기에 언급된 여타 이상들의 치료에 적합하다고 간주될 수 있다.
- [0191] 본 발명은 더욱이 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물을 포함함, 그리고 하나 이상의 추가적인 약제 활성 성분을 포함하는 약제들에 관한 것이다.
- [0192] 또한, 본 발명은 다음의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제들에 관한 것이다
- [0193] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B1"; CAS 894237-57-1),
- [0194] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B2"; CAS 894231-45-9),
- [0195] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("B3"; CAS 894226-60-9),
- [0196] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B4"; CAS 894231-94-8),

- [0197] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B5"; CAS 894230-41-2),
- [0198] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B6"; CAS 894226-18-7),
- [0199] N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B7"; CAS 894231-80-2),
- [0200] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B8"; CAS 894250-11-4),
- [0201] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B9"; CAS 894226-48-3),
- [0202] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드("B10"; CAS 894240-23-4),
- [0203] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-3-티오펜-2-일-프로피온아미드("B11"; CAS 894252-13-2),
- [0204] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B12"; CAS 894246-50-5),
- [0205] N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B13"; CAS 894231-87-9),
- [0206] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B14"; CAS 894248-37-4),
- [0207] 3-(3,4-디메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B15"; CAS 894226-54-1),
- [0208] 3-(4-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("B16"; CAS 894246-43-6),
- [0209] 3-(4-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("B17"; CAS 894246-57-2),
- [0210] N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B18"; CAS 894231-66-4),
- [0211] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B19"; CAS 894235-27-9).
- [0212] 본 발명은 또한
- [0213] (a) 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 염들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들을 포함함, 의 유효한 양,
- [0214] 및
- [0215] (b) 추가적인 약제 활성 성분의 유효한 양의
- [0216] 개별 팩들로 구성된 세트(키트)에 관한 것이다.
- [0217] 상기 세트는 적합한 용기들, 이를 테면 박스들, 개별적인 병들, 봉지 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어 개별 앰플들, 이는 각각 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 유도체들, 용매화물들 및 입체이성질체들, 여하한 비율의 이의 혼합물들을 포함함, 의 유효한 양, 그리고 용해되거나 또는 동결건조된 형태 내에 추가적인 약제 활성 성분의 유효한 양을 함유함, 을 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [0218] **용도**
- [0219] 본원 화합물들은 타입 1 및 2 당뇨병, 비만, 신경장애 및/또는 신장병의 치료에서 포유류, 특히 인간을 위한 약학적 활성 성분들로서 적합하다.
- [0220] 본 발명은 따라서 타입 1 및 2 당뇨병, 비만, 신경장애 및/또는 신장병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 청구항 1에 따른 화합물들의 용도, 그리고 여하한 비율의 이의 혼합물들을 포함하는 약학적으로 사용가능한 염들 및 이성질체들에 관한 것이다. 본원 발명의 화합물들은 여타 질병들 및 장애들, 이를 테면 하기에 논의되는 것들뿐만 아니라 당뇨병, 내당능장애(impaired glucose tolerance), IFG(공복 혈당 장애) 및 IFG(공복 혈당 이상)를 포함하는, 그러나 이로 제한하지 않는, 글루코키나제를 활성화함으로써 치료될 수 있는 또는 글루코키나제 활성의 부족한 레벨들에 의해 매개되는 질병들 또는 장애들을 치료하기 위한 예방제들 또는 치료제들로서 사용될 수 있다. 더욱이, 본원 발명의 화합물들은 또한 경계선 타입, 내당능장애, IFG(공복 혈당 장애) 또는 IFG(공복 혈당 이상)의 당뇨병으로의 진행을 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0221] 본원 발명의 화합물들은 또한 당뇨 합병증들, 이를 테면 신경장애, 신장병, 망막증, 백내장, 대혈관 합병증(macroangiopathy), 골감소증, 당뇨병성 고삼투성 혼수(diabetic hyperosmolar coma), 전염성 질병들[예를 들어, 호흡기 감염, 요로 감염, 위장의 요로 감염, 피부 연조직 감염, 낮은 사지 감염(lower limb infection) 등], 당뇨병 괴저, 구내 건조증, 청각의 감퇴, 뇌혈관 질병, 말초 순환 장애 등, 그러나 이로 제한되지 않음, 의 예방제들 또는 치료제들로서 사용될 수 있다.
- [0222] 본원 발명의 화합물들은, 또한 이를 테면 비만, 신진대사 증후군(증후군 X), 고인슐린증, 고인슐린증-유도된 각각 장애, 당뇨병 이상지혈증, 고지혈증, 타입 I, II-a(콜레스테롤혈증), II-b, III, IV(고중성지방혈증) 및 V(고중성지방혈증)를 포함하는 고지단백혈증(혈액 내 지질단백질들의 초과)을 포함하는 이상지질단백혈증(혈액 내 비정상적 지단백질들), 낮은 HDL 레벨들, 높은 LDL 레벨들, 죽상경화증 및 이의 휴유증, 혈관 재협착, 퇴행성 신경 질병, 우울증, CNS 장애들, 간 지방증, 골다공증, 고혈압, 신장 질병들(예를 들어, 당뇨병 신장병, 사구체신염, 사구체경화증, 신장 증후군, 고혈압성 신장질환, 말단의 신장 장애 등), 심근 경색, 협심증, 및 뇌혈관 질병(예를 들어, 뇌경색, 뇌일혈), 그러나 이로 제한하지 않는, 질병들 및 장애들의 치료에 예방제들 또는 치료제들로서 사용될 수 있다.
- [0223] 본원 발명의 화합물들, 또한 이를 테면, 골다공증, 지방 간, 고혈압, 인슐린 저항성 증후군, 염증성 질병들[예를 들어, 만성 류머티즘성 관절염, 변형성 척추증, 골관절염, 요통, 통풍, 수술 후 또는 외상성 염증, 종기의 경감, 신경통, 인후염, 방광염, 간염(비-알콜성 지방간염을 포함), 폐렴, 염증성 대장염, 궤양성 대장염], 췌장염, 내장 비만 증후군, 악액질(예를 들어, 암성 악액질, 결핵성 악액질, 당뇨병 악액질, 동종 요법(hemopathy)의 악액질, 내분비성 악액질, 감염성 악액질, 면역결핍 증후군에 의해 유도되는 악액질), 다낭성 난소 증후군, 근위축증, 종양(예를 들어, 백혈병, 유방암, 전립선암, 피부암 등), 과민성 장 증후군, 급성 또는 만성 설사, 변형성 척추증, 골관절염, 종기의 경감, 신경통, 인후염, 방광염, SIDS 등, 그러나 이로 제한하지 않는, 질병들 및 장애들의 치료에 예방제들 또는 치료제들로서 사용될 수 있다.
- [0224] 본원 발명의 화합물들은, 이를 테면 하기에 기재된 바와 같은 하나 이상의 부가적인 약물들과 결합하여 사용될 수 있다. 2차 약물의 용량은 임상적으로 이용되는 용량을 기반으로 적절하게 선택될 수 있다. 식 I의 화합물 및 2차 약물의 비율은 투여 대상, 투여 경로, 표적 질병, 임상적 조건, 조합제제(combination) 및 여타 요인들에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 투여 대상이 인간인 경우에, 예를 들어 2차 약물은 식 I의 화합물의 중량부 당 0.01 내지 100 중량부의 양으로 사용될 수 있다.
- [0225] 약제학적 조합 조성물 또는 투여 요법(dosing regimen)의 2차 화합물은 바람직하게는 서로에게 역효과를 끼치지 않게 하기 위해 식 I의 화합물에 상보적인 활성들을 갖는다. 이러한 약물들은 적합하게는 의도하는 목적을 위해 효과적인 양들로 조합제제에 존재한다. 따라서, 본원 발명의 또 다른 측면은, 이를 테면 여기에 기재된 2차 약물들과 결합하여, 식 I의 화합물, 또는 이의 용매화물, 대사산물, 또는 약제학적으로 수용가능한 염들 또는 프로드러그들을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0226] 식 I의 화합물 및 부가적인 약제학적으로 활성인 제제(들)는 단일의 약제학적 조성물로 투여될 수 있거나 또는 개별적으로 투여될 수 있으며, 그리고 개별적으로 투여되는 경우에, 이는 동시에 또는 여하한 순서로 순차적으로 일어날 수 있다. 이러한 순차적 투여는 짧은 시간 내에 또는 긴 시간 내에 될 수 있다. 식 I의 화합물 및 2차 제제(들)의 양들 및 투여의 상대적인 타이밍들은 원하는 복합 치료 효과를 얻기 위해 선택될 수 있다.
- [0227] 복합 치료법은 "상승효과"를 제공할 수 있으며, 그리고 "상승적임", 즉 활성 성분들이 함께 사용되는 경우에

