



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0004950
(43) 공개일자 2009년01월12일

(51) Int. Cl.

C07D 233/64 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7024915

(22) 출원일자 2008년10월10일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년10월10일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/053560

국제출원일자 2007년04월12일

(87) 국제공개번호 WO 2007/116092

국제공개일자 2007년10월18일

(30) 우선권주장

60/791,302 2006년04월12일 미국(US)

60/870,165 2006년12월15일 미국(US)

(71) 출원인

프로비오드룩 아게

독일 데-06120 할레 바인베르그벡 22

(72) 발명자

토르만, 마이클

독일 82152 마르틴스리트, 암 클롭페르스피츠 19
에이

알름스테터, 마이클

독일 82152 마르틴스리트, 암 클롭페르스피츠 19
에이

트레밀, 안드레아스

독일 82152 마르틴스리트, 암 클롭페르스피츠 19
에이

(74) 대리인

손민

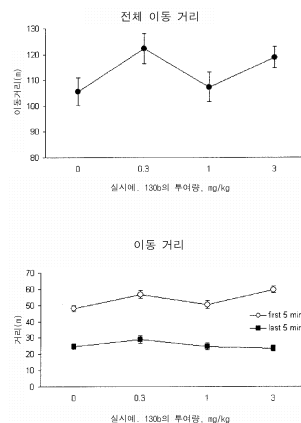
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 효소 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식(I)의 화합물을 제공한다. 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 는 명세서 및 특허청구범위를 통하여 정의된다. 화학식(I)의 화합물은 예를 들면 불안, 조울증, 알츠하이머병 등의 신경 질환 및 감퇴성 신경 질환에 유용하다.

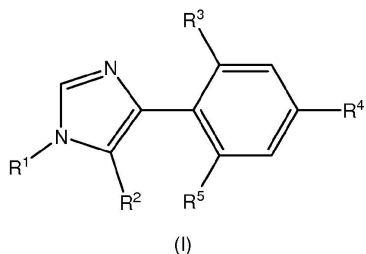
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 그에 관한 모든 호변체 및 입체 이성질체를 포함하는 약학적으로 수용할 수 있는 그에 관한 염, 다형체 또는 용매 화합물:



여기서,

R¹은 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택된 그룹을 나타내고:

C₁₋₁₂알킬; -C₁₋₆알킬OC₁₋₆알킬; C₂₋₁₂알케닐; C₂₋₁₂알키닐; C₁₋₁₂알킬아미노; 아릴;

-아릴-아릴; -C₁₋₆알킬아릴; -C₁₋₆알킬아릴-아릴; -C₁₋₆알킬아릴-헤테로아릴;

-C₁₋₆알킬헤테로아릴-아릴; -C₁₋₆알킬헤테로아릴-헤테로아릴;

-C₁₋₆알킬(아릴)₂; -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)₂; -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)(아릴);

-C₁₋₆알킬O아릴; -C₁₋₆알킬NR⁹아릴; -C₂₋₆알케닐아릴; -C₂₋₆알키닐아릴;

헤테로아릴; -C₁₋₆알킬헤테로아릴; -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)₂;

-C₁₋₆알킬O헤테로아릴; -C₁₋₆알킬NR⁹헤테로아릴; -C₂₋₆알케닐헤테로아릴;

-C₂₋₆알키닐헤테로아릴; -C₃₋₁₂카보사이클; -C₁₋₆알킬C₃₋₁₂카보사이클;

-C₁₋₆알킬OC₃₋₁₂카보사이클; -C₁₋₆알킬NR⁹C₃₋₁₂카보사이클;

-C₂₋₆알케닐C₃₋₁₂카보사이클; -C₂₋₆알키닐C₃₋₁₂카보사이클; -C₃₋₁₂헤테로사이클;

-C₁₋₆알킬C₃₋₁₂헤테로사이클; -C₂₋₆알케닐C₃₋₁₂헤테로사이클; 및

-C₂₋₆알키닐C₃₋₁₂헤테로사이클;

알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹 중 일부는 하나 또는 그 이상의 할로젠

및/또는 하이드록실기로 선택 치환될 수 있고; 그리고

카보사이클 및 헤테로사이클 중 일부는 하나 또는 그 이상의 메틸기로 선택

치환될 수 있고;

R²는 -C₁₋₆알킬NR^{10,11} 및 R¹²로 선택적 N 치환된 -C₃₋₆사이클로알킬이민으로

이루어지는 목록에 대하여 선택된 그룹을 나타내고, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는

독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내고;

R^3 은 H; 할로젠; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시를 나타내고;

R^4 은 H; 할로젠; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시를 나타내고;

R^5 은 H; 할로젠; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시를 나타내고;

그리고 여기서 상기 카보사이클 및 헤테로사이클기 중 일부는 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택 치환될 수 있고:

(i) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐;

(ii) C_{1-6} 할로알킬;

(iii) 할로젠;

(iv) 옥소;

(v) $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;

(vi) 시아노;

(vii) 니트로;

(viii) 아미노;

(ix) $-OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐 또는

C_{1-6} 할로알킬;

(x ii) $-C(O)OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 위에서 정의한 것과 같고;

(x iii) $-S(O)_2-C_{3-12}$ 사이클로알킬;

(x iv) $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;

(x v) $-S(O)_2$ -아미노;

(x vi) $-C(O)$ -아미노;

(x vii) C_{1-6} 알카노일; 및

(x viii) C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알카노일;

그리고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴기 중 일부는 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택 치환될 수 있고:

(i) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐;

(ii) C_{1-6} 할로알킬;

(iii) 할로젠;

(iv) 옥소;

(v) $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;

(vi) 시아노;

(vii) 니트로;

(viii) 아미노;

- (ix) $-OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐 또는 C_{1-6} 할로알킬;
- (x ii) $-C(O)OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 위에서 정의한 것과 같고;
- (x iii) $-S(O)_2-C_{3-12}$ 사이클로알킬;
- (x iv) $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;
- (x v) $-S(O)_2$ -아미노;
- (x vi) $-C(O)$ -아미노;
- (x vii) C_{1-6} 알카노일;
- (x viii) C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알카노일;
- (x ix) $-C_{2-6}$ 알케닐옥시-;
- (x x) C_{2-6} 알키닐옥시-;
- (x x i) C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬-;
- (x x ii) $-C(O)N(C_{1-6}알킬)_2$, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NH(C_{1-6}알킬)$; 및
- (x x iii) C_{3-12} 사이클로알킬.

청구항 2

제1항에 따른 화학식(I)의 화합물, 또는 그에 관한 모든 호변체 및 입체 이성질체를 포함하는 약학적으로 수용할 수 있는 그에 관한 염, 다형체 또는 용매 화합물:

여기서,

R^1 은 C_{1-12} 알킬; C_{2-12} 알케닐, 여기서 이중결합은 C-1 위치에 존재하지 않고;

C_{2-12} 알키닐, 여기서 삼중결합은 C-1 위치에 존재하지 않고; C_{3-12} 카보사이클;

상기 C_{3-12} 카보사이클은 하나 또는 그 이상의 메틸기로 선택 치환될 수 있고;

$-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-12} 카보사이클, 여기서 상기 카보사이클 링은 하나 또는

그 이상의 메틸기로 선택 치환될 수 있고; C_{1-6} 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알킬-아릴;

$-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클 여기서 상기 헤테로사이클 링은 하나 또는

그 이상의 메틸기로 선택 치환될 수 있고; 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로아릴을

나타내고;

R^2 는 $-C_{1-4}$ 알킬- NH_2 ; 아제티딘-2-일; 아제티딘-3-일; 피롤리딘-2-일 또는

피롤리딘-3-일을 나타내고;

R^3 은 H; 할로젠; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시를 나타내고;

R^4 는 H; 할로젠; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시를 나타내고;

R^5 는 H; 할로젠; C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬; C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시를 나타내고;

여기서, 전술한 아릴 및 헤테로아릴기 중 일부는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, -티오 C_{1-6} 알킬, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-12} 사이클로알킬, $-SO_2C_{3-12}$ 사이클로알킬, C_{2-6} 알케닐옥시-, C_{2-6} 알키닐옥시-, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로젠, 시아노, 하이드록실, 옥소, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, $-C(O)N(C_{1-6}알킬)_2$, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NH(C_{1-6}알킬)$ 로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 선택 치환될 수 있음.

청구항 3

상기 R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬-아릴을 나타내고, 아릴은 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제2항에 따른 화합물.

청구항 4

상기 R^1 은 $-CH_2$ -아릴을 나타내고, 아릴은 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제3항에 따른 화합물.

청구항 5

상기 R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로아릴을 나타내고, 헤테로아릴은 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제2항에 따른 화합물.

청구항 6

상기 R^1 은 $-CH_2$ -헤테로아릴을 나타내고, 헤테로아릴은 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제5항에 따른 화합물.

청구항 7

상기 R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제2항에 따른 화합물.

청구항 8

상기 R^2 는 -아제티딘-3-일을 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제7항에 따른 화합물.

청구항 9

상기 R^2 는 $-C_{1-4}$ 알킬- NH_2 를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 10

상기 R^2 는 -메틸-아미노를 나타내는 것을 특징으로 하는 제9항에 따른 화합물.

청구항 11

상기 R^3 는 불소를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 12

상기 R^3 는 염소를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 13

상기 R^3 는 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 14

상기 R^4 는 염소를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 15

상기 R^4 는 불소를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 16

상기 R^4 는 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 17

상기 R^4 는 메톡시를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 18

상기 R^5 는 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 19

제1항에 따른 화합물, 또는 그에 관한 모든 호변체 및 입체 이성질체를 포함하는 약학적으로 수용할 수 있는 그
에 관한 염, 다형체 또는 용매 화합물:

여기서,

R^1 은 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택된 그룹을 나타내고:

C_{1-12} 알킬; $-C_{1-6}$ 알킬 OC_{1-6} 알킬; C_{2-12} 알케닐; C_{2-12} 알키닐; C_{1-12} 알킬아미노; 아릴;

-아릴-아릴; $-C_{1-6}$ 알킬아릴; $-C_{1-6}$ 알킬아릴-아릴; $-C_{1-6}$ 알킬아릴-헤테로아릴;

$-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴-아릴; $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴-헤테로아릴;

$-C_{1-6}$ 알킬(아릴)₂; $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로아릴)₂; $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로아릴)(아릴);

$-C_{1-6}$ 알킬O아릴; $-C_{1-6}$ 알킬NR⁹아릴; $-C_{2-6}$ 알케닐아릴; $-C_{2-6}$ 알키닐아릴;

헤테로아릴; $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴; $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로아릴)₂;

$-C_{1-6}$ 알킬O헤테로아릴; $-C_{1-6}$ 알킬NR⁹헤테로아릴; $-C_{2-6}$ 알케닐헤테로아릴;

$-C_{2-6}$ 알키닐헤테로아릴; $-C_{3-12}$ 카보사이클; $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-12} 카보사이클;

$-C_{1-6}$ 알킬 OC_{3-12} 카보사이클; $-C_{1-6}$ 알킬NR⁹ C_{3-12} 카보사이클;

$-C_{2-6}$ 알케닐 C_{3-12} 카보사이클; $-C_{2-6}$ 알키닐 C_{3-12} 카보사이클; $-C_{3-12}$ 헤테로사이클;

$-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클; $-C_{2-6}$ 알케닐 C_{3-12} 헤테로사이클; 및

$-C_{2-6}$ 알키닐 C_{3-12} 헤테로사이클;

알킬, 알케닐 또는 알키닐기 중 일부는 하나 또는 그 이상의 할로젠

및/또는 하이드록실기로 선택 치환될 수 있고;

R^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬NR^{10,11} 및 R^{12} 로 선택적 N 치환된 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이민으로

이루어지는 목록으로부터 선택된 그룹을 나타내고, R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는

독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

R^3 은 Cl을 나타내고;

R^4 는 Cl을 나타내고; 그리고

R^5 는 H를 나타내고;

여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 및 헤테로사이클기의 일부는 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택 치환될 수 있고:

(i) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐;

(ii) C_{1-6} 할로알킬;

(iii) 할로겐;

(iv) 옥소;

(v) $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;

(vi) 시아노;

(vii) 니트로;

(viii) 아미노;

(ix) $-OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐 또는

C_{1-6} 할로알킬;

(x ii) $-C(O)OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 위에서 정의한 것과 같고;

(x iii) $-S(O)_2-C_{3-12}$ 사이클로알킬;

(x iv) $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;

(x v) $-S(O)_2$ -아미노;

(x vi) $-C(O)$ -아미노;

(x vii) C_{1-6} 알카노일; 및

(x viii) C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알카노일.

청구항 20

상기 R^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^{10}R^{11}$ 을 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제19항에 따른 화합물.

청구항 21

상기 R^2 는 메틸아민을 나타내는 것을 특징으로 하는 제20항에 따른 화합물.

청구항 22

상기 R^2 는 1-에틸아민을 나타내는 것을 특징으로 하는 제20항에 따른 화합물.

청구항 23

상기 R^2 는 2-에틸아민을 나타내는 것을 특징으로 하는 제20항에 따른 화합물.

청구항 24

상기 R^2 는 3-프로필아민을 나타내는 것을 특징으로 하는 제20항에 따른 화합물.

청구항 25

상기 R^2 는 R^{12} 로 선택적 N 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬아민을 나타내는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제19항에 따른 화합물.

청구항 26

상기 R^2 는 3-아제티딘을 나타내는 것을 특징으로 하는 제25항에 따른 화합물.

청구항 27

상기 R^1 은 C_{1-12} 알킬을 나타내고, 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 28

상기 R^1 은 C_{2-12} 알케닐을 나타내고, 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 29

상기 R^1 은 C_{2-12} 알키닐을 나타내고, 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 30

상기 R^1 은 아릴을 나타내고, 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 31

상기 R^1 은 헤테로아릴을 나타내고, 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 32

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 OC_{1-6} 알킬을 나타내고, 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 33

상기 R^1 은 C_{1-12} 알킬아미노를 나타내고, 아킬기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 34

상기 R^1 은 -아릴-아릴을 나타내고, 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 35

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬아릴을 나타내고, 아킬 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 36

상기 R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬아릴을 나타내고, 아킬 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 37

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬(아릴)₂를 나타내고, 아킬 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 38

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬(헤테로아릴)₂를 나타내고, 아킬 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 39

상기 R^1 은 C_{2-6} 알케닐아릴을 나타내고, 아케닐 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 40

상기 R^1 은 C_{2-6} 알키닐아릴을 나타내고, 아키닐 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 41

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬아릴-헤테로아릴을 나타내고, 아킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 42

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬헤테로아릴-아릴을 나타내고, 아킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 43

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬헤테로아릴-헤테로아릴을 나타내고, 아킬 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 44

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬(헤테로아릴)(아릴)을 나타내고, 아킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 45

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬헤테로아릴을 나타내고, 아킬 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하

는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 46

상기 R^1 은 C_{2-6} 알케닐헤테로아릴을 나타내고, 알케닐 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 47

상기 R^1 은 C_{2-6} 알킬헤테로아릴을 나타내고, 알킬 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 48

상기 R^1 은 C_{3-12} 카보사이클을 나타내고, 카보사이클은 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 49

상기 R^1 은 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타내고, 헤테로사이클은 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 50

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클을 나타내고, 알킬 및 카보사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 51

상기 R^1 은 C_{2-6} 알케닐 C_{3-12} 카보사이클을 나타내고, 알케닐 및 카보사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 52

상기 R^1 은 C_{2-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클을 나타내고, 알킬 및 카보사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 53

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 NR^9 아릴을 나타내고, 알킬 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 54

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 NR^9 헤테로아릴을 나타내고, 알킬 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 55

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 OC_{3-12} 카보사이클을 나타내고, 알킬 및 카보사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 56

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 NR^9C_{3-12} 카보사이클을 나타내고, 알킬 및 카보사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 57

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬0아릴을 나타내고, 알킬 및 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 58

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬0헤테로아릴을 나타내고, 알킬 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 59

상기 R^1 은 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타내고, 알킬 및 헤테로사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 60

상기 R^1 은 C_{2-6} 알케닐 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타내고, 알케닐 및 헤테로사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 61

상기 R^1 은 C_{2-6} 알키닐 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타내고, 알키닐 및 헤테로사이클기는 선택적으로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제20항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 62

실시예 1a 내지 89a 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 약학적으로 수용할 수 있는 염 또는 그에 관한 어느 하나의 용매 화합물.

청구항 63

실시예 34a, 36a, 38a, 39a, 41a, 42a, 46a, 47a, 49a, 50a, 55a 또는 62a에 정의된 화합물 또는 약학적으로 수용할 수 있는 염 또는 그에 관한 어느 하나의 용매 화합물.

청구항 64

실시예 37a, 45a, 51a, 52a, 54a, 56a, 58a, 60a, 61a 또는 63a에 정의된 화합물 또는 약학적으로 수용할 수 있는 염 또는 그에 관한 어느 하나의 용매 화합물.

청구항 65

실시예 1b 내지 131b 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 약학적으로 수용할 수 있는 염 또는 그에 관한 어느 하나의 용매 화합물.

청구항 66

약제로서의 용도를 위한 제1항 내지 제65항 중 어느 하나에 따른 화합물.

청구항 67

하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용할 수 있는 희석액 또는 담체와 선택적으로 조합되는 제1항 내지 제65항 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 68

불안, 우울, 수면 장애, 만성 피로, 정신 분열증, 간질, 영양 장애, 경련, 만성 통증, 암, 피부 질환, 면역 및 자가면역 장애, 다발성 경색증, 및 염증성 이상과 같은 정신 신체증, 신경 정신증 및 우울증, 관절염, 동종이식 거부반응, 퇴행성 신경장애, 인식 장애뿐만 아니라 신경단위 장애로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료에서의 용도를 위한 그리고/또는 기억 및 학습능력을 증진시키기 위한 제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제67항에 따른 약학적 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 그에 관해 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 불안, 우울, 수면 장애, 만성 피로, 정신 분열증, 간질, 영양 장애, 경련, 만성 통증, 암, 피부 질환, 면역 및 자가면역 장애, 다발성 경색증, 및 염증성 이상과 같은 정신 신체증, 신경 정신증 및 우울증, 관절염, 동종이식 거부반응, 퇴행성 신경장애, 인식 장애뿐만 아니라 신경단위 장애로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법 및/또는 기억 및 학습능력을 증진시키기 위한 방법.

청구항 70

제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제67항에 따른 약학적 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 그에 관해 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 당뇨병 전증의 대사 장애 및 이상 특성으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 71

불안, 우울증 및 정신분열증으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 제69항의 방법.

청구항 72

불안, 우울, 수면 장애, 만성 피로, 정신 분열증, 간질, 영양 장애, 경련, 만성 통증, 암, 피부 질환, 면역 및 자가면역 장애, 다발성 경색증, 및 염증성 이상과 같은 정신 신체증, 신경 정신증 및 우울증, 관절염, 동종이식 거부반응, 퇴행성 신경장애, 인식 장애뿐만 아니라 신경단위 장애로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 그리고/또는 기억 및 학습능력을 증진시키기 위한 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 용도.

청구항 73

당뇨병 전 상태의 대사 질환 및 이상 특성의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 용도.

청구항 74

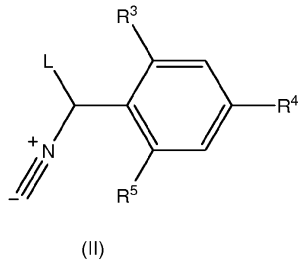
불안, 우울증 및 정신분열증으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 제71항에 따른 용도.