얻어지는 효과는 화합물들을 개별적으로 사용하는 것로부터 얻어지는 효과들의 합보다 더 큼, 을 증명할 수 있다. 상승효과는 활성 성분들이 다음과 같은 경우에 획득될 수 있다: (1) 공동조성되고 그리고 투여되거나 또는 조합된 단위 투여량 조성물로 동시에 전달되는 경우; (2) 개별 조성물들로서 교차 또는 병행하게 전달되는 경우; 또는 (3) 몇몇 여타 요법에 의해 전달되는 경우. 교차 치료법으로 전달되는 경우에, 상승 효과는 화합물들이 순차적으로, 예를 들어 개별 주사기들에 상이한 주사들로 투여되거나 또는 전달되는 경우에 획득될 수 있다. 일반적으로, 교차 치료법 동안에, 각각의 활성 성분의 효과적인 투여량은 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되나, 반면에 결합 치료법에 경우, 둘 이상의 활성 성분들의 효과적인 투여량은 함께 투여된다.

[0228] 본원 발명의 화합물들은, 예를 들어 상기에 정의된 바와 같은 부가적인 약물(들), 이를 테면 당뇨병의 치료제 및/또는 당뇨 합병증의 치료제와 결합하여 사용될 수 있다.

[0229] 식 I의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는 공지된 당뇨병의 치료제들의 예시들은, 인슐린 제제들(예를 들어, 소 또는 돼지 췌장에서 추출된 동물성 인슐린 제조물들; 대장균 또는 효모를 사용한 유전 공학 기술로 합성된 인간의 인슐린 제조물들), 인슐린의 분절 또는 이의 유도체들(예를 들어, INS-i), 인슐린 저항성 개선을 위한 제제들(예를 들어, 피오글리타존 하이드로클로라이드, 트로글리타존, 로시글리타존 또는 이의 말레에이트, GI-262570, JTT-50 1, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-Oil, FK-614), 알파-글루코시다제 억제제들(예를 들어, 보글리보스, 아카보스, 미글리톨, 에미글리테이트), 비구아니드들(예를 들어, 헨포르민, 메트포르민, 부포르민), 인슐린 분비촉진제들[솔포닐우레아들(예를 들어, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리코피라미드, 글리페리드, 글리피지드, 글리부졸), 레파글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 이의 칼슘 염 수화물, GLP-1J, 디펩티딜펩티다제 IV 억제제들(예를 들어, NVP-DPP-278, PT-100), 베타-3 작용제들(예를 들어, CL-3 16243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 등), 아밀린 작용제들(예를 들어, 프람린티드), 포스포티로신 포스파타제 억제제들(예를 들어, 바나딘 애시드), 글루코네오제네시스 억제제들(예를 들어, 글리코겐 포스포릴라제 억제제들, 글루코오스-6-포스파타제 억제제들, 글루카곤 길항제들), SGLT(소듐-글루코오스 전달체) 억제제들(예를 들어, T-1095) 등을 포함한다.

[0230] 당뇨 합병증들의 공지된 치료제들의 예시들은, 알도스 리덕타제 억제제들(예를 들어, 톨레스타트, 에파이레스타트, 제나레스타트, 조포베스타트, 미나이레스타트, 피다레스타트(SNK-860), CT-i 12), 신경영양 인자들(예를 들어, NGF, NT-3, BDNF), 신경영양 인자 생산 분비 촉진제들, PKC 억제제들(예를 들어, LY-333531), AGE 억제제들(예를 들어, ALT946, 피마게딘, 피라토자틴, N-페나실티아졸늄 브로마이드(ALT766), EXO-226), 활성 산소 스캐빈저들(예를 들어, 티옥틱 애시드), 및 대뇌 혈관확장제들(예를 들어, 티아푸리드, 벡실레틴)을 포함한다.

[0231] 본원 발명의 화합물들은, 또한 예를 들어 항고지혈증제들과 결합하여 사용될 수 있다. 역학적 증거는 동맥경화로 인해 심장혈관질환(CVD)을 야기하는 1차 위험 요인으로서 고지혈증을 확실하게 입증하여 왔다. 최근 몇 년 사이에, CVD의 예방에 필수적인 단계로서, 플라즈마 콜레스테롤 그리고 특히 저밀도 지단백질 콜레스테롤 레벨들을 낮추는 것이 강조되어 왔다.

[0232] 심장혈관질환은 당뇨병 환자들 사이에 특별히 만연한데, 이는 적어도 일부분 이 집단 내 다수의 독립적 위험 요소들의 존재 때문이다. 일반적인 집단 내 및 특히 당뇨병 환자들 내 성공적인 고지혈증의 치료는 그러므로 이례적인 의학적 중요성을 갖는다. 항고지혈증제들의 예시들은 스타틴 화합물들을 포함하는데, 이들은 콜레스테롤 합성 억제제들(예를 들어, 세리바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 이타바스타틴 또는 그들의 염들 등), 스쿠알렌 신타아제 억제제들 또는 트리글리세리드 저하 작용을 갖는 피브레이트 화합물들(예를 들어, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 클리노피브레이트) 등 이다.

[0233] 본원 발명의 화합물들은, 또한 예를 들어 혈압강화제들과 결합하여 사용될 수 있다. 고혈압은 높아진 혈중 인슐린 레벨들, 고인슐린혈증으로 공지된 이상과 관련되어 왔다. 인슐린은 펩타이드 호르몬으로 이의 1차 작용들은 글루코오스 이용, 단백질 합성 그리고 중성 지방들의 형성 및 저장을 증진시키는 것이며, 또한 여타 것들 중에서 혈관 세포 성장을 촉진시키고, 그리고 신장의 소듐 체류(retention)를 증가시키는 역할을 한다. 이들 후자의 기능들은 글루코오스 레벨들에 영향 없이 이뤄질 수 있으며, 그리고 고혈압의 원인들로 알려져 있다. 말초 혈관 성장은, 예를 들어 소듐 체류가 혈액량을 증가시키는 동안, 말초 모세혈관들의 수축을 야기할 수 있다. 따라서, 고인슐린혈증에서 인슐린 레벨들의 저하는 비정상적인 혈관 성장 및 고 인슐린 레벨들에 의해 야기되는 신장의 소듐 체류를 예방할 수 있고, 그리고 이에 의해 고혈압을 완화시킨다.

[0234] 혈압강화제들의 예시들은 앤지오텐신 전환 효소 억제제들(예를 들어, 캅토프릴, 에날라프릴, 텔라프릴), 앤지오텐신 II 길항제들(예를 들어, 칸데살탄 실렉세틸, 로살탄, 에프로살탄, 발산탄, 터미살탄, 이르베살탄, 타소살

탄), 칼슘 길항제들(예를 들어, 마니디핀, 니페디핀, 니카디핀, 암로디핀, 에포니디핀), 및 클로리딘을 포함한다.

[0235] 본원 발명의 화합물들은 항비만제들과 결합하여 사용될 수 있다. "비만"이라는 용어는 지방 조직의 과잉을 의미한다. 비만은 많은 매우 흔한 질병들, 이를 테면 당뇨병, 동맥경화증 및 고혈압의 발생에 대해 잘-알려진 위험 요소이다. 어느 정도 범위의 식욕은 시상하부 내 불연속 부위들(discrete areas)에 의해 통제된다: 시상하부 복외측핵(ventrolateral nucleus of the hypothalamus : VLH) 내의 섭식 중추 및 복내측 시상하부(ventromedial hypothalamus : VMH) 내의 포만 중추. 대뇌 피질은 식욕을 자극하는 섭식 중추로부터 양성 신호들을 받으며, 그리고 포만 중추는 섭식 중추에 억제 자극들을 보냄으로써 이런 과정을 조절한다. 몇몇의 조절 과정들은 이들 시상하부 중추들에 영향을 미칠 수 있다. 포만 중추는 식사 후에 나오는 인슐린 및/또는 플라즈마 글루코오스의 증가에 의해 활성화될 수 있다. 항비만제들의 예시들은, 중추 신경계 상에 작용하는 항비만 약물들(예를 들어, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 안페프라몬, 텍스암페타민, 마진들, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스), 체장 리파아제 억제제들(예를 들어 올리스타트), 베타-3 작용제들(예를 들어, CL-3 16243, SR-5861 1-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), 식욕억제성 펩티드들(예를 들어, 렙틴, CNTF(섬모 신경영양 인자) 및 콜레시스토키닌 작용제들(예를 들어 린티트리프, FPL-1 5849)을 포함한다.

[0236] 어세이

[0237] 글루코키나제 활성 스크리닝 어세이

[0238] GK 활성(인간 또는 쥐 효소)은 커플링 효소들로서 피루베이트 키나제(pyruvate kinase : PK) 및 락테이트 디하이드로게나제(lactate dehydrogenase : LDH)를 사용하여 커플링된 효소 어세이로 측정된다. GK 활성은 340 nm에서 마이크로타이터 플레이트(microtiter plate : MTP) 리더기로 광도측정으로 모니터 되는 NADH의 감소로부터 계산된다.

[0239] 스크리닝 목적들을 위해서, GK 어세이는 총 부피 33 μ l/웰(well)에서 384-MTP 형식으로 정례적으로 이뤄진다. 10 μ l의 ATP-재생 용액(헤페스-버퍼* 내, pH 7.0, 6.73 U/ml 피루베이트 키나제, 6.8 U/ml 락테이트 디하이드로게나제) 및 10 μ l의 글루코키나제-/글루코오스 용액(헤페스-버퍼* 내 15 μ g/ml, 6.6 mM 글루코오스, pH 7.0; 글루코오스 저장-용액의 농도는 밀리포어(Millipore) H₂O 내에서 660mM임)은 어세이 용액(들, 이하)에서 1 nM 내지 30 μ M(때때로 300 μ M)의 범위 내의 최종 화합물 농도들을 얻기 위해 상기 화합물들의 3.3-배 양들을 함유하는 3 μ l의 10 % DMSO 용액(헤페스-버퍼* 내, pH 7.0)과 함께 혼합되었다. 이 용액들은 5초간 혼합되었고, 그리고 243xg에서 5분간 원심분리 한 후에, 이 용액들은 실온에서 25분간 사전배양(preincubated) 되었다.

[0240] 이 반응은 10 μ l의 NADH-/ATP-용액(헤페스-버퍼* 내 4.29 mM NADH, 4.95 mM ATP)의 첨가에 의해 시작되었다. MTP는 5초간 진탕되었고, 그리고 그 후에, 340 nm에서의 흡광도는 MTP-리더기(TECAN 스펙트로 플루오르 플러스)로 다음 27분(199초의 MTP-사이클링 타임으로)간 지속적으로 모니터 되었다. 다양한 구성요소들의 최종 농도들은 다음과 같다: 49.5 mM 헤페스, pH 7.0, 1.49 mM PEP, 1.3 mM NADH, 49.5 mM KCl, 4.96 mM MgCl₂, 1.5 mM Mg-ATP, 1.98 mM DTT, 2.04 U/ml 피루베이트 키나아제, 2.06 U/ml 락테이트-디하이드로게나아제, 0.91 % DMSO, 0.15 μ g/웰 글루코키나제, 및 1 nM 내지 300 μ M의 범위의 테스트 화합물들.

[0241] 상기 화합물의 존재하의 광학 밀도의 변화($\Delta OD_{340\text{ nm}}$)는 대조 배양(2 mM 글루코오스 및 0.91% DMSO의 존재하)의 $\Delta OD_{340\text{ nm, ctrl}}$ 에 대하여 표현되었으며, 공(blank) 샘플(2 mM 글루코오스의 부재하의 배양)의 광학 밀도를 고려하였다. 1/2 최대 효과 농도(half maximal effective concentration : EC₅₀)를 측정하기 위해서, %-Ctrl-값들은 관심대상 화합물의 농도에 대한 세미-로그(semi-logarithmic) 그래프로 도시화되었다. 데이터 점들은 비-선형 회귀 분석에 의해 시그모이드(sigmoid) 곡선 함수($f(x) = ((\%Ctrl_{\text{max}} - \%Ctrl_{\text{min}})/(1 + (EC_{50}/x)^{n(Hill)})) + \%Ctrl_{\text{min}}$)에 맞춰졌다.

[0242] *헤페스-버퍼(50mM 헤페스, , pH 7.0, 5mM MgCl₂, 50mM KCl, 1.5 mM PEP, 0.1% BSA). DTT는 200X 저장 용액(밀리포 H₂O 내)으로부터 매일 새롭게 헤페스-버퍼에 첨가되었다. 헤페스-버퍼 내의 DTT의 최종 농도는 2 mM이다.

[0243] **배양 INS-1 세포들의 배양**

[0244] INS-1 세포들은 Asfari 등(Endocrinology 130: 167-178, 1992)에 기재된 바와 같이, 완전 배지, 1 mM 소듐 피루베이트, 50 μ M 2-머캅토에탄올, 2 mM 글루타민, 10 mM 헤페스, 100 IU/ml 페니실린, 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신(CM)를 함유하며, 그리고 10mM 글루코오스, 및 10%(vol/vol) 열-불활성된 소의 태아 혈청(FCS)으로 보충된 RPMI1640 내에서 배양되었다.