청구항 75

제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 따른 화학식(I)의 화합물의 제조방법:

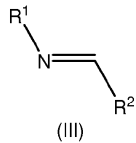
여기서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 제1항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에서 정의되거나, 하기 화학식(II)의 화합물의 반응을 포함하는 그에 관한 보호 유도체(protected derivative);



또는 그에 관한 보호 유도체, 여기서 L은 음이온-안정화 이탈기를 나타내고;

하기 화학식(III)의 화합물을 가지고;



또는 그에 관한 보호 유도체임.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제 IV(DP IV) 분야에 관한 것으로, 보다 구체적으로, 본 발명은 포유류에서의 혈액 뇌관문을 통과할 수 있는 신규의 특정한 DP IV-저해제, 상기 조성물들을 포함하는 약학적 조성물 및 관련 효소 (예를 들면, DP IV와 유사한 효소)에 대해 저활성 또는 활성이 없는 DP IV를 특이적으로 저해하기 위한 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> DP IV는 펩티드 사슬 함유 물질로부터 N-터미널 디펩티드를 분해하는 세린 프로티아제이고, 바람직하게는 끝에 서 두번째 위치에서의 프롤린 잔여물이다. 비록 포유류 계에서 DP IV의 생물학적 역할이 완벽하게 설립된 것은 아니지만, 뉴로펩티드 대사, T세포 활성화, 내복조직에 암세포의 부착 및 림프세포로 HIV의 도입에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 믿어지고 있다.
- <3> 마찬가지로, DP IV는 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 및 위 억제성 펩티드(GIP)로 알려진 글루코스 의존성 인슐린 분비 촉진 펩티드의 비활성을 초래하는 것으로 발견되었다. GLP-1은 췌장 인슐린 분비의 주요 자극제이고, 글루코스 처리에 직접적인 유용한 효과를 갖기 때문에, WO 97/40832 및 US 6,303,661에서 DP IV 및 DP IV와 유사한 효소 활성의 저해는 예를 들면, 타입 2 당뇨병(또한 비인슐린 의존성 진성 당뇨병(NIDDM)을 치료하기 위한 매력적인 접근을 나타내는 것으로 보여진다.
- <4> DP IV 저해제는 내당능 장애 및 진성 당뇨병의 치료에 유용한 것으로 알려져 있다(WO 99/61431, pederson RA 외, Diabetes 1998 47(8): 1253-1258 및 Pauly RP 외, Metabolism 1999 48(3): 385-389). WO 99/61431은 아미노산 잔기 및 티아졸리딘 또는 피롤리딘 기, 특히 L-트레오-이소류실 티아졸리딘, L-알로-이소류실 티아졸리딘, L-트레오-이소류실 피롤리딘, L-알로-이소류실 피롤리딘 및 그에 관한 염들로 이루어진 DP IV 저해제를 개시하고 있다. WO03/72556은 글루타민 잔기 및 티아졸리딘 또는 피롤리딘 기, 특히 글루타민 티아졸리딘 및 글루타민 피롤리딘 및 그에 관한 염들로 이루어진 DP IV 저해제를 개시하고 있다.
- <5> 저분자량의 DP IV 저해제에 대한 다른 예들은 테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복사미드 유도체, N-치환된 2-시아노피롤 및 피롤리딘, N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노피롤리딘, N-(치환된 글리실)-티아졸리딘, N-(치환된 글리실)-4-시아노티아졸리딘, 보로닐 저해제 및 사이클로프로필-용해된 피롤리딘과 같은 작용제이다. DP IV 저해제는 US 6,011,155; US 6,107,317; US 6,110,949; US 6,124,305; US 6,172,081; WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, DE 198 34 591, WO 97/40832, DE 196 16 486 C 2, WO 95/15309, WO 98/19998, WO 00/07617, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/38501, WO 01/68603, WO 01/40180, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/55105, WO 02/02560, WO 01/34594, WO 02/38541, WO 02/083128, WO 03/072556, WO 03/002593, WO 03/000250, WO

03/000180, WO 03/000181, EP 1 258 476, WO 03/002553, WO 03/002531, WO 03/002530, WO 03/004496, WO 03/004498, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/037327, WO 03/040174, WO 03/045977, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/057666, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 03/082817, WO 03/101449, WO 03/101958, WO 03/104229, WO 03/74500, WO 04/007446, WO 04/007468, WO 04/018467, WO 04/018468, WO 04/018469, WO 04/026822, WO 04/032836, WO 04/033455, WO 04/037169, WO 04/041795, WO 04/043940, WO 04/048352, WO 04/050022, WO 04/052850, WO 04/058266, WO 04/064778, WO 04/069162, WO 04/071454, WO 04/076433, WO 04/076434, WO 04/087053, WO 04/089362, WO 04/099185, WO 04/103276, WO 04/103993, WO 04/108730, WO 04/110436, WO 04/111041, WO 04/112701, WO 05/000846, WO 05/000848, WO 05/011581, WO 05/016911, WO 05/023762, WO 05/025554, WO 05/026148, WO 05/030751, WO 05/033106, WO 05/037828, WO 05/040095, WO 05/044195, WO 05/047297, WO 05/051950, WO 05/056003, WO 05/056013, WO 05/058849, WO 05/075426, WO 05/082348, WO 05/085246, WO 05/087235, WO 05/095339, WO 05/095343, WO 05/095381, WO 05/108382, WO 05/113510, WO 05/116014, WO 05/116029, WO 05/118555, WO 05/120494, WO 05/121089, WO 05/121131, WO 05/123685 에서 개시하고 있다. 상기 저해제, 그 생산 및 그 사용과 관련하여 여기에서 개시된 사항은 참고문헌에 의해 완전히 포함된다.

- <6> 신경적 질환의 치료를 위한 DP IV 저해제의 용도에 관한 문헌은 비교적 적다. WO 02/34242 및 WO 02/34242는 중앙 신경계(CNS) 내에서 NPY Y1 수용체 중개 효과의 약효를 통한 뇌 뉴로펩티드 Y(NPY) 시스템의 내생 신경 및 신경정신적 효과의 유지 또는 약효를 위한 DP IV 저해제의 의학적 용도를 개시하고 있다.
- <7> WO 01/34594는 프롤린 모방체로 이루어진 DP IV 저해제 및 발작, 종양, 국소빈혈, 파킨슨병, 기억 상실, 청력 상실, 시력 상실, 편두통, 뇌손상, 척수손상, 알츠하이머병, 근위축성 측삭경화증, 다발성 경화증, 당뇨병신경 병증 및 전립선 이상으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는 장애를 가지는 환자를 치료하는 방법을 개시하고 있다.
- <8> WO 05/079795는 퇴행성신경 장애, 인식 장애 및 기억 증진(단기 및 장기) 및 학습능력 증진을 위한 예방, 경과 지연 또는 치료를 위한 DP IV 저해제의 용도에 관한 것이다.
- <9> Xu J 외, Bioorg Med Chem Lett 2006, Mar 1;16(5):1346-9는 DPP8 및DPP9 둘다에 대한 선택성을 가진 강력한 DP IV 저해제로 치환 방지 베타-메틸페닐알라닌 유도된 아미드를 개시하고 있다. 이러한 화합물들은 대사 장애의 치료를 위해 적합하고, 그럼으로 해서 바람직하게는 혈액뇌관문을 통과할 수 없도록 한다.
- <10> Lankas GR 외, Diabetes 2005 54(10):2988-2994는 2주된 쥐(rat)의 독성 연구 및 급성의 개의 지구력 연구에서 DP IV, DPP8/9 및 QPP의 선택적인 저해제들을 시험했다. 쥐에 있어서, DP IV 저해제는 탈모증, 혈소판감소증, 적혈구 무형성증, 지라 비대증, 다장기 조직병리학적 변화 및 사망을 초래했다. 개에 있어서, DP IV 저해제는 위장 독을 초래했다. QPP 저해제는 쥐에서만 적혈구 무형성증이 발생하고, 선택적인 DP IV 저해제에 대하여 어떤 종에서도 독이 발견되지 않았다. DP IV 저해제는 또한 체외 모델에서 인간에 있어서 T세포 활성을 약하게 하는 것이 발견되었다; 선택적인 DP IV 저해제는 이러한 분석에서 비활성이었다. 더욱이, 종전에 면역 기능의 모델에 있어서 활성인 것으로 보고되었던 DP IV 저해제는 DPP8/9의 더 강력한 저해제이다. 이러한 결과들은 잠재적인 임상 후보자들의 선택에 대한 평가가 이러한 종류의 작용제들에 대하여 최적의 안전 분석표로 중요할 수 있다는 것을 가정한다.

발명의 상세한 설명

- <11> 정의:
- <12> 다음의 정의는 명세서 전체, 그리고 특히 특허청구범위에 적용된다.
- <13> 본 명세서에서 사용하는 "약학적으로 수용할 수 있는"이라는 용어는 인간 및 수의학적인 사용 둘다를 포함한다: 예를 들어 "약학적으로 수용할 수 있는"이라는 용어는 수의학적으로 수용할 수 있는 화합물 또는 인간의 의약 및 건강 치료에 수용할 수 있는 화합물을 포함하는 것이다.
- <14> 입체 이성질체:
- <15> 청구항의 화합물의 모든 가능한 입체 이성질체들은 본 발명에 포함된다. 본 발명에 따른 화합물은 적어도 하나의 카이럴 센터(chiral center)를 갖는 위치에 따라서 거울상 이성질체로 존재할 수 있다. 화합물은 두 개 또는 그 이상의 카이럴 센터를 가지는 위치에 부가적으로 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. "알케닐기" 내의 이중결합의 E 형상 또는 Z 형상 각각의 형성이 가능하다면, E 및 Z 형상 둘다는 본 발명의 범위에 포함된다.

- <16> 개별적으로 격리된 이성질체(적어도 75%의 순도, 특히 적어도 90%의 순도, 그리고 특별하게는 적어도 95%의 순도, 예를 들면 적어도 99%의 순도) 및 이성질체의 혼합물(예를 들면, 모든 가능한 이성질체들의 혼합물 또는 하나의 부분입체 이성질체에 대한 두 개의 거울상 이성질체)은 본 발명의 범위에 포함된다.
- <17> 입체 이성질체의 제조 및 격리
- <18> 본 발명에 따른 혼합물들의 제조를 위한 공정이 입체 이성질체들의 혼합물을 발생시키는 위치에서 이러한 입체 이성질체들은 제조된 크로마토그래피와 같은 종래의 기술에 의해 분리할 수 있다. 이 혼합물들은 라세미산의 형태로 제조할 수 있거나, 개개의 거울상 이성질체들은 거울상 이성질체의 합성 또는 분해로 제조할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물들은 (-)-디-p-톨루오일-d-타르타릭산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-d-타르타릭산과 같은 광학적 활성을 가진 산으로 염 형성을 하여 거울상 이성질체 쌍을 형성한 후 분별 결정 및 자유 염기의 재생을 하는 것과 같은 표준 기술로 그들의 조성물 거울상 이성질체로 분해할 수 있다. 이 화합물들은 또한 부분입체 이성질체 에스테르 또는 아미드의 형성을 한 후 크로마토그래피를 이용한 분리 및 카이랄 보조물의 제거에 의해 분해할 수 있다. 선택적으로, 상기 화합물들은 카이랄 HPLC 칼럼(column)을 사용하여 분해할 수 있다.
- <19> 약학적으로 수용할 수 있는 염:
- <20> 염의 형태에서 자유 화합물 및 화합물 사이의 밀접한 관계의 관점에서, 상응하는 염은 혼합물이 본 명세서에서 언급되는 어느 시점에서라도 사용할 수 있고, 그러한 환경하에서 제공 가능하거나 적합하게 이용될 수 있다.
- <21> 약학적으로 수용할 수 있는 염은 일반적으로 하나 또는 그 이상의 염기 부분이 무기 또는 유기 산으로부터 양자를 받는 형태를 취한다. 대표적인 유기 또는 무기산은 하이드로크로릭, 하이드로브로믹, 퍼클로릭, 셀퍼릭, 나이트릭, 포스포릭, 아세트, 프로피오닉, 폴리폴릭, 락틱, 숙시닉, 말레익, 푸마릭, 말릭, 타르타릭, 시트릭, 벤조익, 말텔릭, 메탄술포닉, 하이드록시에탄술포닉, 벤젠술포닉, 옥살릭, 파모익, 2-나프탈렌술포닉, p-톨루엔술포닉, 사이클로헥산술포닉, 살리실릭, 사카리릭 또는 트리플루오로아세트 산을 포함한다.
- <22> 본 발명에 따른 화합물의 모든 약학적으로 수용할 수 있는 산 첨가 염 형태는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주한다. 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 수용할 수 없는 염 형태는 약학적으로 수용할 수 있는 염의 제조에 사용될 수 있다.
- <23> 용매 화합물:
- <24> 본 발명의 화합물들은 물을 포함하는 용매 화합물(예를 들면 수화물), 또는 본 발명의 관점에서 포함되는 일반적인 유기 용매를 형성할 수 있다. 특히 관심이 있는 것은 약학적으로 수용할 수 있는 용매 화합물(예를 들어 수화물)이다.
- <25> 다형 결정 형태:
- <26> 더욱이, 결정형 고체 및 모든 다형체 형태로 존재할 수 있는 본 발명의 화합물들(그들의 염 및 용매 화합물을 포함한다)은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- <27> 프로드러그(prodrug):
- <28> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 프로드러그를 그 범위 내에 포함한다. 일반적으로, 상기 프로드러그는 생체 내에서 바람직한 약학적으로 활성인 화합물로 전환할 수 있는 화합물들의 기능적 유도체일 것이다. 그러므로, 프로드러그에 대해서, 본 발명에 따른 치료방법에 있어서, "투여"는 본 발명의 청구항에서의 하나 또는 그 이상의 화합물의 프로드러그 버전으로 기술된 다양한 장애의 치료를 포함할 것이지만, 피실험자에게 투여한 후 생체 내에서 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물들로 전환될 것이다.
- <29> 적합한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, "Design of Prodrug", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 및 본 명세서에서 참고문헌으로 완전히 포함되는 특허 출원 DE 198 28 113, DE 198 28 114, WO 99/67228 및 WO 99/67279에 개시되어 있다.
- <30> DP IV 저해제
- <31> "DP IV 저해제" 또는 "디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제"는 당업자에게 일반적으로 알려져 있는 용어로, DP IV의 촉매적 활성을 저해하는 효소 저해제를 의미한다.
- <32> DP IV 활성

- <33> "DP IV 활성"은 디펩티딜 펩티다아제 IV(DP IV)의 촉매 활성으로 정의된다. 이러한 효소들은 신장, 간 및 장을 포함하는 포유류의 신체의 다양한 조직 내에서 발견되는 세린 프로테아제를 분해하는 포스트-프로린(post-proline)(더 작은 범위로는 포스트-알라닌, 포스트-세린 또는 포스트 글리신)이고, 여기에서 프로린 또는 알라닌이 그들의 서열에서 N-터미널 아미노산에 근접해 있는 잔여물을 형성할 때, 높은 특이성으로 생물학적 활성 펩티드의 N-말단으로부터 디펩티드를 제거하게 된다.
- <34> DP IV 유사 효소
- <35> 프로린-특이 프로테아제의 래어 그룹(rare group) 중에서, DP IV는 원래 폴리펩티드 체인의 아미노 말단의 끝에서 두 번째의 잔여물로 프로린에 대한 단지 기질에 결합된 효소 특이성을 가지는 것으로 믿어져 왔다. 그러나, 상응하는 효소 활성을 가지는 것 이외에 DP IV와 심지어 구조적 비동질성을 갖는 다른 분자들이 최근 확인되고 있다. 예를 들어 섬유아세포 활성 단백질 α , 디펩티딜 펩티다아제 IV β , 디펩티딜 아미노펩티다아제 유사 단백질, N-아세틸화 α -결합된 산 디펩티다아제, 정지 세포 프로린 디펩티다아제, 디펩티딜 펩티다아제 II, 아트락틴 및 디펩티딜 펩티다아제 IV 연관 단백질(DPP 8)과 같은 DP IV 유사 효소가 확인되었고, 이러한 내용은 Sedo & Malik(Sedo & Malik, Dipeptidyl peptidase IV-like molecules: homologous proteins or homologous activities? Biochimica et Biophysica Acta 2001 36506: 1-10)에 의한 해설논문에서 개시하고 있다.
- <36> 또한, DP IV 유사 효소들은 WO 01/19866, WO 02/04610, WO 02/34900 및 WO 02/31134에서 개시하고 있다. WO 01/19866은 DP IV 및 섬유아세포 활성 단백질(FAP)에 구조적, 기능성 유사성을 가진 신규의 인간 디펩티딜 아미노펩티다아제(DPP8)를 개시하고 있다. WO 02/04610은 인간 디펩티딜 펩티다아제 IV 유사 효소를 조절하는 작용제 및 인간 디펩티딜 펩티다아제 IV 유사 효소 유전자 생성물에 결합하는 작용제를 제공한다. 이러한 작용제들은 기능 장애 및 질환을 예방, 완화 또는 교정하는 역할을 할 수 있고, 압과 통증 및 신경적 퇴행성 장애를 포함한 말초 및 중앙 신경계 장애를 포함하지만, 이것에 한정되는 것은 아니다. WO 02/04610의 디펩티딜 펩티다아제 IV 유사 효소는 이 분야에서 잘 알려진 것이다. 유전자 은행의 데이터 베이스에 이 효소는 KIAA 1492(2001년 2월에 등록, 2000년 4월 4일에 기탁, AB040925)로 등록되어 있다.
- <37> WO 02/34900은 DP IV 및 DPP8의 아미노산 서열을 가지는 주요 상동기관을 포함하는 디펩티딜 펩티다아제 9(DPP9)를 개시하고 있다. WO 02/31134는 세 개의 DP IV 유사 효소인 DPRP1, DPRP2 및 DPRP3을 개시하고 있다. WO 01/19866에 개시된 바와 같이 DPRP1은 DPP8과 동일하고, DPRP2는 DPP9와 동일하며, WO 02/04610에 개시된 바와 같이 RP3은 KIAA 1492와 동일하다는 것은 서열 분석으로 나타났다.
- <38> 피실험자
- <39> 본 명세서에서 사용하는 "피실험자"는 치료, 관찰 또는 실험의 목적인 포유류, 특히 인간과 같은 동물을 의미하는 용어이다.
- <40> 치료적으로 유효한 양
- <41> 본 명세서에서 사용하는 "치료적으로 유효한 양"이란 치료될 질환 또는 장애의 증상의 완화를 포함하는 연구원, 의사, 또는 다른 치료자에 의해 구해지는 조직적, 동물 또는 인간 내에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내기에 충분한 본 발명의 화합물 또는 약학적 작용제의 양을 의미한다.
- <42> 조성물
- <43> 본 명세서에서 사용하는 "조성물"이라 함은 특허청구범위의 화합물의 조합으로부터 직접, 간접적으로 기인하는 임의의 생성물뿐만 아니라 치료적으로 유효한 양을 가진 특허청구범위의 화합물로 이루어진 생성물을 포함하는 것을 의미한다.
- <44> 공동 투여, 조합
- <45> "공동 투여" 또는 "조합"은 본 발명에 따른 적어도 하나의 DP IV 저해제 및 적어도 하나의 다른 의약 제제(예를 들어, "약학적 조합물" 절에서 기술하는 것과 같다) 또는 각각의 작용제의 개별적인 제제(formulations)의 필수적인 동시 투여를 포함한다. 상기 DP IV 저해제 및 다른 의약 제제는 동일한 또는 다른 투여 경로를 통해서 조합한 치료 계획이 요구될 때 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- <46> 예방
- <47> "예방"은 본 명세서에서 언급된 상황의 발생을 막기 위해 건강한 환자에게 조합물을 예방 투여하는 것을 의미한다.

다. 더욱이, "예방"은 치료될 상황의 전단계에 있는 환자에게 상기 조합물을 예방 투여하는 것을 의미한다.

<48> 지연

<49> 본 명세서에서 사용하는 "경과의 지연"이란 상응하는 이상의 전단계에 있는 환자가 진단받고, 치료받을 이상의 전단계에 있는 환자에게 조합된 화합된 조제약품 또는 약학적 조성물과 같은 조합물의 처방을 하는 것을 의미한다.

<50> 치료

<51> "치료"는 질환, 이상 또는 장애를 극복할 목적을 위해 환자에게 조치 및 보호를 하는 행위를 말한다.

<52> 비록 원인이 다르더라도, 퇴행성 신경 장애를 가진 환자는 정신적, 육체적 기능 모두에 있어서 타협하는 방향으로 이끄는 뇌세포의 일반화된 쇠약의 이상에 위치하는 것을 보여주는 경향이 있다.

<53> 치매

<54> 본 명세서에서 사용되는 "치매"는 알츠하이머 타입 치매, 파킨슨 타입 치매, 헌팅턴 타입 치매, 픽스 타입 치매, 크루즈펠트-제이콥 타입 치매, 세닐 치매, 프리-세닐 치매, 특발성 연관 치매, 외상 연관 치매, 발작 연관 치매, 두개골 출혈 연관 치매, 혈관 치매를 포함하고, 급성, 만성 또는 반복성 형태를 포함하는 용어이다.

<55> 화학적 정의

<56> 명세서 및 특허청구범위를 통하여 "alkyl"이라는 표현은 특별히 제한하지 않는다면, C₁₋₆ 알킬기(예를 들면, C₁₋₄ 알킬기)와 같이 C₁₋₁₂ 알킬기를 나타낸다. 알킬기는 직쇄 또는 가지형일 수 있다. 적합한 알킬기는 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필(예를 들어 n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예를 들어 n-부틸, tert-부틸 및 sec-부틸), 펜틸(예를 들어 n-펜틸), 헥실(예를 들어 n-헥실), 헵틸(예를 들어 n-헵틸) 및 옥틸(예를 들어 n-옥틸)을 포함한다.

<57> 다른 적합한 알킬기는 1-에틸-프로필, 3-메틸-부틸, 2,2-디메틸-프로필, 3,3-디메틸-부틸, 노닐(예를 들어 n-노닐 및 7-메틸-옥틸) 및 데실(예를 들어 n-데실), 특히 메틸 및 에틸을 포함한다. 다른 적합한 알킬기는 이소부틸을 포함한다.

<58> "저급 알킬"은 1-4 탄소 원자 예를 들면, 메틸 또는 에틸을 가지는 알킬기를 의미한다.

<59> 예를 들면 "알콕시"라는 표현에서 "알크(alk)"라는 표현은 "알킬"의 정의와 일치하여 해석되어야 할 것이다.

<60> 전형적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸록시, 헥실록시, 헵틸록시 및 옥틸록시를 포함한다. 다른 예는 노닐록시 및 데실록시를 포함한다. 또 다른 예는 n-프로폭시, n-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, n-헵톡시 및 n-옥톡시를 포함한다.

<61> "티오알킬"의 표현에서 "알크"라는 표현은 "알킬"의 정의와 일치하여 해석될 것이다. 전형적인 티오알킬기는 케틸티오-를 포함한다.

<62> 예를 들어 "알카노일"의 표현에서 "알칸"의 표현은 "알킬"의 정의와 일치하여 해석될 것이다. 전형적인 알카노일(예를 들어 아실기)은 에타노일(예를 들어 아세틸), 프로피오닐 및 부티릴을 포함한다.

<63> "아실"의 표현은 만약 특별히 제한되지 않는다면, 하나의 C₁₋₈ 아실 잔기, 하나의 C₁₋₆ 아실 잔기와 같은 C₁₋₁₂ 아실 잔기, 그리고 특히 하나의 C₁₋₄ 아실 잔기를 의미한다. 아실의 예는 전술한 알카노일기를 포함한다.

<64> "할로알킬" 및 "할로알콕시"의 표현에서 "알크"의 표현은 "알킬"의 정의와 일치하여 해석될 것이다. 예를 들면, "C₁₋₆ 할로알킬"은 용어상으로 적어도 하나의 할로 원자(예를 들어 플루오로, 클로로 또는 브로모)로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 의미한다. C₁₋₆ 플루오로알킬은 적어도 하나의 플루오로 원자로 치환되는 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어 위에서 특별히 언급한 물질들)을 나타내고, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸(특히 트리플루오로메틸)을 포함한다. C₁₋₆ 할로알콕시 및 C₁₋₆ 플루오로알콕시라는 표현들은 이에 따라 해석될 수 있다.

<65> "알케닐"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, 임의의 원하는 위치에 적어도 하나의 이중결합을 포함하고, 어떠한 삼중 결합을 포함하지 않는 C₂₋₆ 알케닐기(예를 들어 C₂₋₄ 알케닐기)와 같은 C₂₋₁₂ 알케닐기를 의미한다. 알케

닐기는 직쇄 또는 가지형일 수 있다. 전형적인 알케닐기는 프로페닐, 부테닐을 포함한다. 다른 예는 에테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함한다. 이중결합을 포함하는 전형적인 알케닐기는 펜타디에닐, 예를 들어 (1E, 3E)-펜타디에닐을 포함한다.

<66> "알킬닐"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, 임의의 원하는 위치에 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 C₂₋₆ 알킬닐기(예를 들어 C₂₋₄ 알킬닐기)와 같은 C₂₋₁₂ 알킬닐기를 의미한다. 알킬닐기는 직쇄 또는 가지형일 수 있다. 전형적인 알킬닐기는 에틸닐, 프로피닐 및 부티닐을 포함한다. 다른 예는 에틸닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다.

<67> 일반적으로, "알킬닐기"는 예를 들면 하나의 이중결합 및 부가적인 하나의 삼중결합을 갖는 "알케니닐기"와 같이, 삼중결합뿐만 아니라 이중결합을 갖는 화합물로 일어난다. 그러므로 4,7-디메틸-옥트-6-엔-2-인-1-일 기(예를 들어 -CH₂-C≡C-CH(CH₃)-CH₂-CH=C(CH₃)₂)를 예로 들 수 있다.

<68> "아미노"의 표현은 1차, 2차 또는 3차 아민기를 의미한다. 적합하게 아미노는 식 -NR^aR^b로 표현되고, 여기서 R^a 및 R^b는 수소 또는 알킬(예를 들어 C₁₋₄알킬)이거나, R^a 및 R^b는 결합하여 질소 또는 산소 원자를 선택적으로 더 포함하는 4-7로 이루어진 링(ring)을 형성할 수 있다. 아미노의 예는 NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NEt₂, NMeEt, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진 및 N-메틸피페라진을 포함한다.

<69> "아민"의 표현은 "2차 아민" 또는 "3차 아민"로 한정하지 않는다면 NH₂를 의미한다.

<70> 전형적인 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.

<71> "카보사이클"의 표현은 특별히 한정되지 않는다면, 모든 링 원자가 탄소이고, 전형적으로 3 내지 12 개의 링 탄소원자, 적합하게는 3 내지 10 개의 탄소 원자, 그리고 더욱 적합하게는 3 내지 8 개의 탄소원자를 포함하는 임의의 링 시스템을 의미한다. 카보사이클기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있으나, 방향족 링을 포함하는 것은 아니다. 카보사이클기의 예는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 링 시스템, 특히 모노사이클릭 및 바이사이클릭 링 시스템을 포함한다. 다른 카보사이클기는 가교 링 시스템(bridged ring system)(예를 들어 바이사이클로[2.2.1]헵테닐)을 포함한다. 카보사이클기의 특징예는 사이클로알킬기이다. 카보사이클기의 다른 예는 사이클로알케닐기이다. 카보사이클기의 또 다른 예는 사이클로알킬닐기이다.

<72> "사이클로알킬"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, C₃₋₁₀사이클로알킬(예를 들어 C₃₋₈사이클로알킬기)과 같은 C₃₋₁₂사이클로알킬기를 의미한다. 전형적인 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. "사이클로알케닐"은 특별히 제한되지 않는다면, C₅₋₁₂사이클로알케닐기, 예를 들면 C₅₋₈사이클로알케닐(예를 들어 C₆₋₈사이클로알케닐기 또는 C₅₋₈사이클로알케닐기)과 같은 C₅₋₁₀사이클로알케닐기를 의미한다. 특정 예는 사이클로헥세닐이다. 다른 특정예는 사이클로프로페닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 링 탄소원자의 가장 적합한 수는 5 내지 6이다.

<73> 다른 전형적인 카보사이클기는 가교 링 시스템(예를 들어 바이사이클로[2.2.1]헵타닐 바이사이클로[2.2.1]헵테닐 및 아다만탄으로 상기 물질들은 각각 사이클로알케닐 및 사이클로알킬 기의 예로 고려된다)을 포함한다.

<74> "C₃₋₆사이클로알킬리민"은 링 탄소원자들 중 하나가 질소원자로 치환된 C₃₋₆사이클로알킬기를 의미한다. 전형적인 C₃₋₆사이클로알킬리민기는 아제티딘(트리메틸렌 이민으로 또한 알려져 있고, 1-아제티딘, 2-아제티딘 또는 3-아제티딘, 특히 3-아제티딘일 수 있다), 피롤리딘(피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일 및 피롤리딘-3-일) 및 피페리딘(피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일)을 포함하는 용어이다.

<75> "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, 카보사이클릭 잔기(예를 들면 사이클로알킬기, 예를 들어 사이클로펜틸 또는 더욱 특별하게는 사이클로헥실)를 의미하고, 여기서 하나 또는 그 이상(예를 들어 1, 2 또는 3과 같이 1, 2, 3 또는 4, 특히 1 또는 2, 특히 1)의 링 원자는 N, S 또는 O로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된다. "C₃₋₁₂헤테로사이클"은 링 탄소원자의 적어도 하나가 헤테로 원자로 치환되는 C₃₋₁₂헤테로사이클기를 의미한다. 헤테로사이클기는 모노사이클 또는 선택적으로 바이사이클이 될 수 있다. 더욱 일반적으로는 모노사이클이 될 것이다. 하나의 헤테로 원자를 포함하는 전형적인 헤테로사이클기는 세개의

결합 링(예를 들어 옥시란 아지리딘 티이란); 네개의 결합 링(예를 들어 옥세탄, 아제티딘, 티에탄); 다섯 개의 결합 링(예를 들어 피롤리딘 및 테트라하이드로퓨란, 피롤린 및 테트라하이드로티오펜); 및 여섯 개의 결합 링(예를 들어 피페리딘 또는 테트라하이드로파이란)을 포함한다. 두 개의 헤테로 원자를 포함하는 전형적인 헤테로사이클기는 다섯개의 결합 링(예를 들어, 피라졸린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 디옥솔란, 티아졸리딘, 옥사졸리딘); 및 여섯 개의 결합 링(예를 들어, 모폴린 및 피페라진 또한 디옥산)을 포함한다. 헤테로 사이클기의 다른 특징예는 사이클로알케닐기(예를 들어 사이클로헥세닐기)이고, 여기서 하나 또는 그 이상(예를 들어 1, 2 또는 3, 특히 1 또는 2, 특별하게는 1)의 링 원자는 N, S 및 O로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된다. 이러한 기의 예는 디하이드로피라닐(예를 들어 3,4-디하이드로-2H-피란-2-일-)이다.

<76> 가교 헤테로사이클기의 예는 유트로핀이다.

<77> "아릴"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, C₆₋₁₂아릴기, 적합하게는 C₆₋₁₀아릴기, 보다 적합하게는 C₆₋₈아릴기를 의미한다. 아릴기는 적어도 하나의 방향족 링(예를 들어 1, 2 또는 3개의 링)을 포함하거나 부분적으로 또는 완전히 불포화된 링으로 구성될 수 있다. 하나의 방향족 링을 가진 전형적인 아릴기의 예는 페닐이다. 두 개의 방향족 링을 가진 방향족 그룹의 예는 나프틸을 포함한다. 나프틸의 예는 나프트-1-일- 및 나프트-2-일-을 포함한다. 부분적으로 또는 완전히 불포화된 링의 예는 펜탈렌, 인덴 및 인단을 포함한다. 다른 아릴기는 안트라센과 같은 트리사이클릭 링을 포함한다.

<78> "헤테로아릴"의 표현은 특별히 한정하지 않는다면, 아릴 잔기로 표시한다. 여기서 하나 또는 그 이상(예를 들어 1, 2 또는 3과 같이 1, 2, 3 또는 4)의 링 원자는 N, S 및 O로부터 선택되는 헤테로원자로 치환되거나 그 밖에 N, S 및 O로부터 선택되는 하나 또는 그 이상(예를 들어 1, 2 또는 3과 같이 1, 2, 3 또는 4)의 링 원자를 포함하는 5-결합된 방향족 링일 수 있다. 하나의 헤테로원자를 가지는 전형적인 모노사이클릭 헤테로아릴기는 5 개의 결합 링(예를 들어 피롤, 퓨란, 티오펜); 및 6 개의 결합 링(예를 들어 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일과 같은 피리딘)을 포함한다. 두 개의 헤테로원자를 가지는 전형적인 모노사이클릭 헤테로아릴기는 5 개의 결합 링(예를 들면 피라졸(예를 들어 피라졸-3-일), 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸-1-일과 같은 이미다졸, 이미다졸-2-일 이미다졸-4-일); 6 개의 결합 링(예를 들면 피리다진, 피리미딘, 피라진)을 포함한다. 세 개의 헤테로원자를 가지는 전형적인 모노사이클릭 헤테로아릴기는 트리아졸 예를 들어 1,2,3-트리아졸 및 1,2,4-트리아졸을 포함한다. 네 개의 헤테로원자를 가지는 전형적인 모노사이클릭 헤테로아릴기는 테트라졸을 포함한다.

<79> 전형적인 바이사이클릭 헤테로아릴기는 퀴놀린, 벤조티오펜, 인다졸, 인돌 및 퓨린을 포함한다. 전형적인 바이사이클릭 헤테로아릴기는 또한 이소퀴놀린, 퀴놀리진, 벤조디옥솔란, 벤조디옥산, 벤조디옥세핀(예를 들어 인돌-6-일), 인돌린, 벤즈이미다졸을 포함한다. 바이사이클릭 헤테로아릴기의 다른 예는 (예를 들어 1H-인돌-6-일), 벤즈이미다졸, 크로멘, 벤조디옥솔란, 벤조디옥산(예를 들어 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일) 및 벤조디옥세핀을 포함한다.

<80> 전형적인 트리사이클릭 헤테로아릴기는 카바졸 및 아크리딘기를 포함한다.

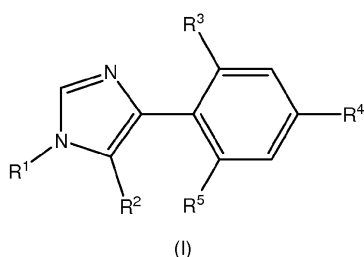
<81> "-알킬아릴"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, C₁₋₆알킬렌 부분 예를 들면, C₁₋₄알킬렌 부분과 같은 알킬렌 부분을 통해 연결되는 아릴 잔기를 나타낸다. -알킬아릴의 예는 -메틸아릴 및 -에틸아릴(예를 들어 1-아릴에틸- 또는 2-아릴에틸-); 또는 페닐알킬-을 포함하고, 이는 선택적으로 치환 가능하다. 알킬아릴 기능기의 특징예는 페닐메틸-(예를 들어 벤질), 페닐에틸-(예를 들어 2-페닐에트-1-일 또는 1-페닐-에트-1-일), p-톨일-메틸-, (p-톨일)-에틸-, (m-톨일)-메틸-, (m-톨일)-에틸-, (o-톨일)-메틸-, (o-톨일)-에틸-, 2-(4-에틸-페닐)-에트-1-일-, (2,3-디메틸-페닐)-메틸-, (2,4-디메틸-페닐)-메틸-, (2,5-디메틸-페닐)-메틸-, (2,6-디메틸-페닐)-메틸-, (3,4-디메틸-페닐)-메틸-, (3,5-디메틸-페닐)-메틸-, (2,4,6-트리메틸-페닐)-메틸-, (2,3-디메틸-페닐)-에틸-, (2,4-디메틸-페닐)-에틸-, (2,5-디메틸-페닐)-에틸-, (2,6-디메틸-페닐)-에틸-, (3,4-디메틸-페닐)-에틸-, (3,5-디메틸-페닐)-에틸-, (2,4,6-디메틸-페닐)-에틸-, (2-에틸-페닐)-메틸-, (3-에틸-페닐)-메틸-, (4-에틸-페닐)-메틸-, (2-에틸-페닐)-에틸-, (3-에틸-페닐)-에틸-, (4-에틸-페닐)-에틸-, 2-플루오로-벤질, (1-메틸-2-플루오로-벤-6-일)-메틸-, (1-메틸-2-플루오로-벤-4-일)-메틸-, (1-메틸-2-플루오로-벤-6-일)-에틸-, (1-메틸-2-플루오로-벤-4-일)-에틸-, 1H-인덴-메틸-, 2H-인덴-메틸-, 1H-인덴-에틸-, 2H-인덴-에틸-, 인다닐-메틸-, 인단-1-온-2-일-메틸-, 인단-1-온-2-일-에틸-, 테트라리닐-메틸-, 테트라리닐-에틸-, 플루오레닐-메틸-, 플루오레닐-에틸-, 디하이드로나프탈리닐-메틸-, 디하이드로나프탈리닐-에틸-, 또는 (4-사이클로헥실)-페닐-메틸-, (4-사이클로헥실)-페닐-에틸-을 포함한다.

<82> "알킬헤테로아릴"의 표현은 특별히 제한되지 않는다면, C₁₋₆알킬렌 부분 예를 들면 C₁₋₄알킬렌 부분과 같은 알킬렌 부분을 통하여 연결된 헤테로아릴 잔기를 표시한다. -알킬헤테로아릴의 예는 -메틸헤테로아릴 및 -에틸헤테로아릴(예를 들어 1-헤테로아릴에틸- 및 2-헤테로아릴에틸-)을 포함한다. -알킬헤테로아릴기의 특징예는 피리디닐메틸-, N-메틸-피롤-2-메틸-, N-메틸-피롤-2-에틸-, N-메틸-피롤-3-메틸-, N-메틸-피롤-3-에틸-, 2-메틸-피롤-1-메틸-, 2-메틸-피롤-1-에틸-, 3-메틸-피롤-1-메틸-, 3-메틸-피롤-1-에틸-, 4-피리디노-메틸-, 4-피리디노-에틸-, 2-(티아졸-2-일)-에틸-, 2-에틸-인돌-1-메틸-, 2-에틸-인돌-1-에틸-, 3-에틸-인돌-1-메틸-, 3-에틸-인돌-1-에틸-, 4-메틸-피리딘-2-메틸-, 4-메틸-피리딘-2-일-에틸, 4-메틸-피리딘-3-메틸-, 4-메틸-피리딘-3-에틸-을 포함한다.

<83> "할로젠" 및 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민 및 이오딘, 특히 플루오린, 클로린 및 브로민, 특별하게는 플루오린 및 클로린(예를 들어 플루오린)을 포함한다.

<84> 발명의 요약

<85> 본 발명에 따라 제공되는 화합물은 화학식(I)의 화합물이다.