[0245] **인슐린 분비 어세이**

[0246] INS-1 세포들은 48-웰 플레이트들 내에 평판 배치되며, 그리고 배양되었다. 배양 2일 후에, 배지는 제거되었고 그리고 세포들은 5mM 글루코오스, 1% FCS로 바뀐 배치에서 24시간 동안 배양되었다. 상기 세포들은 이후에 Krebs-Ringer 바이카보네이트 헤페스 버퍼(KRBH; 135mM NaCl; 3,6mM KCl; 5mM NaHCO₃; 0,5mM NaH₂PO₄; 0,5mM MgCl₂; 1,5mM CaCl₂ 및 10mM 헤페스; pH 7,4) 2,8mM 글루코오스를 함유하는 0,1% BSA로 세척되었으며, 그리고 동일 버퍼 내에서 37°C에서 30분간 사전 배양되었다. 상기 세포들은 이후에 두 번 세척되었으며, 그리고 KRBH 2,8 또는 4,2mM 글루코오스 및 테스트되는 분자의 상이한 농도들을 함유하는 0,1% BSA 내에서 1시간 동안 배양되었다. 수집된 상청액들 내의 인슐린 농도는 쥐 인슐린 항체(Insulin Rat Elit PLUS, cat. ref 10-1145-01)를 사용하여 ELISA로 측정되었다.

[0247] 본 발명을 도시하기 위하여, 다음의 실시예들이 포함된다. 그러나, 이들 실시예들은 본 발명을 제한하지 않으며, 그리고 단지 본 발명의 실시 방법을 제안하려는 의도로 이해되어야 한다. 본 기술분야의 당업자들은 기재된 화학 반응들이 본 발명의 다수의 여타 글루코키나제 활성체들을 제조하는데 쉽게 적용될 수 있고, 그리고 이 발명의 화합물들을 제조하는 대안적인 방법들이 이 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 비-예시화된 화합물들의 합성은 본 기술분야의 당업자들에게 명백한 변형들, 예를 들어 간섭 작용기들(interfering groups)을 적절하게 보호함으로써, 기재된 이외의 본 기술분야에 공지된 여타 적합한 제제들을 활용함으로써, 그리고/또는 반응 조건들의 정례적인 변형을 일으킴으로써(making) 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 여기에 기재된 또는 본 기술분야에 공지된 여타 반응들은 본 발명의 여타 화합물들을 제조하는데 적용가능성을 갖는 것으로서 인정될 것이다.

[0248] 상기 및 하기에서, 모든 온도들은 °C로 나타낸다. 다음의 실시예들에서, "종래의 워크-업(work-up)"은 다음을 의미한다: 만약 필요하다면, 물이 첨가되고, 만약 필요하다면, pH는 최종 생성물의 구성에 따라 2 내지 10으로 조정되며, 혼합물은 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출되고, 상(phases)은 분리되며, 유기상은 소듐 설페이트로 건조되고 그리고 증발되며, 그리고 생성물은 실리카 겔 상의 크로마토그래피 및/또는 결정화에 의해 정제된다. Rf는 실리카 겔 상에서; 용리액: 에틸 아세테이트/메탄올 9:1로 평가한다.

[0249] 질량 분석법(MS): EI (전자 충격 이온화) M⁺

[0250] FAB (고속 원자 충격) (M+H)⁺

[0251] ESI (전자분무 이온화) (M+H)⁺ (만약 달리 지시되지 않는다면)

[0252] **융점들(mp.):** 융점들은 BUCHI Melting Point B-540로 결정된다.

[0253] **LC-MS-조건들**

[0254] 질량 데이터(MH⁺, m/z 값들로 주어짐)는 LC-MS 측정들로부터 취해졌으며, 그리고 다음의 특징들을 갖는 ERC로부터의 ELS-검출기 Sedex 75를 갖는 HP 1100 시리즈의 휴렛 팩카드 시스템으로 기록되었다: 이온 소스(source): 전자분무(포지티브 모드); 스캔: 100-1000 m/z; 분열-전압: 60 V; 가스-온도: 300°C, DAD: 220 nm.

[0255] 유속: 2.4 mL/분. 사용된 스플리터(splitter)는 유속을 MS의 DAD 후에 0,75mL/분까지 줄인다.

- [0256] 컬럼: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6
- [0257] 용매: LiChrosolv (Merck KGaA)
- [0258] 용매 A: H₂O (0.01% TFA)
- [0259] 용매 B: ACN (0.01% TFA)
- [0260] 방법 A: 96% A 에서 100% B까지 26분 간. 이어서 100% B 0.7분.

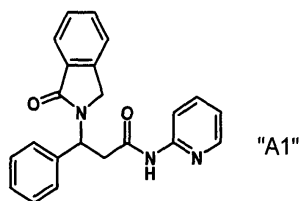
[0261] **거울상이성질체 분리를 위한 SFC-조건들**

- [0262] Berger SFCTM Minigram (튜브: 예비(preparative) 모드)
- [0263] 컬럼: Chiralpak AS-H(Daice), 5 μ m, 4.6 mm x 250 mm
- [0264] 용리액: 방법 A: 85% CO₂/15% MeOH; 방법 B: 70% CO₂/30% MeOH
- [0265] 유속: 5 ml/분
- [0266] 배출 압력: 100 bar
- [0267] 컬럼 온도: 35℃
- [0268] UV: 250 nm
- [0269] 예비 주사액들: 방법 A: 4 mg/ml ACN/MeOH(1:1) 용액의 100 μ l;
- [0270] 방법 B: 5mg/ml ACN/MeOH(3:2) 용액의 100 μ l

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0271] **실시예 1**

- [0272] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-N-피리딘-2-일-프로피온아미드 ("A1")의 제조



[0273]

- [0274] 단계 A: 벤즈알데하이드(6 mmol, 1 당량), 2-메틸-프로판-2-술포닉 애시드 아미드(1 당량) 및 테트라에틸 오르토티타네이트(3 당량)는 질소하에서 무수의 THF에 용해되었다(*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948-9957). 혼합물은 밤새 동안 실온에서 교반되었다. 혼합물이 염수(brine)에 부어지고, 그리고 격렬하게 교반된다. 결과물인 현탁액은 셀라이트(Celite)를 통해 여과되고, 그리고 필터 케이크(cake)는 에틸 아세테이트로 추출된다. 여과물은 분별 깔때기로 옮겨지며, 여기서 수상 층(aqueous layer)은 분리되고 그리고 3x 에틸 아세테이트로 추출된다. 유기층들은 조합되고, 염수로 세척되며, Na₂SO₄로 건조되고, 그리고 진공하에서 농축된다. Tert.-부탄-술포닉 애시드 1-페닐-메틸리덴 아미드는 맑은 노르스름한 오일(90% 수득률)로 얻어진다;

ES-MS

(MH⁺) = 210.2; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 8.56 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 1.19 (s, 9H).