<86>

<87> 여기서,

<88> R¹은 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택된 그룹을 나타낸다:

<89> C₁₋₁₂알킬; -C₁₋₆알킬OC₁₋₆알킬; C₂₋₁₂알케닐; C₂₋₁₂알키닐; C₁₋₁₂알킬아미노; 아릴;

<90> -아릴-아릴; -C₁₋₆알킬아릴; -C₁₋₆알킬아릴-아릴; -C₁₋₆알킬아릴-헤테로아릴;

<91> -C₁₋₆알킬헤테로아릴-아릴; -C₁₋₆알킬헤테로아릴-헤테로아릴;

<92> -C₁₋₆알킬(아릴)₂; -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)₂; -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)(아릴);

<93> -C₁₋₆알킬O아릴; -C₁₋₆알킬NR⁹아릴; -C₂₋₆알케닐아릴; -C₂₋₆알키닐아릴;

<94> 헤테로아릴; -C₁₋₆알킬헤테로아릴; -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)₂;

<95> -C₁₋₆알킬O헤테로아릴; -C₁₋₆알킬NR⁹헤테로아릴; -C₂₋₆알케닐헤테로아릴;

<96> -C₂₋₆알키닐헤테로아릴; -C₃₋₁₂카보사이클; -C₁₋₆알킬C₃₋₁₂카보사이클;

<97> -C₁₋₆알킬OC₃₋₁₂카보사이클; -C₁₋₆알킬NR⁹C₃₋₁₂카보사이클;

<98> -C₂₋₆알케닐C₃₋₁₂카보사이클; -C₂₋₆알키닐C₃₋₁₂카보사이클; -C₃₋₁₂헤테로사이클;

<99> -C₁₋₆알킬C₃₋₁₂헤테로사이클; -C₂₋₆알케닐C₃₋₁₂헤테로사이클; 및

<100> -C₂₋₆알키닐C₃₋₁₂헤테로사이클;

<101> 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹 중 일부는 하나 또는 그 이상의 할로젠

<102> 및/또는 하이드록실기로 선택 치환될 수 있고; 그리고

<103> 카보사이클 및 헤테로사이클 중 일부는 하나 또는 그 이상의 메틸기로 선택

- <104> 치환될 수 있고;
- <105> R^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬NR¹⁰R¹¹ 및 R¹²로 선택적 N 치환된 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이민으로
- <106> 이루어지는 목록에 대해 선택된 그룹을 나타내고, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는
- <107> 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내고;
- <108> R³은 H; 할로젠; C₁₋₄알킬; C₁₋₄할로알킬; C₁₋₄알콕시 또는 C₁₋₄할로알콕시를 나타내고;
- <109> R⁴는 H; 할로젠; C₁₋₄알킬; C₁₋₄할로알킬; C₁₋₄알콕시 또는 C₁₋₄할로알콕시를 나타내고;
- <110> R⁵는 H; 할로젠; C₁₋₄알킬; C₁₋₄할로알킬; C₁₋₄알콕시 또는 C₁₋₄할로알콕시를 나타내고;
- <111> 그리고 여기서 상기 카보사이클 및 헤테로사이클기 중 일부는 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 그룹(예를 들어 1, 2 또는 3, 특히 하나 또는 두 개의 그룹)으로 선택 치환될 수 있다:
- <112> (i) C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐(예를 들어 C₁₋₆알킬);
- <113> (ii) C₁₋₆할로알킬(예를 들어 -CF₃와 같은 C₁₋₆플루오로알킬);
- <114> (iii) 할로젠(예를 들어 플루오로, 클로로 및 브로모);
- <115> (iv) 옥소;
- <116> (v) -S-C₁₋₆알킬(예를 들어 메틸티오), -S(O)-C₁₋₆알킬 및 -S(O)₂-C₁₋₆알킬;
- <117> (vi) 시아노;
- <118> (vii) 니트로;
- <119> (viii) 아미노(예를 들어 -NH₂, NHC₁₋₆알킬(예를 들어 -NHMe), -N(C₁₋₆알킬)₂
- <120> (예를 들어 디메틸아미노-));
- <121> (ix) -OR¹³; 여기서 R¹³은 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐 또는
- <122> C₁₋₆할로알킬(예를 들어 수소 또는 C₁₋₆알킬(예를 들어 Me));
- <123> (x ii) -C(O)OR¹³; 여기서 R¹³은 위에서 정의한 것과 같다;
- <124> (x iii) -S(O)₂-C₃₋₁₂사이클로알킬;
- <125> (x iv) -S(O)₂-C₁₋₆알킬;
- <126> (x v) -S(O)₂-아미노;
- <127> (x vi) -C(O)-아미노;
- <128> (x vii) C₁₋₆알카노일(예를 들어 COMe); 및
- <129> (x viii) C₁₋₆알콕시C₁₋₆알카노일;
- <130> 그리고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴기 중 일부는 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 그룹(예를 들어 1, 2, 또는 3 특히 하나 또는 두 개의 그룹)으로 선택 치환될 수 있다:
- <131> (i) C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐(예를 들어 C₁₋₆알킬);
- <132> (ii) C₁₋₆할로알킬(예를 들어 -CF₃와 같은 C₁₋₆플루오로알킬);

- <133> (iii) 할로젠(예를 들어 플루오로, 클로로 및 브로모);
- <134> (iv) 옥소;
- <135> (v) -S-C₁₋₆알킬(예를 들어 메틸티오), -S(O)-C₁₋₆알킬 및 -S(O)₂-C₁₋₆알킬;
- <136> (vi) 시아노;
- <137> (vii) 니트로;
- <138> (viii) 아미노(예를 들어 -NH₂, NHC₁₋₆알킬(예를 들어 -NHMe), -N(C₁₋₆알킬)₂ (예를 들어 디메틸아미노-));
- <140> (ix) -OR¹³; 여기서 R¹³은 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐 또는 C₁₋₆할로알킬(예를 들어 수소 또는 C₁₋₆알킬(예를 들어 Me));
- <141> (x ii) -C(O)OR¹³; 여기서 R¹³은 위에서 정의한 것과 같다;
- <142> (x iii) -S(O)₂-C₃₋₁₂사이클로알킬;
- <143> (x iv) -S(O)₂-C₁₋₆알킬;
- <144> (x v) -S(O)₂-아미노;
- <145> (x vi) -C(O)-아미노;
- <146> (x vii) C₁₋₆알카노일(예를 들어 COMe);
- <147> (x viii) C₁₋₆알콕시C₁₋₆알카노일;
- <148> (x ix) C₂₋₆알케닐옥시-;
- <149> (x x) C₂₋₆알키닐옥시-;
- <150> (x x i) C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬-;
- <151> (x x ii) -C(O)N(C₁₋₆알킬)₂, -C(O)NH₂ 및 -C(O)NH(C₁₋₆알킬); 및
- <152> (x x iii) C₃₋₁₂사이클로알킬;
- <153> 또는 그에 관한 모든 호변체 및 입체 이성질체를 포함하는 약학적으로 수용할 수 있는 염, 다형체 또는 용매 화합물.

실시예

<179> 본 발명의 상세한 설명

- <180> 카보사이클 및 헤테로사이클은 보통 치환되지 않고, 많아야 하나의 치환물로 치환된다(예를 들어 상기 물질들은 치환되지 않는다).
- <181> 아릴 및 헤테로아릴은 보통 치환되지 않고, 많아야 하나의 치환물로 치환된다(예를 들어 상기 물질들은 하나의 치환물로 치환된다).
- <182> 치환된 아릴기의 예는 4-플루오로-페닐-, 3-플루오로-페닐-, 펜타플루오로-페닐-, 4-하이드록시페닐-, 3-니트로-페닐-, 4-(트리플루오로메틸)-페닐- 및 4-아닐리닐-, 2-클로로페닐, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 3-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2,3-디클로로페닐, 3-플로로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-플루오로-5-브로모페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-메톡시페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3-메톡시페닐, 2,4-디메틸페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-메톡시페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페

닐 및 4-트리플루오로메틸페닐을 포함한다.

<183> 치환된 헤테로아릴기의 예는 N-메틸-2-피롤릴, 2-메틸-1-피롤릴, 3-메틸-2-피롤릴, 6F-(1H)-인돌-3-일-, 5-니트로-피리딘-2-일, 5-메틸-퓨란-2-일, 5-메틸-1H-피라졸-4-일, 5-메틸-피라진-2-일을 포함한다.

<184> 치환된 카보사이클기의 예는 메틸사이클로헥실을 포함한다. 일반적으로 카보사이클은 치환되지 않는다.

<185> 치환된 헤테로사이클기의 예는 피롤리디논을 포함한다. 일반적으로 헤테로사이클은 치환되지 않는다.

<186> 본 발명의 구체예에서, R^1 은 C_{1-12} 알킬(예를 들어 C_{1-6} 알킬)을 나타낸다. 특히 중요한 R^1 C_{1-12} 알킬(예를 들어 C_{1-6} 알킬)기는 에틸 및 펜틸을 포함한다. 다른 중요한 R^1 C_{1-12} 알킬기는 프로필, 헥실 및 노닐 예를 들어 에틸-, n-프로필-, n-펜틸-, 3-메틸-부틸-, 2,2-디메틸-프로필-, n-헥실-, 3,3-디메틸-부틸- 또는 7-메틸-옥틸-을 포함한다. R^1 이 C_{1-6} 알킬을 나타내는 경우 다른 예는 메틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸(예를 들어 n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸), (예를 들어 n-펜틸), 2,2-디메틸프로필 및 헥실(예를 들어 n-헥실)을 포함한다.

<187> 치환된 알킬의 예는 에탄-2-올, 프로판-2-올, 프로판-3-올, 펜탄-5-올 및 헥산-6-올을 포함한다.

<188> 본 발명의 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-12} 알케닐을 나타낸다. 특히 중요한 R^1 C_{1-12} 알케닐기는 에테닐 및 프로페닐을 포함한다. R^1 이 C_{1-12} 알케닐을 나타내는 경우 다른 예는 프로펜-2-일, 2-메틸-프로펜-2-일, 부텐-2-일 및 부텐-3-일을 포함한다.

<189> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-12} 알키닐을 나타낸다. 특히 중요한 R^1 C_{1-12} 알키닐기는 에티닐 및 프로피닐을 포함한다. R^1 이 C_{2-12} 알키닐을 나타내는 경우 다른 예는 프로핀-2-일, 부틴-2-일 및 부틴-3-일을 포함한다.

<190> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 아릴을 나타낸다. 특히 중요한 R^1 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 페닐이다.

<191> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 헤테로아릴을 나타낸다. 특히 중요한 R^1 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 피리디닐(예를 들어 2-피리디닐)이다.

<192> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬OC $_{1-6}$ 알킬, 예를 들어 2-(메톡시)-에틸-과 같은 C_{1-6} 알킬Ome를 나타낸다. 알킬이 치환되는 다른 예는 1-(에톡시)-에탄-2-올이다.

<193> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-12} 알킬아미노를 나타낸다. 예는 2-(에틸아민)-에틸-, 2-(사이클로헥실아민)-에틸-, 2-(디이소프로필아민)-에틸- 및 2-(사이클로헥실아민)-프로필-을 포함한다.

<194> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 -아릴-아릴, 예를 들어 바이페닐을 나타낸다.

<195> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬아릴(예를 들어 $-C_{1-4}$ 알킬-아릴)을 나타낸다. 특히 중요한 C_{1-6} 알킬아릴기는 메틸아릴, 에틸아릴, 프로필아릴 및 부틸아릴, 특별히 메틸아릴 및 에틸아릴을 포함한다. 가장 통상적으로는 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있는 페닐이다. 보통 페닐기는 하나 또는 그 이상의 치환물(특히 하나의 치환물)로 치환된다. 예를 들면, 치환물들은 C_{1-6} 알킬(예를 들어 메틸), 할로(예를 들어 Br, Cl, F) C_{1-6} 할로알콕실(예를 들어 트리플루오로메톡시) 및 C_{1-6} 알콕시(예를 들어 메톡시)로부터 선택될 수 있다. 다른 예로 들 수 있는 치환물들은 하이드록실 및 C_{1-6} 할로알킬(예를 들어 트리플루오로메틸)을 포함한다. 또 다른 예로 들 수 있는 치환물들은 에틸, 에톡시, 티오메틸, 티오에틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

<196> R^1 C_{1-6} 알킬아릴기의 하나의 특정예는 벤질-이다.

<197> -알킬-아릴의 다른 특정예는 2-플루오로-벤질, (3-플루오로-벤질)-, (2-클로로-벤질)-, (4-클로로-벤질)-, (2-메틸-벤질)-, (4-메틸-벤질)-, (3-메톡시-벤질)-, 2-에톡시-벤질-, (3-트리플루오로메틸-벤질)-, (2-트리플루오로메틸-벤질)-, (2,4-디플루오로-벤질)-, (3,4-디플루오로-벤질)-, (2,5-디플루오로-벤질)-, (2,6-디플루오로

-벤질)-, (2,3-디클로로-벤질)-, (2,4-디클로로-벤질)-, (3,4-디클로로-벤질)- 및 (2-클로로-6-플루오로-벤질)-을 포함한다. 다른 예는 2-페닐-에틸-, 3-페닐-프로필 및 4-페닐-부틸-을 포함한다. 또 다른 특정예는 (4-브로모-벤질)-, (2-메톡시-벤질)-, (4-메톡시-벤질)-, (4-트리플루오로메틸-벤질)-, (2-트리플루오로메톡시-벤질)-, (4-트리플루오로메톡시-벤질)-, (5-브로모-2-플루오로-벤질)-, (2-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤질)-, (3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질)-, (2,4-디메톡시-벤질)-, (3,4-디메톡시-벤질)-, (4-하이드록시-페닐)-에틸-, (1-페닐)-에탄-2-올-, 2-(2-플루오로-페닐)-에틸-, 2-(4-플루오로-페닐)-에틸-, 2-(2-클로로-페닐)-에틸-, 2-(3-클로로-페닐)-에틸-, 2-(4-클로로-페닐)-에틸-, 2-(4-브로모-페닐)-에틸-, 2-(4-메톡시-페닐)-에틸- 및 2-(2,2-디클로로-페닐)-에틸-을 포함한다. 또 다른 예는 2,6-디클로로-벤질, 2-클로로-4-플루오로-벤질, 4-플루오로-벤질 및 5-브로모-2-플루오로-벤질을 포함한다.

<198> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬아릴-아릴을 나타낸다. 예를 들어 (바이펜-4-일)-메틸-이다.

<199> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬(아릴)₂를 나타낸다. 예는 2,2-디페닐-에틸- 및 3,3-디페닐-프로필-을 포함한다.

<200>

<201> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬(헤테로아릴)₂ 예를 들어 에틸(2,2-헤테로아릴)₂를 나타낸다. 예는 2,2-디피리디닐-에틸- 및 3,3-디피리디닐-프로필- 및 2,2-바이퓨라닐-에틸을 포함한다.

<202> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알케닐아릴을 나타낸다. 예는 페닐이 선택적으로 치환될 수 있는 에테닐아릴 예를 들어 에테닐페닐을 포함한다.

<203> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알키닐아릴을 나타낸다. 예는 페닐이 선택적으로 치환될 수 있는 에티닐아릴 예를 들어 에티닐페닐을 포함한다.

<204> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬아릴-헤테로아릴을 나타낸다. 예를 들어 (2-피리디닐)-4-페닐-2-에틸이다.

<205> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬헤테로아릴-아릴을 나타낸다. 예를 들어 4-페닐-2-피리디닐-2-에틸이다.

<206> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬헤테로아릴-헤테로아릴을 나타낸다. 예를 들어 4-(2-피리디닐)-2-피리디닐-2-에틸이다.

<207> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬(헤테로아릴)(아릴)을 나타낸다. 예를 들어 2-페닐-2-피리디닐-에틸이다.

<208> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬헤테로아릴(예를 들어 C_{1-4} 알킬헤테로아릴)을 나타낸다. 특히 중요한 C_{1-6} 알킬헤테로아릴기는 메틸헤테로아릴 및 에틸헤테로아릴을 포함한다. 다른 중요한 C_{1-6} 알킬헤테로아릴기는 프로필헤테로아릴이다. 예를 들면, 중요한 C_{1-6} 알킬헤테로아릴기는 C_{1-6} 알킬벤조디옥솔일-, C_{1-6} 알킬퓨릴-, C_{1-6} 알킬티오펜일-, C_{1-6} 알킬피리디닐-, C_{1-6} 알킬피라지닐-, C_{1-6} 알킬피리미디닐-, C_{1-6} 알킬피리다지닐-, C_{1-6} 알킬이소옥사졸일-, C_{1-6} 알킬린돌일- 및 C_{1-6} 알킬이미다졸일-을 포함하고, 여기서 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. R^1 이 C_{1-6} 알킬헤테로아릴을 나타낼 때, 적합하게는 상기 헤테로아릴기가 예를 들어 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 티오알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시, 특히 할로 및 C_{1-6} 알킬로 부터 선택될 수 있는 하나 또는 두 개의 치환물(특히 하나의 치환물)로 치환된다. 헤테로아릴기가 C_{1-6} 알킬로 치환될 때, 적합하게는 상기 C_{1-6} 알킬기는 메틸 또는 에틸, 특히 메틸이다. 헤테로아릴기가 C_{1-6} 알콕시로 치환될 때, 적합하게는 상기 C_{1-6} 알콕시기는 메톡시 또는 에톡시, 특히 메톡시이다. 헤테로아릴기가 C_{1-6} 티오알킬로 치환될 때, 적합하게는 상기 C_{1-6} 티오알킬기

는 티오메틸 또는 티오에틸, 특히 티오메틸이다. 헤테로아릴기가 C_{1-6} 할로알킬로 치환될 때, 적합하게는 상기 C_{1-6} 할로알킬기는 C_{1-6} 플루오로알킬기 예를 들어 트리플루오로메틸이다. 헤테로아릴기가 C_{1-6} 할로알콕시로 치환될 때, 적합하게는 상기 C_{1-6} 할로알콕시기는 C_{1-6} 플루오로알콕시기 예를 들어 트리플루오로메톡시이다. 헤테로아릴기가 할로로 치환될 때, 적합하게는 상기 할로기는 플루오로, 클로로 또는 브로모, 특히 플루오로 또는 클로로이다.

<209> 치환되지 않은 R^1 C_{1-6} 알킬헤테로아릴기의 특징예는 (티오펜-3-일)-메틸-, (피리딘-2-일)-메틸-, (피리딘-3-일)-메틸-, (피리딘-4-일)-메틸-을 포함한다. C_{1-6} 알킬헤테로아릴의 다른 특징예는 3-(이미다졸-1-일)-프로필-2-(피리딘-2-일)-에틸-, 2-(피리딘-3-일)-에틸-, (벤조[1,3]디옥솔-5-일)-메틸-, 2-(1H-인돌-3-일)-에틸-을 포함한다. 치환된 R^1 C_{1-6} 알킬헤테로아릴기의 특징예는 (5-메틸-퓨란-2-일)-메틸-, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸-, 3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로필-, (5-메틸-이소사졸-3-일)-메틸-, (5-메틸-피라진-2-일)-메틸-, 2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸-, 2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-에틸- 및 (6-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸-을 포함한다. 다른 예는 (1-메틸-피롤-2-일)-메틸-, (5-메틸-퓨란-2-일)-메틸-, (벤조-[1,3]디옥솔-4-일)-메틸-, (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-4-일)-메틸-, 퓨란-2-일-메틸-퓨란-3-일-메틸-, 피롤-2-일-메틸-, 피롤-3-일-메틸- 및 티오펜-2-일-메틸-을 포함한다.

<210> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알케닐헤테로아릴을 나타낸다. 예를 들어 에테닐헤테로아릴이다.

<211> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알키닐헤테로아릴을 나타낸다. 예를 들어 에티닐헤테로아릴이다.

<212> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{3-12} 카보사이클을 나타낸다. 예를 들어 카보헥실이다. R^1 이 카보사이클을 나타낼 때, 다른 예는 사이클로펜틸 및 사이클로헥세닐(예를 들어 사이클로헥센-2-일, 사이클로헥센-3-일)을 포함한다. 치환된 카보사이클의 예는 메틸사이클로펜틸-, 메틸사이클로헥실-(예를 들어 2-메틸-사이클로헥실-, 3-메틸-사이클로헥실, 4-메틸-사이클로헥실) 및 메틸사이클로헥세닐을 포함한다.

<213> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-12} 헤테로사이클을 나타낸다. 예를 들어 피페리디닐이다.

<214> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클(예를 들어 C_{1-4} 알킬 C_{3-12} 카보사이클)을 나타낸다. R^1 이 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클을 나타낼 때, 적합하게는 C_{3-12} 카보사이클기는 치환되지 않거나 하나 또는 두 개의 치환물(특히 하나의 치환물)로 치환된다. 특히 중요한 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클기는 메틸 C_{3-12} 카보사이클 및 에틸 C_{3-12} 카보사이클(예를 들어 -메틸-사이클로펜틸, -메틸-사이클로헥실)을 포함하고, 여기서 카보사이클들은 선택적으로 치환될 수 있다. 치환된 -알킬- C_{3-12} 카보사이클의 예는 메틸사이클로펜틸-메틸- 및 메틸사이클로헥실-메틸-을 포함한다. 다른 특히 중요한 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클기는 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 사이클로알케닐 및 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 사이클로알키닐을 포함하고, 여기서 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐기는 선택적으로 치환될 수 있다. C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 사이클로알케닐의 예는 -메틸-사이클로헥세닐이다. 치환되지 않은 R^1 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 카보사이클기의 특징예는 (아다만탄-1-일)-메틸 및 2-(사이클로헥스-1-에닐)-에틸-을 포함한다.

<215> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알케닐 C_{3-12} 카보사이클을 나타낸다. 예를 들어 에테닐 C_{3-12} 카보사이클, C_{2-6} 알케닐사이클로헥실 또는 C_{2-6} 알케닐사이클로헥세닐이다.

<216> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알키닐 C_{3-12} 카보사이클을 나타낸다. 예를 들어 에티닐 C_{3-12} 카보사이클, C_{2-6} 알키닐사이클로헥실 또는 C_{2-6} 알키닐사이클로헥세닐이다.

<217> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 NR^9 아릴을 나타낸다. 예를 들어 에틸 NR^9 아릴 또는 C_{1-6} 알킬 NR^9 페닐이고, 여기서 페닐은 선택적으로 치환될 수 있다. 특징예는 2-페닐아민-에틸이다.