[0275]

- [0276] 단계 B: 무수의 조건들하에서, 60 ml THF 내의 *i*-Pr₂NH(2.2 당량)의 용액은 0℃까지 냉각된다(*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948-9957). *n*-BuLi(2.1 당량, 헥산 내 1.6 M 용액)은 주사기를 통해 첨가되며, 그리고 용액은 30분 간 교반된다. 용액은 이후에 -78℃까지 냉각된다. 1 ml의 THF 내의 아세트 애시드 메틸 에스터(2 당량)의 용액

은 주사기를 통해 첨가되며, 그리고 이 반응 용액은 30분간 교반된다. 이 용액에 20 mL THF 내의 $\text{ClTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (4.2 당량)가 첨가되며, 그리고 이 용액은 30분간 교반된다. 5 mL THF 내의 tert.-부탄-술피닉 애시드 1-페닐-메틸리텐 아마이드(5.4 mmol, 1 당량)의 용액은 주사기를 통해서 천천히 첨가되며, 그리고 용액은 -78°C 에서 3시간 동안 교반된다. TLC에 의해 결정되는 반응 완료에 따라, NH_4Cl (5 mL)의 포화 수성 용액이 첨가되며, 그리고 현탁액은 실온까지 데워진다. 혼합물은 H_2O 로 희석되며, 그리고 침전물을 용해시키기 위해 격렬하게 교반된다. 혼합물은 이후에 분별 깔때기로 부어지며, 그리고 남아있는 고체는 H_2O 및 에틸 아세테이트의 동일한 비율들로 희석되고, 그리고 15분간 격렬하게 교반된다. 이 혼합물은 이후에 분별 깔대기에 첨가되며, 그리고 유기층은 수집된다. 수성 층은 이후에 에틸 아세테이트로 3x 추출된다. 조합된 유기 층들은 염수로 세척되고, Na_2SO_4 로 건조되며, 그리고 진공하에서 농축된다. 3-(2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-3-페닐-프로피오닉 애시드 메틸 에스터는 맑은 무색 고체(102 % 수득률)로 얻어진다;

ES-MS (MH^+) = 284.1; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 7.35-7.23 (m, 5H), 5.59 (d, 1H, 6.1Hz), 4.63 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.06 (s, 9H).

[0277]

단계 C: 3-(2-메틸-프로판-2-술피닐아미노)-3-페닐-프로피오닉 애시드 메틸 에스터(1.73 mmol, 1 당량)는 10 mL 메탄올(*J. Org. Chem.*, 2002, 67, 7819-7832)에 용해된다. 디옥산 내의 HCl의 용액(4 M, 10 mL)이 첨가된다. 상기 용액은 실온에서 45분간 교반되며, 그리고 진공하에서 농축된다. 3-아미노-3-페닐-프로피오닉 애시드 메틸 에스터 하이드로클로라이드는 노란색의 점성있는 오일(135 % 조 생성물)로 얻어진다; ES-MS (MH^+) = 181.1.

[0278]

단계 D: 3-아미노-3-페닐-프로피오닉 애시드 메틸 에스터 하이드로클로라이드(1.3 mmol, 1 당량), 벤젠-1,2-디카르발데히드(0.8 당량) 및 빙초산(15 당량)은 디클로로메탄에 용해되며, 그리고 2시간 동안 환류된다(*J. Chem. Soc., Chem Commun* 1985, 1183). 상기 혼합물은 진공하에서 농축되며, 그리고 디클로로메탄과 물 사이에 분별(partitioned)된다. 유기상은 Na_2SO_4 로 건조되고, 여과되며, 그리고 진공하에서 농축된다. 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피오닉 애시드 메틸 에스터는 갈색 고체(83 % 수득률)로 얻어진다;

ES-MS (MH^+) = 296.2; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 7.73-7.30 (m, 9H), 5.82-5.78 (m, 1H) 4.54 (d, 1H, 17.4Hz), 4.14 (d, 1H, 17.4Hz), 3.57 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 2H).

[0280]

단계 E: 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피오닉 애시드 메틸 에스터(0.5 mmol, 1 당량)는 8 mL 1 M NaOH/MeOH(25 % V/V)에 용해되며, 그리고 실온에서 2시간 동안 교반된다. 상기 용액은 1 M HCl로 산성화되며, 그리고 디클로로메탄으로 추출된다. 유기상은 Na_2SO_4 로 건조되고, 여과되며, 그리고 진공하에서 농축된다. 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피오닉 애시드는 적-오렌지색 잔여물(81 % 수득률)로 얻어진다; ES-MS (MH^+) = 282.2.

[0281]

단계 F: 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피오닉 애시드(0.42 mmol, 1 당량), 2-아미노 피리딘(1.5 당량), HBTU[2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트], (1.5 당량) 및 N-에틸 디이소프로필아민(1.5 당량)은 클로로포름 내에서 현탁되며, 그리고 마이크로웨이브(90 분, 120°C , Emrys Optimizer) 내에서 반응된다. 결과물인 혼합물은 클로로포름과 물 사이에 분별된다. 유기상은 Na_2SO_4 로 건조되고, 여과되며, 그리고 진공하에서 농축된다. 조 생성물은 DMSO에 용해되며, 그리고 prep. LC/MS(역상(reversed phase))에 의해 정제된다. 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-N-피리딘-2-일-프로피온아מיד("A1")은 갈색 고체(36% 수득률)로 얻어진다;

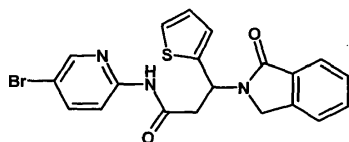
[0282]

ES-MS (MH^+) = 358.2; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 10.72 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, 4.8Hz), 7.97 (d, 1H, 8.3Hz), 7.73-7.27 (m, 10H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, 17.5Hz), 4.18 (d, 1H, 17.5Hz), 3.39-3.32 (m, 2H).

[0283]

[0284] 다음의 화합물들은 유사하게 얻어진다

[0285] N-(5-브로모-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-티오펜-2-일-프로피온아미드 ("A2")

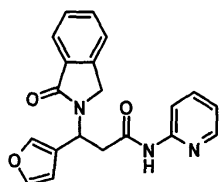


[0286]

ES-MS (MH^+) = 442.3;

[0287]

[0288] 3-푸란-3-일-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드 ("A3")

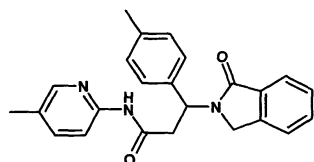


[0289]

ES-MS (MH^+) = 448.2;

[0290]

[0291] N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드 ("A4")

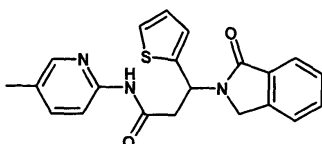


[0292]

ES-MS (MH^+) = 386.4;

[0293]

[0294] N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-티오펜-2-일-프로피온아미드 ("A5")

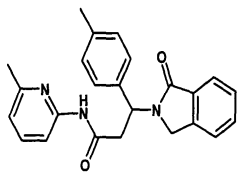


[0295]

ES-MS (MH^+) = 378.3;

[0296]

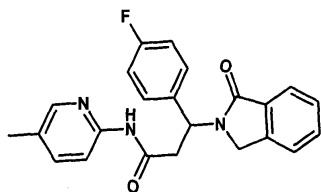
[0297] N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드("A6")



[0298]

[0299] ES-MS (MH^+) = 386.3;