- <218> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 NR^9 헤테로아릴을 나타낸다. 예를 들어 에틸 NR^9 헤테로아릴 또는 C_{1-6} 알킬 NR^9 피리디닐이고, 여기서 피리디닐은 선택적으로 치환될 수 있다. 특정예는 2-(니트로피리디닐아민)-에틸 예를 들어 2-(5-니트로-피리딘-2-일)-에틸 또는 2-(피리딘-2-일-아민)-에틸-이다.
- <219> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 OC_{3-12} 카보사이클을 나타낸다. 예를 들어 에틸 OC_{3-12} 카보사이클 또는 C_{1-6} 알킬 OC_{3-8} 사이클로알킬이다.
- <220> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 NR^9C_{3-12} 카보사이클을 나타낸다. 예를 들어 에틸 NR^9C_{3-12} 카보사이클 또는 C_{1-6} 알킬 NR^9C_{3-8} 사이클로알킬이다. 다른 예는 에틸-NH사이클로헥실이다.
- <221> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬O아릴을 나타낸다. 예를 들어 C_{1-6} 알킬O페닐이고, 여기서 페닐은 선택적으로 치환될 수 있거나 메틸-O-아릴이다. 특정예는 2-페녹시에틸을 포함한다.
- <222> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬O헤테로아릴을 나타낸다. 예를 들어 C_{1-6} 알킬O피리디닐이고, 여기서 피리디닐은 선택적으로 치환될 수 있거나 메틸-O-헤테로아릴이다. 특정예는 4-피리디닐옥시에틸을 포함한다.
- <223> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클(예를 들어 C_{1-4} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클)을 나타내고, 여기서 헤테로사이클은 선택적으로 치환될 수 있다. 특히 중요한 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클기는 메틸 C_{3-12} 헤테로사이클, 에틸 C_{3-12} 헤테로사이클 및 프로필 C_{3-12} 헤테로사이클을 포함한다. 다른 중요한 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클기는 C_{1-6} 알킬테트라하이드로푸라닐(예를 들어 -메틸-테트라하이드로푸라닐) 및 C_{1-6} 알킬피롤리디닐(예를 들어 -메틸-피롤리디닐)을 포함한다. 다른 예는 C_{1-6} 알킬피페리디닐(예를 들어 -메틸-피페리디닐)이다. 또 다른 예는 C_{1-6} 알킬모폴리닐(예를 들어 -메틸-모폴리닐)이다. R^1 이 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타낼 때, 적합하게는 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클기는 예를 들면 옥소 및 저급 알킬 예를 들어 메틸로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 치환물로 치환될 수 있다. 치환되지 않는 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클의 특정예는 (테트라하이드로푸란-2-일)-메닐-, 2-(피롤리딘-1-일)-에틸-, 2-(피페리딘-1-일)-에틸- 및 2-(모폴린-4-일)-에틸-을 포함한다. 치환된 C_{1-6} 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클의 특정예는 3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필을 포함한다.
- <224> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알케닐 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타낸다. 예를 들어 에테닐 C_{3-12} 헤테로사이클이다.
- <225> 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 은 C_{2-6} 알키닐 C_{3-12} 헤테로사이클을 나타낸다. 예를 들어 에티닐 C_{3-12} 헤테로사이클이다.
- <226> R^1 이 할로젠으로 치환된 알킬(예를 들어 할로알킬)을 나타낼 때의 예는 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로에틸 및 플루오로프로필을 포함한다.
- <227> R^2 가 $-C_{1-6}$ 알킬- $NR^{10}R^{11}$ 을 나타낼 때의 예는 아미노-메틸-, 1-아미노-에틸-, 2-아미노-에틸-, 1-아미노-프로필-, 2-아미노-프로필 및 3-아미노-프로필-을 포함한다.
- <228> R^2 가 R^{12} 로 선택적 N-치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이민을 나타낼 때의 예는 아제티딜(예를 들어 3-아제티딜) 및 피롤리디닐을 포함한다.
- <229> R^3 가 할(Hal)을 나타낼 때의 예는 F, Cl 및 Br을 포함한다.
- <230> R^3 가 C_{1-4} 알킬을 나타낼 때의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필 및 부틸을 포함한다.

- <231> R^3 가 C_{1-4} 할로알킬을 나타낼 때의 예는 플루오로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.
- <232> R^3 가 C_{1-4} 알콕시를 나타낼 때의 예는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다.
- <233> R^3 가 C_{1-4} 할로알콕시를 나타낼 때의 예는 플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시를 포함한다.
- <234> R^4 가 할(Hal)을 나타낼 때의 예는 F, Cl 및 Br을 포함한다.
- <235> R^4 가 C_{1-4} 알킬을 나타낼 때의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필 및 부틸을 포함한다.
- <236> R^4 가 C_{1-4} 할로알킬을 나타낼 때의 예는 플루오로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.
- <237> R^4 가 C_{1-4} 알콕시를 나타낼 때의 예는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다.
- <238> R^4 가 C_{1-4} 할로알콕시를 나타낼 때의 예는 플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시를 포함한다.
- <239> R^5 가 할(Hal)을 나타낼 때의 예는 F, Cl 및 Br을 포함한다.
- <240> R^5 가 C_{1-4} 알킬을 나타낼 때의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필 및 부틸을 포함한다.
- <241> R^5 가 C_{1-4} 할로알킬을 나타낼 때의 예는 플루오로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.
- <242> R^5 가 C_{1-4} 알콕시를 나타낼 때의 예는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다.
- <243> R^5 가 C_{1-4} 할로알콕시를 나타낼 때의 예는 플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시를 포함한다.
- <244> **적합한 구체예**
- <245> 본 발명(이하 "화합식 I a의 화합물"이라 함)에 따른 하나의 측면에서, 적합한 화합물은 화합식(I)의 화합물이다. 여기서:
- <246> R^1 은 C_{1-12} 알킬; C_{2-12} 알케닐, 여기서 이중결합은 C-1 위치에 존재하지 않고;
- <247> C_{2-12} 알키닐, 여기서 삼중결합은 C-1 위치에 존재하지 않고; C_{3-12} 카보사이클;
- <248> 상기 C_{3-12} 카보사이클은 하나 또는 그 이상의 메틸기로 선택 치환될 수 있고;
- <249> $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-12} 카보사이클, 여기서 상기 카보사이클 링은 하나 또는
- <250> 그 이상의 메틸기로 선택 치환될 수 있고; C_{1-6} 할로알킬; $-C_{1-6}$ 알킬-아릴;
- <251> $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클 여기서 상기 헤테로사이클 링은 하나 또는
- <252> 그 이상의 메틸기로 선택 치환될 수 있고; 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-헤테로아릴을
- <253> 나타내고;
- <254> R^2 는 $-C_{1-4}$ 알킬- NH_2 ; 아제티딘-2-일; 아제티딘-3-일; 피롤리딘-2-일 또는
- <255> 피롤리딘-3-일을 나타내고;
- <256> R^3 은 H; 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br); C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬(예를 들어
- <257> C_{1-4} 플루오로알킬); C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시(예를 들어

- <258> 플루오로알콕시)를 나타내고;
- <259> R^4 는 H; 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br); C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬(예를 들어
- <260> C_{1-4} 플루오로알킬); C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시(예를 들어
- <261> 플루오로알콕시)를 나타내고;
- <262> R^5 는 H; 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br); C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 할로알킬(예를 들어
- <263> C_{1-4} 플루오로알킬); C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 할로알콕시(예를 들어
- <264> 플루오로알콕시)를 나타내고;
- <265> 여기서, 전술한 아릴 및 헤테로아릴기 중 일부는 C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬(예를 들어 C_{1-6} 플루오로알킬), -티오 C_{1-6} 알킬(예를 들어 -티오메틸), -SO₂ C_{1-6} 알킬(예를 들어 SO₂Me), C_{1-6} 알콕시-(예를 들어 OMe), C_{3-12} 사이클로알킬, -SO₂ C_{3-12} 사이클로알킬, C_{2-6} 알케닐옥시-, C_{2-6} 알키닐옥시-, -C(O)- C_{1-6} 알킬(예를 들어 COMe), C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬-, 니트로, 할로젠(예를 들어 플루오로, 클로로 및 브로모), 시아노, 하이드록실, 옥소, -C(O)OH, -C(O)OC C_{1-6} 알킬(예를 들어 -C(O)OMe), -NH₂, -NHC C_{1-6} 알킬(예를 들어 -NHMe), -N(C_{1-6} 알킬)₂(예를 들어 -NMe₂), -C(O)N(C_{1-6} 알킬)₂, -C(O)NH₂ 및 -C(O)NH(C_{1-6} 알킬)로부터 선택된 하나 또는 그 이상(예를 들어 1, 2 또는 3, 적합하게는 1 또는 2)의 치환기로 선택 치환될 수 있다. 더욱 일반적으로는 치환물들은 C_{1-12} 알킬(예를 들어 Me), C_{1-6} 플루오로알킬(예를 들어 CF₃), C_{1-6} 알콕시(예를 들어 OMe), 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br) 및 하이드록시로부터 선택될 것이다.
- <266> 또는 그에 관한 모든 호변체 및 입체 이성질체를 포함하는 약학적으로 수용할 수 있는 염, 다형체 또는 용매 화합물.
- <267> 치환된 아릴기의 예는 플루오로페닐-(예를 들어 4-플루오로-페닐- 또는 3-플루오로-페닐-), 펜타플루오로-페닐-, 4-하이드록시페닐-, 3-니트로-페닐-, 4-(트리플루오로메틸)-페닐- 및 4-아닐리닐-기를 포함한다. 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴기의 예는 메틸피라닐-을 포함한다.
- <268> 치환된 바이사이클릭 헤테로아릴기의 예는 크로멘-4-온, 크로멘-2-온 및 메틸벤조티오페닐을 포함한다.
- <269> R^1 이 - C_{1-6} 알킬-아릴을 나타낼 때 아릴은 적합하게 선택 치환된 페닐이다. R^1 이 - C_{1-6} 알킬-아릴을 나타낼 때 알킬은 적합하게 -CH₂이다. 더욱 적합하게는, R^1 이 -CH₂-페닐을 나타내고, 여기서 페닐은 하나 또는 그 이상 예를 들어 하나 또는 두 개의 치환물로 선택 치환된다. 적합한 아릴의 선택 치환물은 F, Cl, Br, 메틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된다. 예는 4-플루오로-벤질, 3-메톡시-벤질, 벤질, 3,4-디플루오로-벤질, 2-에톡시-벤질, 2-트리플루오로메톡시-벤질, 2-플루오로-벤질, 2-클로로-벤질, 3-트리플루오로메틸-벤질, 2,4-디플루오로-벤질, 3-플루오로-벤질 및 2-메틸-벤질을 포함한다.
- <270> R^1 이 - C_{1-6} 알킬-헤테로아릴을 나타낼 때, 헤테로아릴은 적합하게는 모노사이클릭이다. R^1 이 - C_{1-6} 알킬-헤테로아릴을 나타낼 때, 알킬은 적합하게는 -CH₂이다. 헤테로아릴은 적합하게는 N, S 및 O로부터 선택되는 하나의 원자를 포함하는 선택 치환된 5 또는 6개의 결합된 링이고, 선택적으로 치환된다. 가장 적합하게는, 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 메틸로 치환된다.
- <271> 가장 적합하게는, R^1 은 - C_{1-12} 알킬, - C_{1-12} 알킬-아릴 또는 - C_{1-12} 알킬-헤테로아릴, 특히 - C_{1-6} 알킬-아릴 또는 - C_{1-6} 알킬-헤테로아릴을 나타내고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴 중 어느 하나는 선택 치환된다.
- <272> R^2 가 - C_{1-4} 알킬-NH₂를 나타낼 때, R^2 는 적합하게는 아미노-메틸-, 1-아미노-에틸-, 2-아미노-에틸 또는 3-아미노프로필을 나타낸다.
- <273> 가장 적합하게는 R^2 는 아미노-메틸-, 1-아미노-에틸-, 2-아미노-에틸-, 3-아미노-프로필- 또는 아제티딘-3-일,

특히 아미노-메틸-을 나타낸다.

<274> R^3 가 C_{1-4} 알킬을 나타낼 때, R^3 는 적합하게는 메틸을 나타낸다.

<275> R^3 가 알콕시를 나타낼 때, R^3 는 적합하게는 메톡시를 나타낸다.

<276> 가장 적합하게는 R^3 는 할로젠 또는 메틸을, 특히 할로젠을 나타낸다. 더욱 적합하게는 R^3 는 Cl 또는 F를 나타낸다.

<277> 가장 적합하게는 R^3 는 Cl을 나타낸다.

<278> R^4 가 C_{1-4} 알킬을 나타낼 때, R^4 는 적합하게는 메틸을 나타낸다.

<279> R^4 가 알콕시를 나타낼 때, R^4 는 적합하게는 메톡시를 나타낸다.

<280> 가장 적합하게는 R^4 는 할로젠, 메틸 또는 메톡시를, 특히 할로젠을 나타낸다. 더욱 적합하게는 R^4 는 Cl 또는 F를 나타낸다. 가장 적합하게는 R^4 는 Cl을 나타낸다.

<281> R^5 가 C_{1-4} 알킬을 나타낼 때, R^5 는 적합하게는 메틸을 나타낸다.

<282> R^5 가 알콕시를 나타낼 때, R^5 는 적합하게는 메톡시를 나타낸다.

<283> R^5 가 할을 나타낼 때, R^5 는 적합하게는 Cl 또는 F를 나타낸다. 더욱 적합하게는 R^5 는 Cl을 나타낸다. 가장 적합하게는 R^5 는 H를 나타낸다.

<284> 더 적합한 구체예

<285> 본 발명(이하 "화학식 I b 화합물"이라 함)의 다른 측면에서, 적합한 화합물은 화학식(I)의 화합물이다. 여기서:

<286> R^1 은 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택된 그룹을 나타낸다:

<287> C_{1-12} 알킬; $-C_{1-6}$ 알킬 OC_{1-6} 알킬; C_{2-12} 알케닐; C_{2-12} 알키닐; C_{1-12} 알킬아미노; 아릴;

<288> -아릴-아릴; $-C_{1-6}$ 알킬아릴; $-C_{1-6}$ 알킬아릴-아릴; $-C_{1-6}$ 알킬아릴-헤테로아릴;

<289> $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴-아릴; $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴-헤테로아릴;

<290> $-C_{1-6}$ 알킬(아릴)₂; $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로아릴)₂; $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로아릴)(아릴);

<291> $-C_{1-6}$ 알킬O아릴; $-C_{1-6}$ 알킬NR⁹아릴; $-C_{2-6}$ 알케닐아릴; $-C_{2-6}$ 알키닐아릴;

<292> 헤테로아릴; $-C_{1-6}$ 알킬헤테로아릴; $-C_{1-6}$ 알킬(헤테로아릴)₂;

<293> $-C_{1-6}$ 알킬O헤테로아릴; $-C_{1-6}$ 알킬NR⁹헤테로아릴; $-C_{2-6}$ 알케닐헤테로아릴;

<294> $-C_{2-6}$ 알키닐헤테로아릴; $-C_{3-12}$ 카보사이클; $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-12} 카보사이클;

<295> $-C_{1-6}$ 알킬 OC_{3-12} 카보사이클; $-C_{1-6}$ 알킬NR⁹ C_{3-12} 카보사이클;

<296> $-C_{2-6}$ 알케닐 C_{3-12} 카보사이클; $-C_{2-6}$ 알키닐 C_{3-12} 카보사이클; $-C_{3-12}$ 헤테로사이클;

<297> $-C_{1-6}$ 알킬 C_{3-12} 헤테로사이클; $-C_{2-6}$ 알케닐 C_{3-12} 헤테로사이클; 및

<298> $-C_{2-6}$ 알키닐 C_{3-12} 헤테로사이클;

- <299> 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 중 일부는 하나 또는 그 이상의 할로젠
- <300> 및/또는 하이드록실기로 선택 치환될 수 있고;
- <301> R^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^{10}R^{11}$ 및 R^{12} 로 선택적 N 치환된 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬이민으로
- <302> 이루어지는 목록으로부터 선택된 그룹을 나타내고, R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는
- <303> 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내고;
- <304> R^3 은 Cl을 나타내고;
- <305> R^4 는 Cl을 나타내고; 그리고
- <306> R^5 는 H를 나타내고;
- <307> 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 및 헤테로사이클기의 일부는 하기 물질들로 이루어진 목록으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상(예를 들어 1, 2 또는 3, 특히 하나 또는 두 개)의 그룹으로 선택 치환될 수 있다:
- <308> (i) C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐(예를 들어 C_{1-6} 알킬);
- <309> (ii) C_{1-6} 할로알킬(예를 들어 $-CF_3$ 와 같은 C_{1-6} 플루오로알킬);
- <310> (iii) 할로젠(예를 들어 플루오로, 클로로 및 브로모);
- <311> (iv) 옥소;
- <312> (v) $-S-C_{1-6}$ 알킬(예를 들어 메틸티오), $-S(O)-C_{1-6}$ 알킬 및 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;
- <313> (vi) 시아노;
- <314> (vii) 니트로;
- <315> (viii) 아미노(예를 들어 $-NH_2$);
- <316> (ix) $-OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐 또는
- <317> C_{1-6} 할로알킬(예를 들어 수소 또는 C_{1-6} 알킬(예를 들어 Me));
- <318> (x ii) $-C(O)OR^{13}$; 여기서 R^{13} 은 위에서 정의한 것과 같다;
- <319> (x iii) $-S(O)_2-C_{3-12}$ 사이클로알킬;
- <320> (x iv) $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬;
- <321> (x v) $-S(O)_2$ -아미노;
- <322> (x vi) $-C(O)$ -아미노;
- <323> (x vii) C_{1-6} 알카노일(예를 들어 COMe); 및
- <324> (x viii) C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알카노일
- <325> 또는 그에 관한 모든 호변체 및 입체 이성질체를 포함하는 약학적으로 수용할 수 있는 염, 다형체 또는 용매 화합물.
- <326> 아릴 및 헤테로아릴이 치환될 때, 더 적합한 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 플루오로알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 하이드록실 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- <327> 카보사이클 및 헤테로사이클이 치환될 때, 더 적합한 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 플루오로알킬, 할로젠, 니트로, 아

미노, 하이드록실, C₁₋₆알콕시 및 옥소로부터 선택된다. 하나의 구체예에서, 카보사이클 및 헤테로사이클은 치환되지 않는다. 다른 구체예에서, 카보사이클 및 헤테로사이클은 하나 또는 그 이상의 메틸기로 치환된다.

<328> 적합하게는 R¹은 C₁₋₁₂알킬, C₁₋₁₂알킬OC₁₋₁₂알킬, C₂₋₁₂알케닐 또는 C₂₋₁₂알키닐, 하나 또는 그 이상의 할로젠(예를 들어 플루오린)기 또는 하이드록실기로 선택 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 중 일부; -C₁₋₁₂알킬아미노, 아릴, -아릴-아릴, -C₁₋₆알킬아릴, -C₁₋₆알킬아릴-아릴, -C₁₋₆알킬아릴-헤테로아릴, -C₁₋₆알킬헤테로아릴-아릴, -C₁₋₆알킬헤테로아릴-헤테로아릴, -C₁₋₆알킬(아릴)₂, -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)₂, -C₁₋₆알킬(헤테로아릴)(아릴), -C₁₋₆알킬O아릴, -C₁₋₆알킬NR⁹아릴, -C₂₋₆알케닐아릴, -C₂₋₆알키닐아릴, 헤테로아릴, -C₂₋₆알킬헤테로아릴, -C₂₋₆알킬(헤테로아릴)₂, -C₁₋₆알킬O헤테로아릴, -C₁₋₆알킬NR⁹헤테로아릴, -C₂₋₆알케닐헤테로아릴, -C₂₋₆알키닐NR⁹C₃₋₁₂카보사이클, -C₂₋₆알케닐C₃₋₁₂카보사이클, -C₂₋₆알키닐C₃₋₁₂카보사이클, -C₃₋₁₂헤테로사이클, -C₂₋₆알킬C₃₋₁₂헤테로사이클, -C₂₋₆알케닐C₃₋₁₂헤테로사이클 및 -C₂₋₆알키닐C₃₋₁₂헤테로사이클; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 및 헤테로사이클기 중 일부는 선택 치환된다.

<329> 가장 적합하게는 R¹은 하나 또는 그 이상의 할로젠기 또는 하이드록실기로 선택 치환된 C₁₋₁₂알킬, -C₁₋₆알킬(하이드록시로 선택 치환된)OC₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬아미노, 아릴, -C₁₋₆알킬아릴, -C₁₋₆알킬아릴-아릴, -C₁₋₆알킬(아릴)₂, -C₁₋₆알킬O아릴, -C₁₋₆알킬NR⁹아릴, -C₁₋₆알킬NR⁹헤테로아릴, -헤테로아릴, -C₁₋₆알킬헤테로아릴, -C₃₋₁₂카보사이클, -C₁₋₆알킬C₃₋₁₂카보사이클, -C₁₋₆알킬OC₃₋₁₂카보사이클, -C₁₋₆알킬NR⁹C₃₋₁₂카보사이클, C₃₋₁₂헤테로사이클 및 -C₁₋₆알킬C₃₋₁₂헤테로사이클; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 및 헤테로사이클기 중 일부는 선택 치환된다.