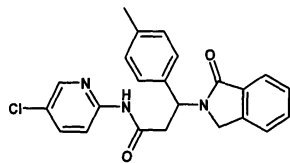
[0300] 3-(4-플루오로-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("A7")



[0301]

[0302] ES-MS (MH^+) = 390.5;

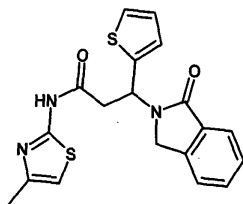
[0303] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드("A8")



[0304]

[0305] ES-MS (MH^+) = 406.2;

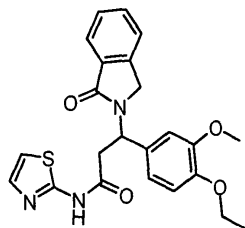
[0306] N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-티오펜-2-일-프로피온아미드("A9")



[0307]

[0308] ES-MS (MH^+) = 384.4;

[0309] 3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드("A10")

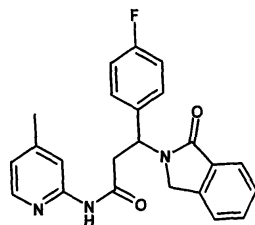


[0310]

ES-MS (MH^+) = 438.0; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 12.28 (br, s, 1H), 7.67 (d, 1H, 7.5Hz), 7.59-7.44 (m, 4H), 7.17 (d, 1H, 3.6Hz), 6.98 (d, 1H, 1.9Hz), 6.94-6.88 (m, 2H), 5.86 (dd, 1H, 8.7/6.9Hz), 4.57 (d, 1H, 17.4Hz), 4.18 (d, 1H, 17.4Hz), 3.98 (쿼트, 2H, 6.7Hz), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H (TFA 교환 스펙트럼으로부터 알려짐)), 1.30 (t, 3H, 7.0Hz);

[0311]

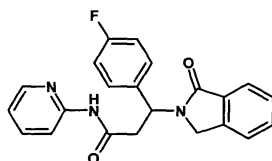
[0312] 3-(4-플루오로-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("A11")



[0313]

[0314] ES-MS (MH^+) = 390.4;

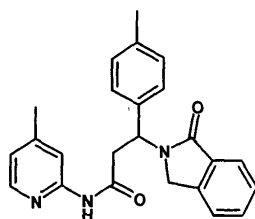
[0315] 3-(4-플루오로-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("A12")



[0316]

[0317] ES-MS (MH^+) = 376.2;

[0318] N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-p-톨릴-프로피온아미드("A13")

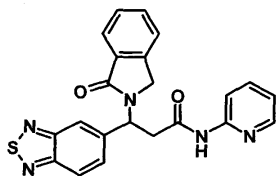


[0319]

[0320] ES-MS (MH^+) = 386.5;

[0321] 3-벤조[1,2,5]티아디아졸-5-일-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-(
("A14"))

피리딘-2-일-프로피온아미드

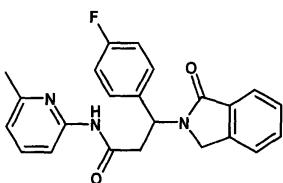


[0322]

ES-MS (MH^+) = 416.0; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.76 (s, 1H),
8.31-8.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, 9.2Hz), 7.97, (d, 1H, 8.3Hz),
7.74-7.70 (m, 3H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H),
6.11-6.08 (m, 1H), 4.66 (d, 1H, 17.4Hz), 4.29 (d, 1H, 17.4Hz), 3.59-3.35 (m,
2H);

[0323]

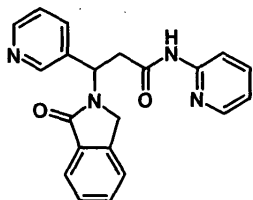
[0324] 3-(4-플루오로-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("A15")



[0325]

[0326] ES-MS (MH^+) = 390.4;

[0327] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-피리딘-3-일-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("A16")

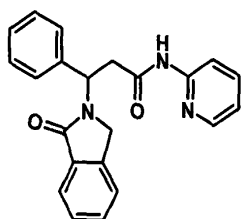


[0328]

ES-MS (MH^+) = 358.2; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.72 (s, 1H),
8.29 (d, 1H, 4.8Hz), 7.97 (d, 1H, 8.3Hz), 7.73-7.27 (m, 10H), 7.08-7.05 (m,
1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, 17.5), 4.18 (d, 1H, 17.5Hz), 3.39-3.32 (m,
2H);

[0329]

[0330] 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-N-피리딘-2-일-프로피온아미드("A17")

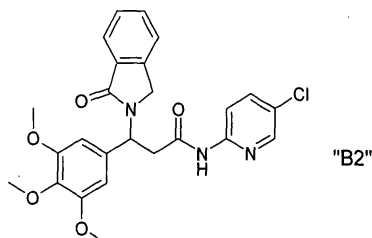


[0331]

ES-MS (MH^+) = 358.2.

실시예 2

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B2")의 제조



단계 A: 3,4,5-트리메톡시 벤즈알데하이드(10 mmol, 1 당량), 말로닉 애시드(1 당량) 및 암모늄 아세테이트(1.3 당량)은 EtOH 내에서 현탁하게 되며, 그리고 16시간 동안 환류된다(*Tetrahedron*, 58 (2002) 7449-7461). 실온까지 냉각함에 따라, 흰색 침전물이 형성된다. 혼합물은 진공하에서 농축되며, 그리고 흰색 고체는 EtOAc와 묽은 수성 HCl(pH 2) 사이에서 분별된다. 수성 상은 진공하에서 농축된다. 3-아미노-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피오닉 애시드(조 생성물)는 흰색 고체(51% 수득률)로 얻어진다;

ES-MS (MH^+) = 239.0 ($M-NH_2$).

단계 B: 3-아미노-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피오닉 애시드(3.66 mmol, 1 당량), 벤젠-1,2-디카르발데히드(1 당량) 및 아세트 애시드(16 당량)는 디클로로메탄 내에서 현탁하게 되며, 2시간 동안 환류된다. 여과물은 진공하에서 농축되며, DCM에 용해되고, 그리고 물로 추출된다. 유기상은 진공하에서 환원된다. 결과물인 오일은 1 M NaOH 내에 현탁하게 되며, 그리고 실온에서 30분간 교반된다. 용액은 EtOAc로 세척되며, 그리고 수성 상은 1 M HCl(pH 2)로 산성화되고, 그리고 EtOAc로 추출된다. 유기상은 진공하에서 환원되며, DCM에 용해되고, 그리고 3-(4-(하이드라지노술폰)페닐)프로피오닐 AM 레진이 첨가된다. 현탁액은 실온에서 16시간 동안 진탕된다. 여과물은 진공하에서 농축되며, DMSO에 용해되고, 그리고 prep. LC/MS(역상)에 의해 정제된다. 3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피오닉 애시드는 맑은 무색 막(film)(20% 수득률)으로 얻어진다;

ES-MS (MH^+) = 372.0; mp. 162-164°C; 1H -NMR

(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ [ppm] 12.37 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H, 7.6Hz), 7.62-7.45 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 5.68 (t, 1H, 7.9Hz), 4.53 (d, 1H, 17.9Hz), 4.20 (d, 1H, 17.9Hz), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.14 (d, 2H, 7.9Hz).