<330> 바람직하게는 R¹은 하이드록시로 선택 치환된 C₁₋₁₂알킬; -C₁₋₆알킬아릴(예를 들어 C₁₋₂알킬아릴); -C₁₋₆알킬헤테로아릴(예를 들어 C₁₋₂알킬헤테로아릴); -C₁₋₆알킬카보사이클(예를 들어 C₁₋₂알킬카보사이클), -C₁₋₁₂알킬아미노, -C₁₋₆알킬(아릴)₂(예를 들어 C₁₋₃알킬(아릴)₂, -C₁₋₆알킬NR⁹헤테로아릴, -C₁₋₆알킬NR⁹C₃₋₁₂카보사이클 및 -C₁₋₆알킬헤테로사이클(예를 들어 C₁₋₂알킬헤테로사이클)로부터 선택된 그룹을 나타낸다. 더욱 바람직하게는 아릴은 선택 치환된 페닐을 나타내고; 헤테로아릴은 선택 치환된 피리디닐, 퓨라닐, 피라졸일, 피라지닐, 인돌일 또는 이미다졸일을 나타내며; 카보사이클은 사이클로알케닐 특히 사이클로헥세닐 또는 사이클로알킬 특히 사이클로헥실을 나타내고; 그리고 헤테로사이클은 테트라하이드로퓨란 또는 모폴리닐을 나타낸다. 아릴 및 헤테로아릴에 대하여 바람직한 치환물은 니트로, 하이드록실, C₁₋₆알킬(예를 들어 메틸), 할로(예를 들어 Br, Cl, F), 니트로, C₁₋₆할로알킬(예를 들어 트리플루오로메틸), C₁₋₆할로알콕시(예를 들어 트리플루오로메톡시) 및 C₁₋₆알콕시(예를 들어 메톡시)로부터 선택된 하나 또는 두 개의 그룹이다. 또한 더욱 바람직하게는 R¹은 하이드록시; -C₁₋₆알킬아릴(예를 들어 C₁₋₂알킬아릴); 및 -C₁₋₆알킬헤테로아릴(예를 들어 C₁₋₂알킬헤테로아릴)로 선택 치환되는 C₁₋₁₂알킬로부터 선택되는 그룹을 나타내고, 특히 여기서 아릴은 C₁₋₆알킬(예를 들어 메틸), 할로(예를 들어 Br, Cl, F), 니트로, C₁₋₆할로알킬(예를 들어 트리플루오로메틸) 및 C₁₋₆알콕시(예를 들어 메톡시)로부터 선택되는 치환물(예를 들어 하나 또는 두 개의 치환물)로 선택 치환되는 페닐을 나타내며, 헤테로아릴은 C₁₋₆알킬(예를 들어 메틸) 또는 할로(예를 들어 Br, Cl, F)로부터 선택되는 치환물(예를 들어 하나 또는 두 개의 치환물)로 선택 치환되는 피리디닐, 퓨라닐, 피라졸일, 피라지닐, 인돌일 또는 이미다졸일을 나타낸다.

<331> 적합하게는 R⁹은 수소, 메틸 또는 에틸, 더욱 적합하게는 수소 또는 메틸, 가장 적합하게는 수소를 나타낸다.

<332> 적합하게는 R¹⁰은 수소, 메틸 또는 에틸, 더욱 적합하게는 수소 또는 메틸, 가장 적합하게는 수소를 나타낸다.

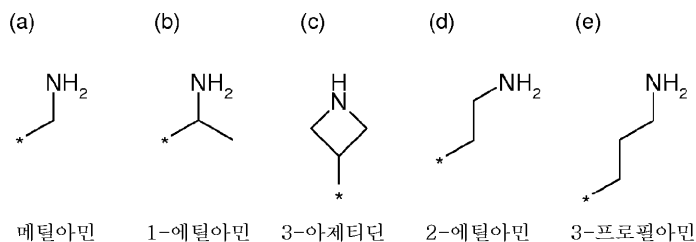
<333> 적합하게는 R¹¹은 수소, 메틸 또는 에틸, 더욱 적합하게는 수소 또는 메틸, 가장 적합하게는 수소를 나타낸다.

<334> 적합하게는 R¹²은 수소, 메틸 또는 에틸, 더욱 적합하게는 수소 또는 메틸, 가장 적합하게는 수소를 나타낸다.

<335> 본 발명의 하나의 구체예에서 R^2 는 C_{1-6} 알킬 $NR^{10}R^{11}$ 을 나타낸다. 특정예는 메틸아민, 에틸아민(예를 들어 1-에틸아민 및 2-에틸아민) 및 프로필아민(예를 들어 2-(1-메틸)-에틸아민 및 3-프로필아민, 특히 3-프로필아민)을 포함한다. R^2 가 C_{1-6} 알킬 $NR^{10}R^{11}$ 을 나타낼 때, 적합하게는 R^2 는 메틸아민, 에틸아민 또는 프로필아민이다. 중요한 R^2 기 중 하나는 메틸아민이다. 중요한 다른 R^2 기는 3-프로필아민이다.

<336> 본 발명의 다른 구체예에서 R^2 는 R^{11} 로 선택적으로 N 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬이민, 특히 아제티딘(예를 들어 1-아제티딘, 2-아제티딘 또는 3-아제티딘, 특히 3-아제티딘)을 나타낸다.

<337> 가장 적합하게는, R^2 는 다음 물질들로부터 선택되는 그룹을 나타낸다:



<338>

<339> 특히 가장 중요한 R^2 기는 메틸아민이다.

<340> 특히 중요한 기들은 실시예에 기술된 물질들이다.

<341> 본 발명에 따른 화합물의 특별한 이점들

<342> 본 발명의 화합물들은 포유류 특히 인간에서의 혈액 뇌관문을 통과하는 향상된 능력을 가질 수 있으므로, 신경 장애 및/또는 CNS 질환의 치료에 특히 적합하게 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들의 혈액 뇌관문을 통과하는 능력은 생물학적 실시예 7에서 설명한다.

<343> 또한, 본 발명의 화합물들은 DP IV에 대하여 매우 특이성을 가질 수 있다. 즉, DP IV 유사 효소에 대한 효과가 적거나 효과가 없을 수가 있다. 기존의 DP IV 저해제에 비유되는 DP9를 예로 들 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들의 높은 특이성은 생물학적 실시예 1에서 설명한다.

<344> 본 발명의 화합물들은 기존의 DP IV 저해제보다 적은 세포독성을 가질 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들의 낮은 세포독성은 생물학적 실시예 2에서 설명한다.

<345> 본 발명의 화합물들은 Caco-2 모노레이어를 잘 통과한다. 본 발명에 따른 화합물들이 Caco-2 모노레이어를 통과하는 통과능력은 생물학적 실시예 3에서 설명한다.

<346> 본 발명의 화합물들은 불안의 치료에 적합할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들의 불안 치료 적합성은 생물학적 실시예 4에서 설명한다.

<347> 본 발명의 화합물들은 사교적 행동의 향상 및 정신분열증의 치료에 적합하게 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들의 사교적 행동 향상 및 정신분열증의 치료에 대한 적합성은 생물학적 실시예 5에서 보여주는 바와 같이 4개의 충돌 실험에서 설명할 수 있다.

<348> 본 발명의 화합물들은 생체 내에서 높은 생체 이용능력을 갖는다. 본 발명에 따른 화합물들의 생체 이용능력은 생물학적 실시예 6에서 설명한다.

<349> 약학적 조성물

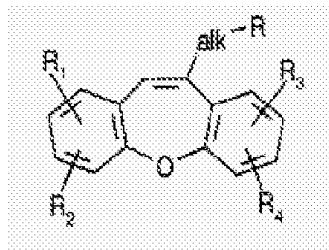
<350> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 조성물, 바람직하게는 약학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 예를 들어 신경진화제, 신경보호제, 항파킨슨 제제, 아밀로이드 단백질 침착 저해제, 베타 아밀로이드 합성 저해제, 항울제, 불안완화제, 항정신병제제 및 항 다발성 경화증 제제로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 작용제와 선택적으로 조합된 적어도 하나의 DP IV 저해제를 포함한다.

<351> 가장 바람직하게는, 상기 DP IV 저해제는 본 발명의 화학식 (I)의 화합물이다.

- <352> 더욱 특별하게는, 상기 다른 작용제는 PEP-저해제, LICI, 플루타미닐 시클라아제(QC)의 저해제, 다른 DP IV 또는 DP IV 유사 효소의 저해제들; 아세틸콜린에스테라제(AChE) 저해제, PIMT 향상제, 베타 세크레타아제의 저해제, 감마 세크레타아제의 저해제, 신경 엔도펩티다아제의 저해제, 포스포디에스테라아제-4(PDE-4)의 저해제, TNF 알파 저해제, 무스카린성 M1 수용체 길항제, 면역조절제, 면역억제제 또는 안테그린(나탈리주마브), 뉴레란(팜프리딘-SR), 캠펜스(알렌투주마브), IR 208, NBI 5788/MSP 771(티플리모티드), 파클리탁셀, 애너지스.MS(AG 284), SH636, 디페린(CD 271, 아다팔렌), BAY 361677(인터류킨-4), 매트릭스-메탈로프로테이나제-저해제(예를 들어 BB 76163), 인터페론-타우(트로포블라스틴) 및 SAIK-MS를 포함하는 그룹으로부터 선택된 작용제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <353> 특히 퇴행성신경 질환의 치료를 위해서, 다른 제제는 글루타미닐 시클라아제(QC) 저해제, 프롤릴 엔도펩티다아제(PEP) 저해제, LiCl, 디펩티딜 아미노펩티다아제의 저해제, DP IV 또는 DP IV 유사 효소의 다른 저해제들, ACE 저해제, PIMT 향상제, 베타 세크레타아제의 저해제, 감마 세크레타아제의 저해제, 신경 엔도펩티다아제의 저해제, PDE-4의 저해제, TNF알파 저해제, 아밀로이드 단백질 또는 아밀로이드 펩티드 침착 저해제, 시그마-1 수용체 저해제 및 히스타민 H3 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- <354> 더욱이, 다른 작용제는 예를 들면, 다음 물질들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항불안제 또는 항울제일 수 있다
- <355> (a) 벤조디아제핀, 예를 들어 알프라졸람, 클로디아제폭사이드, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루디아제팜, 로플라제페이트, 로라제팜, 메타쿠알론, 옥사제팜, 파라제팜, 트란센,
- <356> (b) 선택적인 세로토닌 재섭취 저해제(SSRI's), 예를 들어 시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 에스시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴,
- <357> (c) 트리스아일릭 항울제, 예를 들어 아미트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 이미프라민
- <358> (d) 모노아민 옥시다아제(MAO) 저해제,
- <359> (e) 아자피론, 예를 들어 부스피론, 탄돔시론,
- <360> (f) 세로토닌-노레피네프린 재섭취 저해제(SNRI's), 예를 들어 벤라팍신, 둘록세틴,
- <361> (g) 미르타자핀,
- <362> (h) 노레피네프린 재섭취 저해제(NRI's), 예를 들어 레복세틴,
- <363> (i) 부프로피온,
- <364> (j) 네파조돈,
- <365> (k) 베타-블로커
- <366> (l) NPY-수용체 리간드: NPY 작용제 또는 길항제
- <367> 다른 구체예에서, 다른 작용제는 예를 들면, 다음 물질들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항 다발성 경색증 제제일 수 있다.
- <368> a) 디하이드로오로테이트 디하이드로제나아제 저해제, 예를 들어 SC-12267, 테리플루노마이드, MNA-75, HMR-1279 (syn. to HMR-1715, MNA-279),
- <369> b) 자가면역 억제제, 예를 들어 라퀴니모드,
- <370> c) 파클리탁셀,
- <371> d) 항체, 예를 들어 AGT-1, 항-그라눌로사이트-매크로파지 코로나-자극 인자(GM-CSF) 모노클로날 항체, 노고 수용체 조절자, ABT-874, 알렌투주마브(CAMPATH), 항-OX40 항체, CNTO-1275, DN-1921, 나탈리주마브(syn. to AN-100226, 안테그린, VLA-4 Mab), 다클리주마브(syn. to Zenepax, Ro-34-7375, SMART 항-Tac), J-695, 프릴릭시마브(syn. to Centaram CEN 000029, cM-T412), MRA, Dantes, 항-IL-12-항체,
- <372> e) 펩티드 핵산(PNA) 조제, 예를 들어 레티쿨로오스,
- <373> f) 인터페론 알파, 예를 들어 알파페론, 휴먼 알파 인터페론(syn. to Omniferon, Alpha Leukoferon),

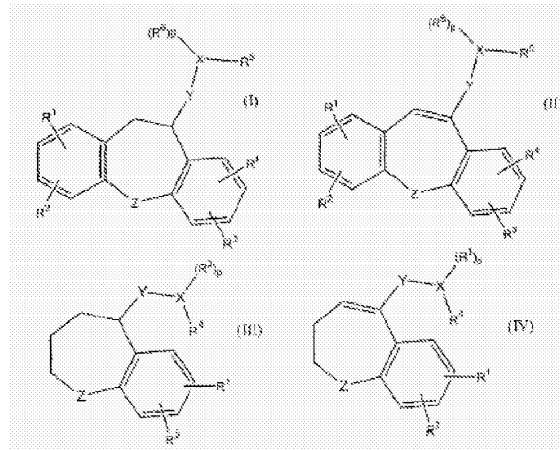
- <374> g) 인터페론 베타, 예를 들어 프론, 아보넥스와 같은 인터페론 베타-1a, 베트론 (Rebif), 인터페론 베타 유사물질, 인터페론 베타-트랜스페린 퓨전 단백질, 베타세론과 같은 재조합 인터페론 베타-1b,
- <375> h) 인터페론 타우,
- <376> i) 펩티드, 예를 들어 AT-008, AnergiX.MS, 이뮤노카인(알파-이뮤노카인-MMS03), ZD-7349와 같은 사이클릭 펩티드,
- <377> j) 테라퓨틱 효소, 예를 들어 용해성 CD8(sCD8),
- <378> k) 다발성 경색증-특이성 자기 항원-인코딩 플라스미드 및 사이토카인-인코딩 플라스마, 예를 들어 BHT-3009;
- <379> l) TNF-알파의 저해제, 예를 들어 BLX-1002, 탈리도마이드, SH-636,
- <380> m) TNF 길항제, 예를 들어 솔리마스탯, 레노셉트(syn. to R0-45-2081, 테네푸스), 오너셉트(sTNFR1), CC-1069,
- <381> n) TNF 알파, 예를 들어 에타너셉트(syn. to Enbrel, TNR-001)
- <382> o) CD28 길항제, 예를 들어 아바타셉트,
- <383> p) Lck 티로신 키나아제 저해제,
- <384> q) 카텝신 K 저해제,
- <385> r) 뉴런-타게팅 막수송 단백질 타우린 및 식물에서 추출한 칼페인 저해제 류펩틴의 유사물질, 예를 들어 뉴로더,
- <386> s) 케모카인 수용체-1(CCR-1) 길항제, 예를 들어 BX-471,
- <387> t) CCR2 길항제,
- <388> u) AMPA 수용체 길항제, 예를 들어 ER-167288-01 및 ER-099487, E-2007, 탈람파넬,
- <389> v) 포타슘 채널 블로커, 예를 들어 팜프리딘,
- <390> w) VLA-4/VCAM 상호작용의 토실-프롤린-페닐알라닌 소분자 길항제, 예를 들어 TBC-3342,
- <391> x) 세포 흡착 분자 저해제, 예를 들어 TBC-772,
- <392> y) 역배열 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 EN-101,
- <393> z) 비만세포 수용체에 결합한 자유 면역글로불린 경쇄(igLC)의 길항제, 예를 들어 F-991,
- <394> aa) 자가사멸(apoptosis) 유도 항원, 예를 들어 아포젠 MS,
- <395> bb) 알파-2 아드레노셉터 작용제, 예를 들어 티자니딘((syn. to Zanaflex, Ternelin, Sirdalvo, Sirdalud, Mionidine),
- <396> cc) L-티로신, L-리신, L-클루탐산 및 L-알라닌의 공중합체, 예를 들어 글라티라머 아세테이트((syn. Copaxone, COP-1, copolymer-1),
- <397> dd) 토포아이소머라제 II 조절제, 예를 들어 미톡산트론 하이드로클로라이드,
- <398> ee) 아데노신 디아미니아제 저해제, 예를 들어 클라드리빈((syn. to Leustatin, Mylinax, RWJ-26251),
- <399> ff) 인터류킨-10, 예를 들어 일로데카킨((syn. to Tenovil, Sch-52000, CSIF),
- <400> gg) 인터류킨-12 길항제, 예를 들어 리소필린((syn. to CT-1501R, LSF, 리소필린),
- <401> hh) 에탄아미늄, 예를 들어 SRI-62-834((syn. to CRC-8605, NSC-614383),
- <402> ii) 면역조절제, 예를 들어 SAIK-MS, PNU-156804, 알파-페토프로테인 펩티드(AFP), IPDS,
- <403> jj) 레티노이드 수용체 작용제, 예를 들어 아다팔렌((syn. to Differin, CD-271),
- <404> kk) TGF-베타, 예를 들어 GDF-1(성장 및 분화 인자),
- <405> ll) TGF-베타-2, 예를 들어 베타카인,

- <406> mm) MMP 저해제, 예를 들어 글리코메드,
- <407> nn) 포스포디에스테라제 4(PDE4) 저해제, 예를 들어 RPR-122818,
- <408> oo) 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 저해제, 예를 들어 9-(3-피리딜메틸)-9-디아자구아닌, 펠테신((syn. to BCX-34, TO-200),
- <409> pp) 알파-4.베타-1 인테그린 길항제, 예를 들어 ISIS-104278,
- <410> qq) 역배열 알파4 인테그린(CD49d), 예를 들어 ISIS-17044, ISIS-27104,
- <411> rr) 사이토카인-유도 작용제, 예를 들어 뉴클레오사이드, ICN-17261,
- <412> ss) 사이토카인 저해제,
- <413> tt) 열 충격 단백질 백신, 예를 들어 HSPPC-96,
- <414> uu) 뉴레굴린 성장 인자, 예를 들어 GGF-2((syn. to 뉴레굴린, 글리알 성장 인자 2),
- <415> vv) 카텝신 S-저해제,
- <416> ww) 브로피리민 유사물질, 예를 들어 PNU-56169, PNU-63693,
- <417> xx) 단백질 분해 화학유인물질 단백질-1 저해제, 예를 들어 MCP-1 저해제, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386과 같은 벤즈이미다졸.
- <418> 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 조성물, 바람직하게는 약학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 상기 그룹들로부터 선택된 적어도 하나의 항다발성 경화증 제제와 선택적으로 조합하는 화학식 1의 적어도 하나의 화합물로 이루어진다.
- <419> 적합한 PIMT 향상제의 예는 WO 98/15647 및 WO 03/068305에 각각 개시된 10-아미노알리파틸-디벤즈[b, f] 옥세핀이다. 본 발명에 따른 다른 유용한 물질은 WO 2004/039773에 개시된 PIMT 활성을 가진 조절제이다.
- <420> 적합한 PIMT 향상제의 예는 하기 일반식의 10-아미노알리파틸-이벤즈[b, f]옥세핀이다:



- <421>
- <422> WO 98/15647 및 WO 03/057204에 개시된 바와 같이, 여기서 alk는 2가 지방성 라디칼이고, R은 치환되지 않거나, 1가의 지방성 및/또는 방향 지방족 라디칼로 단일 또는 이중 치환되거나, 2가의 지방성 라디칼로 이중 치환된 아미노기이고, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 다른 성분과 독립적이고, 각각 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 또는 트리플루오로메틸이다.
- <423> WO 98/15647은 특히 세포 내에 자가사멸 과정을 향상시키거나 예방하기 위해 PIMT의 활성을 조절하기 위한 방법으로서의 사용을 위한 상기 화합물들을 개시하고 있다.
- <424> WO 03/057204는 PIMT 활성을 통해 활동할 수 있는 포유류에서의 자가면역 반응을 예방하거나 완화하기 위한 방법으로서의 사용을 위한 상기 화합물들을 개시하고 있다.

<425> PIMT 활성의 다른 조절제들은 일반식 I 내지 IV의 화합물들이다:



<426>

<427> 여기서 치환물 R^1 내지 R^5 , $(R^3)_p$, X, Y 및 Z의 정의는 WO 2004/039773에 개시되어 있다.

<428> WO 2004/039773은 PIMT의 활성 및/또는 글리세르알데히드-3-포스페이트 디하이드로제나아제를 통해 활동할 수 있는 당뇨병, 자가면역 질환 및 퇴행성 신경질환을 예방하거나 완화하기 위한 방법으로서의 사용을 위한 상기 화합물들을 개시하고 있다.