단계 C: 실시예 1의 단계 F와 같은 합성. 조 생성물은 플래쉬 크로마토그래피(페트롤 에테르/EtOAc, Si60)로 정제된다. N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("B2")는 흰색 분말(19% 수득률)로 얻어진다;

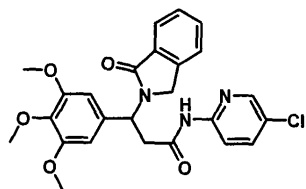
ES-MS (MH^+) = 482.0; mp.

214°C (dec.); 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.85 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, 2.6Hz), 8.00 (d, 1H, 9.1Hz), 7.83 (dd, 1H, 9.1/2.6Hz), 7.67 (d, 1H, 7.5Hz), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.83 (dd, 1H, 8.8/7.1Hz), 4.58 (d, 1H, 17.5Hz), 4.22 (d, 1H, 17.5Hz), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 2H).

[0342] 거울상이성질체들은 SFC로 분리된다(방법 A).

[0343] 다음의 화합물들은 유사하게 얻어진다

[0344] (+)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3- (3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("C1")

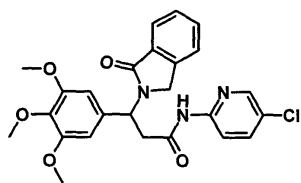


[0345]

ES-MS (MH^+) = 482.0; t_R = 2.18 분 (방법 A) $\alpha_D^{20} = +2.6^\circ$ ($CHCl_3$ 내에 $c=0.06$);

[0346]

[0347] (-)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3- (3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로피온아미드("C2")

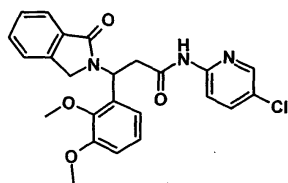


[0348]

ES-MS (MH^+) = 482.0; t_R = 1.93분 (방법 A);

[0349]

[0350] N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(2,3-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("C3")

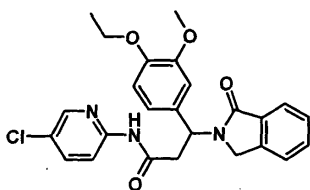


[0351]

ES-MS (MH^+) = 452.0;

[0352]

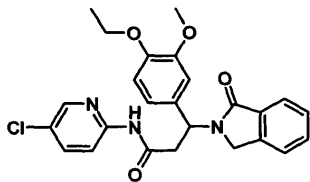
[0353] (+)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("C4")



[0354]

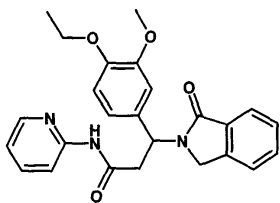
ES-MS (MH^+) = 466.5; t_R = 3.47분 (방법 B);

(-)-N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("C5")



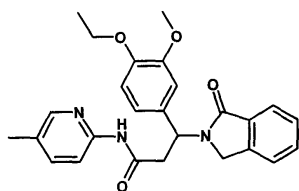
ES-MS (MH^+) = 466.5; t_R = 2.46분 (방법 B);

3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N- 피리딘-2-일-프로피온아미드("C6")



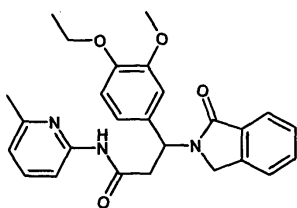
ES-MS (MH^+) = 432.2;

3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("C7")



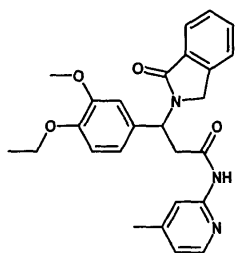
ES-MS (MH^+) = 446.6;

3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(6-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드("C8")



ES-MS (MH^+) = 446.6;

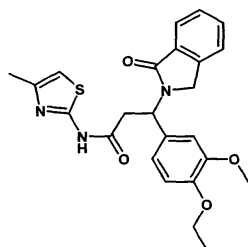
[0368] 3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C9")



[0369]

[0370] ES-MS (MH^+) = 446.6;

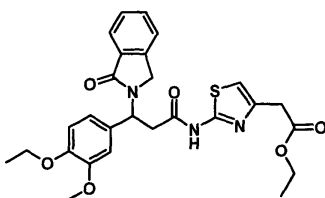
[0371] 3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(4-메틸-티아졸-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C10")



[0372]

[0373] ES-MS (MH^+)=452.3;

[0374] {2-[3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)- 프로피오닐아미노]-티아졸-4-일}- 아세트 에틸 에스터 ("C11")

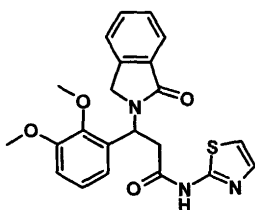


[0375]

ES-MS (MH^+) = 524.0; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 12.33 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 4H), 6.97-6.86 (m, 4H), 5.84 (dd, 1H, 8.7/7.1Hz), 4.56 (d, 1H, 17.4Hz), 4.16 (d, 1H, 17.4Hz), 4.07 (쿼트 , 2H, 7.0Hz), 3.97 (쿼트 , 2H, 7.0Hz), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, 7.0Hz), 1.17 (t, 3H, 7.0Hz);

[0376]

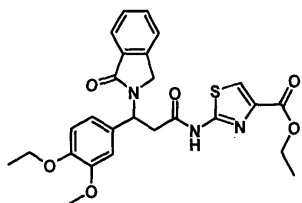
[0377] 3-(2,3-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-티아졸-2-일-프로피온아미드 ("C12")



[0378]

[0379] ES-MS (MH^+) = 424.0;

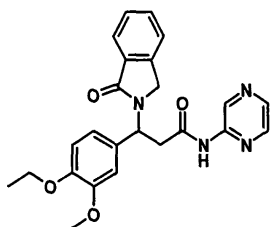
[0380] 2-[3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)- 프로피오닐아미노]-티아졸-4-카복실릭 애시드 에틸 에스터 ("C13")



[0381]

[0382] ES-MS (MH^+) = 510.0;

[0383] 3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N- 피라진-2-일-프로피온아미드 ("C14")

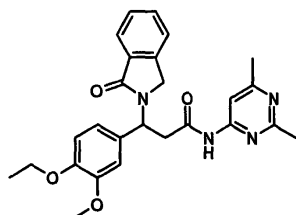


[0384]

ES-MS (MH^+) = 433.0; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 10.97 (br,s, 1H), 9.21 (d, 1H, 1.2Hz), 8.38 (dd, 1H, 2.5/1.4Hz), 8.34 (d, 1H, 2.5Hz), 7.67 (d, 1H, 7.5Hz), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, 1.6Hz), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.87 (dd, 1H, 9.0/6.7Hz), 4.59 (d, 1H, 17.5Hz), 4.17 (d, 1H, 17.5Hz), 3.98 (quart., 2H, 6.9Hz), 3.76 (s, 3H), 3.39-3.26 (m, 2H), 1.3 (t, 3H, 6.9Hz);

[0385]

[0386] N-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C15")

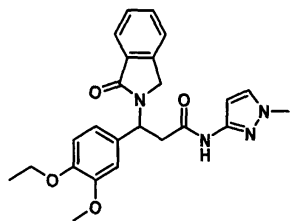


[0387]