<429> WO 98/15647, WO 03/057204 및 WO 2004/039773은 본 명세서에서 그대로 구체화되고, 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 있어서 본 명세서 내에 기술된 화합물들의 합성 및 사용에 대하여 상기 문헌들은 부분적으로 개시하고 있다.

<430> 베타 세크레타아제의 저해제들 및 상기 저해제들을 포함하는 조성물들은 하기 문헌에 개시되어 있다. 예를 들면 WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7,109,217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6,562,783, WO02/098849, WO02/096897.

<431> 본 발명의 목적을 위한 베타 세크레타아제 저해제의 적합한 예는 WY-25105(Wyeth); 포시펜, (+)-펜세린(트리파인스 / NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273, LY-2070102(엘리 릴리 & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530(엘란/파이저); KMI-370, KMI-358, kmi-008(교토 대학교); OM-99-2, OM-003(Athenagen Inc.); AZ-12304146(아스트라제네카 / 아스텍스); GW-840736X(글랜스쿠스미스클 라인 plc.) 및 DNP-004089(드 노보 제약)이다.

<432> 감마 세크레타아제의 저해제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물은 예를 들어 WO2005/008250, WO2006/004880, US 7,122,675, US 7,030,239, US 6,992,081, US 6,982,264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6,756,511, US 6,683,091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7,109,217, US 7,101,895, US 7,049,296, US 7,034,182, US 6,984,626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6,890,956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6,713,276, US 6,686,449, WO03/091278, US 6,649,196, US 6,448,229, WO01/77144, WO01/66564에 개시되어 있다.

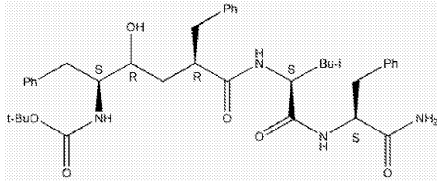
<433> 본 발명의 목적을 위한 적합한 감마 세크레타아제 저해제는 GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B(Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646(머크 & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124(엘리 릴리 & Co.); BMS-299897, BMS-433796(브리스틀-마이어스 스쿼바); E-2012(Eisai Co. Ltd); EHT-0206, EHT-206(엑소히트 셰러퓨틱스 SA); 및 NGX-555(토리파인스 셰러퓨틱스 인코포레이션)이다.

<434> 베타 및/또는 감마 세크레타아제의 적합한 저해제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물은 GB 2 385 124, GB 2 389 113, US 2002-115616, WO 01/98293, WO 03/057165, WO 2004/052348 및 WO 2004/062652에 개시되어 있다. 이러한 참고문헌들은 본 명세서에서 그대로 구체화되고, 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 있어

서 본 명세서 내에 기술된 화합물들의 합성 및 사용에 대하여 상기 문헌들은 부분적으로 개시하고 있다.

<435>

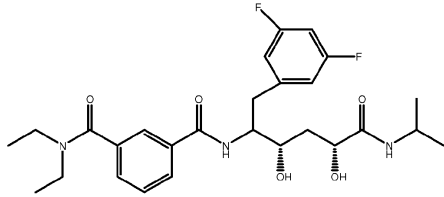
선택적 약효가 있고, 세포 침투성 감마 세크레타아제 저해제는 하기 식을 가지는 (5S)-(t-부톡시카보닐아미노)-6-페닐-(4R)하이드록시-(2R)벤질헥사노일)-L-류-L-페-아미드이다:



<436>

<437>

약효가 있는 베타 세크레타아제 저해제는 하기 식의 PNU-33312이다:



<438>

<439>

본 발명의 목적을 위한 적합한 베타 아밀로이드 합성 저해제는 예를 들어 비스노르말심세린(엑소닉스 인코포레이션); (R)-플루비프로펜(MCP-7869; 플루리잔) (미리어드 제네틱스); 니트로플루비프로펜(NicOx); BGC-20-0406 (산료사) 및 BGC-20-0466(BTG plc.)이다.

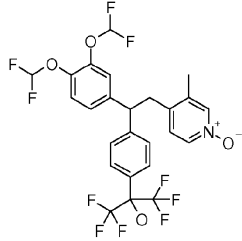
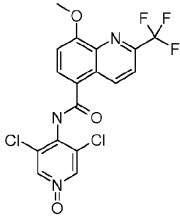
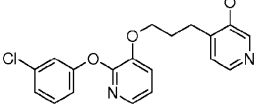
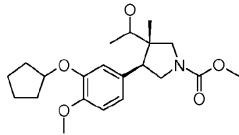
<440>

본 발명의 목적을 위한 적합한 아밀로이드 단백질 침착 저해제는 예를 들어 SP-233(사마리탄 제약); AZD-103(엘립시스 뉴로쎄리퓨틱스사); AAB-001(바피뉴주마브), AAB-002, ACC-001(엘란 코포레이션 plc.); 콜로스트리닌(리젠 쉐리퓨틱스 plc.); AdPEDI-(아밀로이드-베타1-6)11(박신 인코포레이션); MPI-127585, MPI-423948(마요 파운데이션); SP-08(조지타운 대학교); ACU-5A5(어큐멘 / 머크); 트랜스티레틴(뉴욕 주립대); PTI-777, DP-74, DP 68, Exebryl(프로테오 테크 인코포레이션); m266(엘리 릴리 & Co.); EGb-761(닥터 월마 쉬바베 GmbH); SPI-014(사토리 제약); ALS-633, ALS-499(오드벤스트 라이프 사이언스 인코포레이션); AGT-160(아마젠 테크 인코포레이션); TAK-070(다케다 제약); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 및 CHF-5105(쉬에시 제약 SpA)이다.

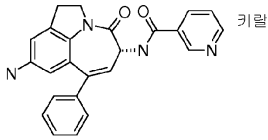
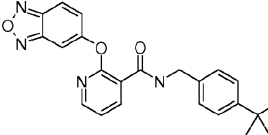
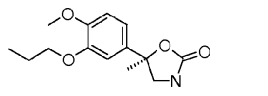
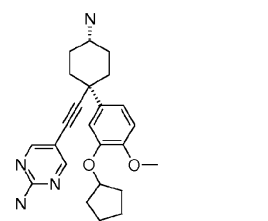
<441>

본 발명의 목적을 위한 적합한 PDE-4 저해제는 예를 들어 독소필린(Instituto Biologico Chemioterapica ABC SpA.); 인두딜라스트 안약, 티펠루카스트, 이부딜라스트(키오린 제약); 테오필린(엘란 코포레이션); 실로밀라스트(글락소스미스클라인 plc.); 아토피(배리어 쉐리퓨틱스사); 토피밀라스트, C1-1044, PD-189659, CP-220629, PDE 4d 저해제 BHN(파이저); 아로필린, LAS-37779(알미랄 제약); CC-10004(셀진 코포레이션); HT-0712, IPL-4088(인플라짐 제약); MEM-1414, MEM-1917(메모리 제약 코포레이션); 오글레밀라스트, GRC-4039(글렌마크 제약); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526(Elbion AG); EHT-0202(엑손히트 쉐리퓨틱스 SA.); ND-1251(Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4(4 AZA 바이오사이언스 NV.); AVE-8112(사노피-아벤티스); CR-3465(로타팜 SpA); GP-0203, NCS-613(센터 내셔널 리서치 사이언티픽); KF-19514(쿄와 하코 코교 Co. Ltd.); ONO-6126(오노 제약); OS-0217(다이니폰 제약); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301(IBFB 파마 GmbH); IC-485(ICOS Corp.); RBx-14016 및 RBx-11082(랜백시 연구소)이다.

<442> 적합한 PDE-4 저해제는 하기 표에서 보여주는 바와 같다:

회사	의약품 표준코드	구조
셀진 코포레이션	CC-002	
셀텍 그룹 plc/ 머크 프로스트	L-826141	정확한 구조는 N₁-O-를 보여 줄 것이다. 
셀텍 그룹 plc	Sch-351591(D-4396)	정확한 구조는 N₁-O-를 보여 줄 것이다. 
다이니폰 제약회사	OS-0217	
IBFB 파마 GmbH	IBFB-130011 IBFB-150077 IBFB-130020 IBFB-140301	
ICOS 코포레이션	IC-485	

<443>

회사	의약품 표준코드	구조
킹스 칼리지 런던	VMX-554, VMX-565	
메모리 제약회사	MEM-1414 MEM-1018 MEM-1091 MEM-1145	
파이저 인코포레이션	CI-1044	
파이저 인코포레이션	BHN	
쉐링 AG	ZK-117137	
스미스클라인 비캠 제약	SB-207499 및 그 유사물	

<444>

<445>

더욱 적합한 PDE-4 저해제는 몰리프람이다.

<446>

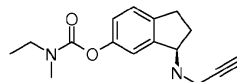
MAO 저해제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물들은 예를 들어 W002006/091988, W02005/007614, W02004/089351, W001/26656, W001/12176, W099/57120, W099/57119, W099/13878, W098/40102, W098/01157, W096/20946, W094/07890 및 W092/21333에서 개시하고 있다.

<447>

본 발명의 목적을 위한 적합한 MAO-저해제들은 예를 들어 리네졸리드(파마시아 코포레이션); RWJ-416457(RW 존슨 제약 연구소); 부디핀(알타나 AG); GPX-325(바이오리서치 아일랜드); 이소카복사지드; 페넬진; 트래닐시프로민; 인단타돌(사노피-신텔라보); CX-1370(부로우 월컴사); CX-157(크레니츠키 제약사); 테속시페가닌(HF 알즈네 이미텔포르슘 GmbH & Co. KG); 비페멜레인(미쓰비시-도쿄 제약사); RS-1636(산쿄사); 에수프론(바스프 AG); 레사길린(테바 제약 산업); 라도스티길(예루살렘의 헤브류대); 사피나마이드(파이저) 및 NW-1048(뉴런 제약 SpA)이다.

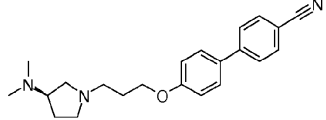
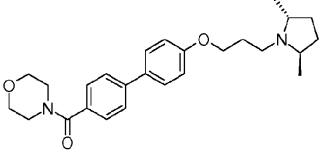
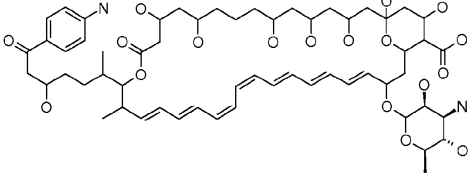
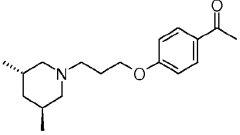
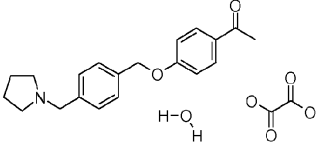
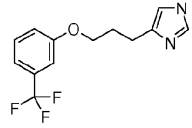
<448>

적합한 MAO-저해제는 하기 식의 라도스티길(ladostigil) 화합물이다.

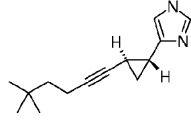
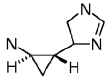
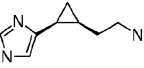
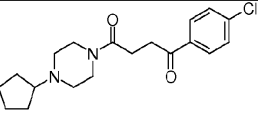
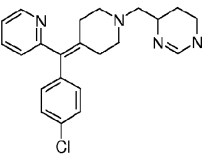
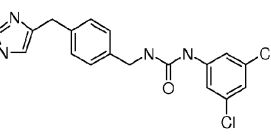


<449>

<450> 적합한 히스타민 H3 길항제는 하기 표에서 보여주는 바와 같다.

회사	의약품	구조
아보트 연구소	A-331440	
아보트 연구소	A-349821	
아벤티스 제약 AG	3874-H1	
베를린 자유 대학	UCL-2173	
바이오프 로젝트, 소시에 시 빌레 드 리서치		
바이오프 로젝트, 소시에 시 빌레 드 리서치	UCL-1470	

<451>

회사	의약품	구조
대웅제약	DWP-302	
글락소스미스클라인	GSK-189254A GSK-207040A	
글리아텍	시프탈리산트	
글리아텍	GT-2203	
호카이도 대학	1S,2S-2-(2-아미노에틸)-1-(1H-이미다졸-4-일)사이클로프로판	
존슨&존슨	JNJ-5207852	
노보 노르디스크 A/S	NCC-0038-0000-1049	
쉐링-플로우 연구소	NCC-0038-0000-1049	
쉐링-플로우 연구소	듀얼 H1/H3 길항제	

<452>

<453>

PEP 저해제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물들은 예를 들어 JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155, JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5,965,556, US 5,756,763, US 6,121,311, JP 63264454, JP 6400069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4,977,180, US 5,091,406, US 4,983,624, US 5,112,847, US 5,100,904, US 5,254,550, US 5,262,431, US 5,340,832, US 4,956,380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4,857,537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5,506,256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5,118,811, JP 05025125, WO 93/13065, JP 05201970, WO 94/12474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5073549, US 4999349, EP 0268281, US 4743616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4757083, US 4810721, US 5198458, US 4826870, EP 0201742, EP 0201741, US 4873342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4772587, EP 0372484, US 5028604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5407950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5221752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 및 PCT/EP2006/061428에 개시되어 있다.

<454>

본 발명의 목적을 위한 적합한 프롤릴 엔도펩티다아제 저해제는 예를 들어 Fmoc-알라-피르-CN, Z-페-프로-벤조티아졸(프로바이오텍), Z-321(제리아 제약사); ONO-1603(오노 제약); JTP-4819(일본 담배회사) 및 S-17092(세르비에)이다.

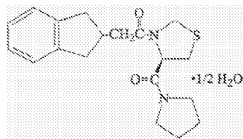
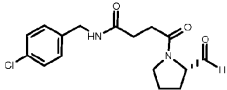
<455>

적합한 프롤릴 엔도펩티다아제(PEP)의 저해제는 예를 들어 프롤린의 화학 유도체 또는 터미널 프롤린을 포함하는 작은 펩티드이다. 벤질옥시카보닐-프롤릴-프롤리날은 효소의 특이성 변이 이상 저해제인 것으로 보여져왔다(Wilk, S. 및 Orloeski, M., J. 뉴로켄., 41, 69 (1983), Friedman, 외., 뉴로켄., 42, 237 (1984)). 카복시말단에서 프롤리날을 포함하는 N-벤질옥시카보닐(Z) 디펩티드의 변이뿐만 아니라 L-프롤린 또는 L-프롤릴피롤리딘의 N-터미널 치환물들(Attack, 외., 유럽 약학 저널., 205, 157-163(1991), JP 03 56, 460, EP 384,341)은 프롤릴 엔도펩티다아제 저해제(니시카타 외., 화학. 약학. Bull. 34(7), 2931-2936 (1986), Baker, A. 외., 바

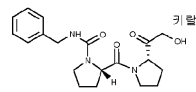
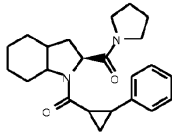
이오오가닉 & 메디시널 케미스트리. Letts., 1(11), 585-590 (1991))로 합성되었다. 코어 구조의 티오프롤린, 티아졸리딘 및 옥소피롤리딘 치환물들은 프롤릴 엔도펩티다아제를 저해하는 것으로 보고되고 있다(츠루 외, 생화학 저널, 94, 1179 (1988), 츠루 외, 생화학 저널, 104, 580-589 (1988), 사이토 외, J. Enz. Inhib. 5, 51-75 (1991), 우치다, I., 외. PCT Int. Appl. WO 90 12,005, JP 03 56,461, JP 03 56,462). 유사하게, 카복시 터미널 프롤린의 다양한 변이는 다양한 불소 첨가된 케톤 유도체를 포함하여 제조된다(헤닝, EP 4,912,127). 불소 첨가된 케톤 유도체의 일반적인 합성은 개시되어 있다(엔젤에스트로, M.R., 외, 테트라헤드론 레터 33(23), 3265-3268(1992)). 아실-프롤린 또는 아실펩티드-프롤린(Z-글리-프로-CH₂Cl)의 클로로메틸 케톤 유도체와 같은 다른 화합물들은 효소 활성 위치를 알킬화하여 효소를 저해하는 것으로 증명되고 있다(요시모토, T., 외, 생화학 16, 2942(1977)).

<456> EP-A-0 286 928은 프로릴 엔도펩티다아제 저해제로 유용한 2-아실피롤리딘 유도체를 개시한다.

<457> 본 발명에 따른 다른 적합한 프롤릴 엔도펩티다아제 유도체는 예를 들어 Fmoc-알라-피르-CN 및 하기 물질들이다:

Z-321	ONO-1603
제리아 제약회사	오노 제약회사
	
(4R)-3-(인단-2-일아세틸)-4-(1-피롤리딘-1-카보닐)-1,3-티아졸리딘	(S)-1-[N-(4-클로로벤질)-숙신아모일]피롤리딘-2-카브알데히드

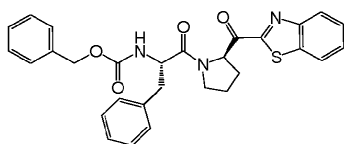
<458>

JTP-4819	S-17092
일본 담배 회사	세르비아
	
(S)-2-[[[(S)-(하이드록시아카틸)-1-피롤리딘-1-카보닐]-N-(페닐메틸)-1-피롤리딘-카복사미드]	(2S, 3aS, 7aS)-1-[[[(R,R)-2-페닐사이클로프로필]카보닐]-2-[(티아졸리딘-3-일)카보닐]옥타하이드로-1H-인돌

<459>

<460> 본 발명에 따른 더 적합한 프롤릴 엔도펩티다아제 저해제는 JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155, JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5,965,556, US 5,756,763, US 6,121,311, JP 63264454, JP 6400069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4,977,180, US 5,091,406, US 4,983,624, US 5,112,847, US 5,100,904, US 5,254,550, US 5,262,431, US 5,340,832, US 4,956,380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4,857,537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5,506,256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5,118,811, JP 05025125, WO 93/13065, JP 05201970, WO 94/12474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5073549, US 4999349, EP 0268281, US 4743616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4757083, US 4810721, US 5198458, US 4826870, EP 0201742, EP 0201741, US 4873342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4772587, EP 0372484, US 5028604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5407950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5221752, EP 0468339, JP 04211648 및 WO 99/46272 에서 개시하고 있다. 특히 이러한 저해제들, 그들의 정의, 용도 및 그들의 생성과 관련하여 본 명세서에서 기술한 내용은 상기 참고문헌에 의해 그대로 구체화된다.

<461> 하기 일반식의 PEP-저해제가 가장 바람직하다.



<462>

<463> 이 화합물은 US 2005/0171112에 개시되어 있고, 본 명세서에서는 참고문헌에 의해 구체화된다.

<464> QC-저해제와 조합하여 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 적합한 화합물들은 NPY, NPY 유사물질 또는 NPY 작용제 또는 길항제 또는 NPY 수용체의 리간드이다.

<465> 본 발명에 따른 NPY 수용체의 길항제가 바람직하다.

<466> NPY 수용체의 적합한 리간드 또는 길항제는 WO 00/68197에 개시된 3a,4,5,9b-테트라하이드로-1h-벤즈[e]인돌-2-일 아민-유도 화합물이다.

<467> 언급될 수 있는 NPY 수용체 길항제는 유럽 특허 출원 EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 및 EP 0 747 378; 국제특허출원 WO 9417035, WO 9719911, WO 9719913, WO 9612489, WO 9719914, WO 9622305, WO 9640660, WO 9612490, WO 9709308, WO 9720820, WO 9720821, WO 9720822, WO 9720823, WO 9719682, WO 9725041, WO 9734843, WO 9746250, WO 9803492, WO 9803493, WO 9803494 및 WO 9807420; WO 0030674, 미국특허번호 5552411, 5663192 및 5567714; 6114336, 일본특허출원 JP 09157253; 국제특허출원 WO 9400486, WO 9312139, WO 9500161 및 WO 9915498; 미국특허번호 5328899; 독일특허출원 DE 393 97 97; 유럽특허출원 EP 355 794 및 EP 355 793; 및 일본특허출원 JP 06116284 및 JP 07267988, 본 명세서에 모든 개시된 사항은 상기 문헌에 의해 구체화된다. 바람직한 NPY 길항제는 이러한 특허 문헌에 특히 개시된 화합물들을 포함한다. 더욱 바람직한 화합물들은 아미노산 및 비펩티드계 NPY 길항제를 포함한다. 언급될 수 있는 아미노산 및 비펩티드계 NPY 길항제는 유럽특허출원 EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 및 EP 0 747 378; 국제특허출원 WO 9417035, WO 9719911, WO 9719913, WO 962489, WO 9719914, WO 9622305, WO 9640660, WO 9612490, WO 9709308, WO 9720820, WO 9720821, WO 9720822, WO 9720823, WO 9719682, WO 9725041, WO 9734843, WO 9746250, WO 9803492, WO 9803493, WO 9803494, WO 9807420 및 WO 9915498; 미국특허출원 번호 5552411, 5663192 및 5567714; 일본특허출원 JP 09157253에 개시된 것들을 포함한다. 바람직한 아미노산 및 비펩티드계 NPY 길항제는 이러한 특허 문헌에 특히 개시된 화합물들을 포함한다.