ES-MS (MH^+) = 461.0; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 11.03 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, 6.4Hz), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, 1.8Hz), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.90 (dd, 1H, 9.0/6.6Hz), 4.62 (d, 1H, 17.5Hz), 4.22 (d, 1H, 17.5Hz), 4.03 (quart., 2H, 7.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.26 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 3H);

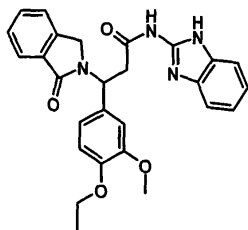
[0388]

[0389] 3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C16")



ES-MS (MH^+) = 435.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 10.59 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, 7.5Hz), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, 1.8Hz), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.34 (d, 1H, 2.2Hz), 5.85-5.81 (m, 1H), 4.57 (d, 1H, 17.5Hz), 4.17 (d, 1H, 17.5Hz), 3.97 (quart., 2H, 7.0Hz), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, 14.5/6.9Hz), 3.11-3.06 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 3H);

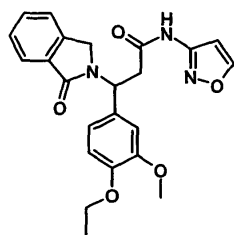
N-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C17")



ES-MS (MH^+) = 471.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] 7.67 (d, 1H, 7.6Hz), 7.58 (d, 2H, 4.0Hz), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, 1.3Hz), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.92-5.88 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, 17.5Hz), 4.21 (d, 1H, 17.5Hz), 3.98 (quart., 2H, 7.0Hz), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, 7.0Hz);

3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-이소옥사졸-3-일-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-

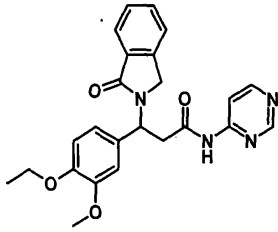
이소인돌-2-일)-프로피온아미드



ES-MS (MH^+) = 422.0;

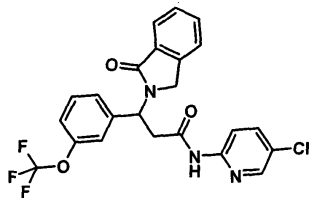
3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-

피리미딘-4-일-프로피온아미드



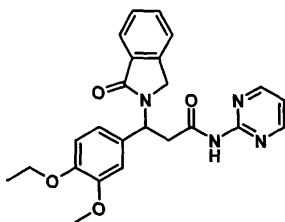
ES-MS (MH^+) = 433.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 11.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, 5.8Hz), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, 7.6Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, 1.7Hz), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H, 9.0/6.7Hz), 4.89 (d, 1H, 17.4Hz), 4.09 (d, 1H, 17.4Hz), 3.90 (q, 2H, 7.0Hz), 3.67 (s, 3H), 3.34-3.18 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 3H);

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-(3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-프로피온아미드 ("C20")



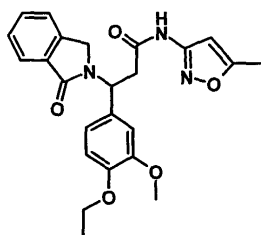
ES-MS (MH^+) = 476.0; 1NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, 2.5Hz), 8.00 (d, 1H, 9.0Hz), 7.83 (dd, 1H, 9.0/2.7Hz), 7.68 (d, 1H, 7.6Hz), 7.60-7.26 (m, 7H), 5.91 (dd, 1H, 9.1/6.6Hz), 4.63 (d, 1H, 17.5Hz), 4.27 (d, 1H, 17.5Hz), 3.46-3.24 (m, 2H);

3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-N-피리미딘-2-일-프로피온아미드 ("C21")



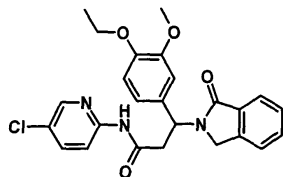
ES-MS (MH^+) = 433.2;

3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-N-(5-메틸-이소옥사졸-3-일)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C22")



ES-MS (MH^+) = 436.0.

N-(5-클로로-피리딘-2-일)-3-(4-에톡시-3-메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 ("C23")



약리학적 데이터

표 1 글루코키나제 활성 어세이

화합물 번호	폴드(fold) 활성 (인간)	EC ₅₀ (인간)
"B7"		B
"B6"		C
"B5"		C
"B2"		B
"C5"		C
"C4"		C
"C3"		C
"C1"		B
"C23"		C

폴드(fold) 활성 / EC₅₀: 10 nM - 1 μM = A

1 μM - 10 μM = B

> 10 μM = C

다음의 실시예들은 약제학적 제제들에 관한 것이다:

실시예 A: 주사 바이알들

3 ℓ의 이차증류수 내의 100 g의 본 발명에 따른 활성 성분 및 5 g의 디소듐 하이드로겐포스페이트의 용액은 2N 하이드로클로릭 에시드를 사용하여 pH 6.5로 조정되고, 살균 여과되며, 주사 바이알들로 옮겨지고, 살균 조건들 하에서 동결건조되며, 그리고 살균 조건들 하에서 밀봉된다. 각각의 주사 바이알은 5 mg의 활성 성분을 함유한다.

실시예 B: 좌약들

20 g의 본 발명에 따른 활성 성분과 100 g의 소야 레시틴 및 1400 g의 코코아 버터의 혼합물은 용융되며, 몰드

들에 부어지고, 그리고 냉각된다. 각각의 좌약들은 20 mg의 활성 성분을 함유한다.

[0423] **실시예 C: 용액**

[0424] 용액은 940 ml의 이차증류수 내에 1 g의 본 발명에 따른 활성 성분, 9.38 g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 및 0.1 g의 벤잘코늄 클로라이드로부터 제조된다. pH는 6.8로 조정되며, 그리고 용액은 1 l로 만들어지고, 그리고 조사(irradiation)에 의해 살균된다. 이 용액은 안약들의 형태로 사용될 수 있다.

[0425] **실시예 D: 연고**

[0426] 500 mg의 본 발명에 따른 활성 성분은 무균 조건들하에서 99.5 g의 바세린과 혼합된다.

[0427] **실시예 E: 정제들**

[0428] 1 kg의 본 발명에 따른 활성 성분, 4 kg의 락토오스, 1.2 kg의 감자 녹말, 0.2 kg의 탈크 및 0.1 kg의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물은 각각의 정제가 10 mg의 활성 성분을 함유하도록 종래의 방식으로 정제들을 얻기 위하여 압축된다.

[0429] **실시예 F: 당의정들**

[0430] 정제들은 실시예 E와 유사하게 압축되며, 그리고 나중에 설탕, 감자 녹말, 탈크, 트래거캔스 고무(tragacanth) 및 염료의 코팅으로 종래의 방식으로 코팅된다.

[0431] **실시예 G: 캡슐들**

[0432] 2 kg의 본 발명에 따른 활성 성분은 각각의 캡슐이 20 mg의 활성 성분을 함유하도록 종래의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐들에 도입된다.

[0433] **실시예 H: 앰플들**

[0434] 60 l의 이차증류수 내의 1 kg의 본 발명에 따른 활성 성분의 용액은 멸균 여과되고, 앰플들로 옮겨지며, 멸균 조건들 하에서 동결건조되고, 그리고 멸균 조건들 하에서 밀봉된다. 각각의 앰플은 10 mg의 활성 성분을 함유한다.