<468> 특히 바람직한 화합물들은 아미노산계 NPY 길항제를 포함한다. 국제특허출원 WO 9417035, WO 9719911, WO 9719913, WO 9719914 또는 바람직하게는 WO 9915498에 개시된 것들을 포함한다. 바람직한 아미노산계 NPY 길항제는 이러한 특허 문헌에 특히 개시된 것, 예를 들면 BIBP3226 그리고 특히 (R)-N2-(디페닐아세틸)-(R)-N-[1-(4-하이드록시-페닐)에틸]아르기닌 아미드(국제특허출원 WO 9915498의 실시예 4)를 포함한다.

<469> M1 수용체 작용제 및 상기 저해제들을 포함하는 조성물들은 예를 들어 WO 2004/087158, WO91/10664에 개시되어 있다.

<470> 본 발명의 목적을 위한 적합한 M1 수용체 길항제들은 예를 들어 CDD-0102(정신 작용제); 세비멜린(에복사크)(스노우 브랜드 밀크 프러덕트사); MGX-267(토리파인스 제약); 사브코멜린(글락소스미스클라인); 알바멜린(H 룬트백 A/S); LY-593093(엘리 릴리 & Co.); VRTX-3(버텍스 제약); WAY-132983(Wyeth) 및 C1-101 / (PD-151832) (파이저사).

<471> 아세틸콜린에스테라제 저해제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물들은 WO 2006/071274, WO 2006/070394, WO 2006/040688, WO 2005/092009, WO 2005/079789, WO 2005/039580, WO 2005/027975, WO 2004/084884, WO 2004/037234, WO 2004/032929, WO 03/101458, WO 03/091220, WO 03/082820, WO 03/020289, WO 02/32412, WO 01/85145, WO 01/78728, WO 01/66096, WO 00/02549, WO 01/00215, WO 00/15205, WO 00/23057, WO 00/33840, WO 00/30446, WO 00/23057, WO 00/15205, WO 00/09483, WO 00/07600, WO 00/02549, WO 99/47131, WO 99/07359, WO 98/30243, WO 97/38993, WO 97/13754, WO 94/29255, WO 94/20476, WO 94/19356, WO 93/03034 및 WO 92/19238에 개시되어 있다.

<472> 본 발명의 목적을 위한 적합한 아세틸콜린에스테라제 저해제는 예를 들어 도네페질(에이사이사); 디바스티그민(노바티스 AG); (-)-펜세린(토리파인스 쉐러퓨틱스); 라도스티길(예루살렘의 헤브류 대학); 후퍼진 A(마요 파운

레이션); 갈란타민(존슨 & 존슨); 메모킨(볼로냐 대학); SP-004(사마리탄 제약); BGC-20-1259(산요사); 피소스 티그민(프로스트 연구소); NP-0361(뉴로파마 SA); ZT-1(드바이오팜); 타크린(위너-람버트사); 메트리포네이트(바이에르사) 및 INM-176(웨닌)이다.

<473> NMDA 수용체 작용제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물들은 WO 2006/094674, WO 2006/058236, WO 2006/058059, WO 2006/010965, WO 2005/000216, WO 2005/102390, WO 2005/079779, WO 2005/079756, WO 2005/072705, WO 2005/070429, WO 2005/055996, WO 2005/035522, WO 2005/009421, WO 2005/000216, WO 2004/092189, WO 2004/039371, WO 2004/028522, WO 2004/009062, WO 03/010159, WO 02/072542, WO 02/34718, WO 01/98262, WO 01/94321, WO 01/92204, WO 01/81295, WO 01/32640, WO 01/10833, WO 01/10831, WO 00/56711, WO 00/29023, WO 00/00197, WO 99/53922, WO 99/48891, WO 99/45963, WO 99/01416, WO 99/07413, WO 99/01416, WO 98/50075, WO 98/50044, WO 98/10757, WO 98/05337, WO 97/32873, WO 97/23216, WO 97/23215, WO 97/23214, WO 96/14318, WO 96/08485, WO 95/31986, WO 95/26352, WO 95/26350, WO 95/26349, WO 95/26342, WO 95/12594, WO 95/02602, WO 95/02601, WO 94/20109, WO 94/13641, WO 94/09016 및 WO 93/25534에 개시되어 있다.

<474> 본 발명의 목적을 위한 적합한 NMDA 수용체 길항제는 예를 들어 메탄틴(메르츠 & Co. GmbH); 토피라메이트(존슨 & 존슨); AVP-923(뉴로텍스)(신경학 센터); EN-3231(엔보 제약 홀딩스); 네라멕산(MRZ-2/579)(메르츠 앤 포리스트); CNS-5161(CeNeS 제약); 텍사나비놀(HU-211; 신나비돌; PA-50211)(파모스); 데피셉트 NP-1(달호우지 대학); 인단타돌(V-3381; CNP-3381)(베르날리스); 페르진포르텔(CP-101606), 베손프로딜(Pd-196860, C1-1041)(파이저); CGX-1007(코그네틱스사); 델루세민(NPS-1506)(NPS 제약); EVT-101(로체 홀딩스 AG); 아캄프로세이트(신 크로뉴런 LLC); CR-3991, CR-2249, CR-3394(로타팜 SpA); AV-101(4-C1-키누레닌(4-C1-KYN)), 7-클로로-키누레 닉산(7-C1-KYNA)(비스타젠); NPS-1407(NPS 제약); YT-1006(야우폰 셰러퓨틱스); ED-18112(소세이 R&D Ltd.); 히만탄(하이드로클로라이드 N-2-(아다만틸)-헥사메틸렌-이민)(RAMS); 란시세민(AR-R-15896)(아스트라제네카); EVT-102, Ro-25-6981 및 Ro-63-1908(호프만-라 로체 AG / 예보테크)이다.

<475> DP IV-저해제 및 상기 저해제를 포함하는 조성물들은 US 6,011,155; US 6,107,317; US 6,110,949; US 6,124,305; US 6,172,081; WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, DE 19834591, WO 97/40832, WO 95/15309, WO 98/19998, WO 00/07617, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/38501, WO 01/68603, WO 01/40180, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/55105, WO 02/02560, WO 01/34594, WO 02/38541, WO 02/083128, WO 03/072556, WO 03/002593, WO 03/000250, WO 03/000180, WO 03/000181, EP 1258476, WO 03/002553, WO 03/002531, WO 03/002530, WO 03/004496, WO 03/004498, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/037327, WO 03/040174, WO 03/045977, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/057666, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 03/082817, WO 03/101449, WO 03/101958, WO 03/104229, WO 03/74500, WO 04/007446, WO 04/007468, WO 04/018467, WO 04/018468, WO 04/018469, WO 04/026822, WO 04/032836, WO 04/033455, WO 04/037169, WO 04/041795, WO 04/043940, WO 04/048352, WO 04/050022, WO 04/052850, WO 04/058266, WO 04/064778, WO 04/069162, WO 04/071454, WO 04/076433, WO 04/076434, WO 04/087053, WO 04/089362, WO 04/099185, WO 04/103276, WO 04/103993, WO 04/108730, WO 04/110436, WO 04/111041, WO 04/112701, WO 05/000846, WO 05/000848, WO 05/011581, WO 05/016911, WO 05/023762, WO 05/025554, WO 05/026148, WO 05/030751, WO 05/033106, WO 05/037828, WO 05/040095, WO 05/044195, WO 05/047297, WO 05/051950, WO 05/056003, WO 05/056013, WO 05/058849, WO 05/075426, WO 05/082348, WO 05/085246, WO 05/087235, WO 05/095339, WO 05/095343, WO 05/095381, WO 05/108382, WO 05/113510, WO 05/116014, WO 05/116029, WO 05/118555, WO 05/120494, WO 05/121089, WO 05/121131, WO 05/123685, WO 2006/995613, WO 2006/009886, WO 2006/013104, WO 2006/017292, WO 2006/019965, WO 2006/020017, WO 2006/023750, WO 2006/039325, WO 2006/041976, WO 2006/047248, WO 2006/058064, WO 2006/0058628, WO 2006/066747, WO 2006/066770 및 WO 2006/068978에 개시되어 있다.

<476> 본 발명의 목적을 위한 적합한 DP IV-저해제는 예를 들어 시타글립틴, 데스-플루오로-시타글립틴(머크 & Co. Inc); 빌다글립틴, DPP-728, SDZ-272-070(노바티스); ABT-279, ABT-341(아보트 연구소); 데나글립틴, TA-6666(글락소스미스클라인 plc.); SYR-322(타케다 산 디에고 Inc.); 탈라보스타트(포인트 셰러퓨틱스); Ro-0730699, R-1499, R-1438(로체 홀딩스 AG); FE-999011(페링 제약); TS-021(타이쇼 제약); GRC-8200(글렌마크 제약); ALS-2-0426(엘란토스 제약 홀딩스); ARI-2243(아리사프 제약); SSR-162369(사노피-신제라보); MP-513(미쓰비시 제약); DP-893, CP-867534-01(파이저); TSL-225, TMC-2A(타나베 세이야쿠사); PHX-1149(페노메닉스사); 삭사글립틴(브리스톨-마이어 스킵 사); PSN-9301((OSI) 프로시디온), S-40755(세르비에); KRP-104(엑티

브X 바이오사이언스 Inc); 술포스틴(자이단 호진); KR-62436(대한민국 화학기술연구소); P32/98; B1-A, B1-B(보에링거 인겔하임사); SK-0403(산와 카가쿠 켄큐쇼 사); 및 NNC-72-2138(노보 노르디스크 A/S)이다.

<477> 다른 바람직한 DP IV-저해제는

<478> (i) WO 99/61431에 개시된 디펩티드 유사 화합물, 예를 들어 N-발릴 프롤릴, O-벤조일 하이드록실아민, 알라닐 피롤리딘, 이소류실 티아졸리딘 유사 L-알로-이소류실 티아졸리딘, L-트레오-이소류실 피롤리딘 및 그에 관한 염, 특히 류마릭 염 및 L-알로-이소류실 피롤리딘 및 그에 관한 염;

<479> (ii) WO 03/002593에 개시된 펩티드 구조, 예를 들어 트리펩티드;

<480> (iii) WO 03/033524에 개시된 펩티딜케톤;

<481> (iv) WO 03/0040174에 개시된 치환된 아미노케톤;

<482> (v) WO 01/14318에 개시된 국부 활성 DP IV-저해제;

<483> (vi) WO 99/67278 및 WO 99/67279에 개시된 DP IV-저해제의 프로드러그; 및

<484> (vii) WO 03/072556 및 WO 2004/099134에 개시된 글루타민계 DP IV 저해제 이다.

<485> QC의 저해제는 WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548 및 WO 2005/075436에 개시되어 있다.

<486> 명확성을 위해서, 상기 공개문헌의 각각에 개시된 실시예는 참고문헌에 의해 본 명세서에서 각각 개시된 화합물들, 특히 그들의 구조, 정의, 용도 및 생성과 관련하여 특히 구체화된다.

<487> 더 바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 물질들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 항-당뇨병 제제와 선택적으로 조합된 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물로 이루어진 하나의 조성물, 바람직하게는 약학적 조성물을 제공한다:

<488> (a) 다른 DP IV 저해제

<489> (b) 다음 물질들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 인슐린 증감제

<490> (i) PPAR 작용제,

<491> (ii) 비구아니드, 예를 들어 메트포르민, 및

<492> (iii) 프로테인 티로신 포스페타아제-1B(PTP-1B) 저해제;

<493> (c) 인슐린 및 인슐린 유사물질;

<494> (d) 술포닐우레아스 및 다른 인슐린 분비촉진제;

<495> (e) α -글루코시다아제 저해제;

<496> (f) 글루카곤 수용체 작용제;

<497> (g) GLP-1; GLP-1 유사물질, 예를 들어 NN-2211(노보 노르디스크의 리라글루티드) 및 GLP-1 수용체 작용제;

<498> (h) GLP-2; GLP-2 유사물질, 예를 들어 ALX-0600(NPS 알렐릭스 사의 테두글루티드) 및 GLP-2 수용체 작용제;

<499> (i) 엑센딘-4 및 엑센딘-4 유사물질, 예를 들어 엑세나티드(AC-2993, 아밀린/엘리 릴리의 합성 엑센딘-4);

<500> (j) GIP, GIP 유사물질 및 GIP 수용체 작용제;

<501> (k) PACAP, PACAP 유사물질 및 PACAP 수용체 3 작용제;

<502> (l) 다음 물질들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 콜렛세롤 저해제

<503> (i) HMG-CoA 환원 효소 저해제,

<504> (ii) 격리제(sequesterant),

<505> (iii) 니코티닐 알콜, 니코틴산 및 그에 관한 염

<506> (iv) PPAR α 작용제,

- <507> (v) PPAR α/γ 이중 작용제,
- <508> (vi) 콜레스테롤 흡수 저해제,
- <509> (vii) 아실 CoA: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 저해제, 및
- <510> (viii) 항산화제;
- <511> (m) PPAR δ 작용제;
- <512> (n) 항비만 화합물;
- <513> (o) 회장 담즙산 전달자 저해제; 및
- <514> (p) 항-염증제.
- <515> 더욱이 상술한 구체예들 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 약학적 조성물들은 선택적으로 부가적인 적어도 하나의 담체 또는 첨가제로 이루어진다.
- <516> 또한, 본 발명은 다른 전술한 작용제들의 적어도 하나와 선택적으로 조합된 적어도 하나의 일반식 (I)의 DP IV 저해제를 포함하고, 예를 들어 비경구, 장 및 경구 투여를 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- <517> 이러한 조성물들은 특히 유리한 효과를 제공한다. 그러므로 상기 조성물들은 상술한 질환의 치료에 효과가 있고, 유용한 것으로 보여진다. 따라서 본 발명은 이러한 이상을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- <518> 상기 방법은 적어도 하나의 일반식 (I)의 DP IV 저해제 및 다른 작용제 또는 그에 관한 후속 투여 중 적어도 하나의 둘 중 하나를 공동투여하는 것으로 이루어진다.
- <519> 공동투여는 적어도 하나의 일반식 (I)의 DP IV 저해제 및 다른 작용제 또는 각각의 작용제의 별개의 제제의 필수적인 동시 투여 중 적어도 하나를 포함하는 제제의 투여를 포함한다.
- <520> 더욱이, 상술한 구체예들 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 약학적 조성물은 부가적으로 적어도 하나의 담체 또는 첨가제를 포함한다.
- <521> **생약 조제 및 제제**
- <522> 본 발명에 따른 화합물들은 보통 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용할 수 있는 희석액 또는 담체와 함께 본 발명에 따른 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물로 표현될 것이다.
- <523> 적합하게는 이러한 약학적 조성물들은 정제, 알약, 캡슐, 분말, 미립, 살균한 비경구성 부형약 또는 현탁액, 정량식 에어로졸 또는 액체 스프레이, 적제, 앰플, 자동분사장치 또는 좌약과 같은 단위 투약 형태를 갖는다. 상기 조성물은 정맥 주사, 경구투여, 피하 주사, 근육 내 주사, 피내 주사, 비경구투여, 비강투여, 설하투여 또는 직장 투여를 포함하는 기존의 방식으로 환자에게 투여하거나, 흡입 또는 주입에 의한 투여를 하여 제제화될 수 있다.
- <524> 화합 기술: 본 발명의 약학적 조성물을 제조하기 위해, 본 발명에 따른 하나 또는 그 이상의 화합물들은 특히 활성 성분으로, 선택적인 "약학적 조성물"에 대해 기술된 다른 작용제들 및 상응하는 약학적으로 수용할 수 있는 산 첨가 염 형태뿐만 아니라 일반식 1에 따른 DP IV 저해제는 종래의 약학적 화합 기술에 다른 약학적 담체와 직접 혼합되고, 상기 담체는 투여에 대해 바람직한 조제 형태에 의존하는 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물들은 타겟 설정이 가능한 약품 담체로 용해성 폴리머와 또한 결합할 수 있다.
- <525> 균질 조제: 정제와 같은 고체 조성물을 조제하기 위해, 주요한 활성 성분은 약학적 담체 예를 들어, 옥수수 녹말, 락토오스, 수크로오스, 소비톨, 탈크(talc), 스테아릭산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 검(gum) 및 다른 약학적 희석액, 예를 들어 물과 같은 약학적 담체와 이상적으로 결합되어 본 발명에 따른 화합물 또는 그에 관한 약학적으로 수용할 수 있는 염의 균질 혼합물을 포함하는 고체 제제 전(前) 조성물을 형성한다. 이러한 제제 전 조성물을 균질로 언급하는 경우, 상기 활성 성분은 이론적으로 상기 조성물을 통해 균질하게 분산되어 그 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 투약 형태로 나누어질 수 있다. 그 후 이러한 고체의 제제 전 조성물은 약 0.1 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 5 내지 약 500 mg의 본 발명에 따른 활성 성분을 포함하는 상술한 타입의 단위 투약 형태로 나누어질 수 있다.
- <526> 활성제의 농도 및 내용: 본 명세서의 약학적 조성물들은 투약 단위, 예를 들어 정제, 캡슐, 주사, 좌약, 티스푼 등을 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg(바람직하게는 약 5 내지 약 300 mg)으로 포함하고, 하루에 약 0.1 내지 300

mg/kg의 체중(바람직하게는 하루에 1 내지 50 mg/kg)의 투약으로 제공될 수 있다.

- <527> 경구 투약 형태: 경구 투약 형태에서 조성물을 조제하는 데 있어서, 통상의 의약 매체들 중 일부가 사용될 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물들은 알약, 정제, 캡슐릿(caplet), 캡슐(즉시 배출, 시한 배출 및 지연 배출 제제를 각각 포함한다), 미립 및 분말과 같은 고체 형태를 포함한다. 예를 들어 분말, 캡슐, 젤캡(gelcap) 및 정제와 같은 고체 경구 조제약에 대하여 적합한 담체 및 첨가제는 녹말, 설탕, 희석액, 과립제제, 윤활제, 결합제, 분해제 등을 포함하는 것이 좋다. 더욱 바람직하게는 정제 또는 캡슐의 형태로 경구 투여를 하기 위해 활성 약품 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구용, 비독성이고 약학적으로 수용할 수 있는 비활성 담체와 결합할 수 있다.
- <528> 정제, 알약 및 캡슐의 코팅: 투여의 용이성 때문에 정제, 알약 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투약 단위 형태를 나타내고, 이러한 경우 고체 의약 담체가 사용된다. 원한다면 신규 조성물의 정제, 알약 또는 캡슐은 설탕 코팅 또는 표준 기술로 장 코팅하거나 그렇지 않다면 연장된 행동의 이점이 있는 투약 형태를 제공하여 화합물로 제조하는 것이 좋다. 예를 들어 정제 또는 알약은 내부 투약 및 외부 투약 성분으로 이루어질 수 있고, 외부 투약은 내부 투약에 대하여 외피를 형성하는 것이다. 두 개의 성분들은 장용층에 의해 분리될 수 있어서 내부 조성물이 위에서의 분해에 저항성이 있고, 십이지장에서 그대로 통과하거나 배출이 지연될 수 있는 것을 제공해야 한다. 다양한 물질들이 상기 장용층 또는 코팅을 위해 사용될 수 있고, 상기 물질들은 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질들을 가진 다양한 고분자 산들을 포함한다.
- <529> 본 발명에 따른 신규 조성물들이 경구투여 또는 주사로 유리하게 구체화될 수 있는 액체 형태들은 엘릭시르(elixir) 및 유사 의약 용액뿐만 아니라 수용액, 적합하게는 시럽, 엘릭시르, 수성 또는 유성 현탁액 및 목화씨유, 세사미유, 코코넛 기름 또는 땅콩 기름과 같은 식용 기름을 가지는 가향 유제를 포함한다. 수성 현탁액에 대한 적합한 분산 및 현탁제는 합성 및 천연 검 예를 들어 트라가칸트, 아카시아, 메틸-셀룰로오스 등과 같은 가향 현탁 또는 분산제가 적합하다. 일반적으로 적합한 방부제를 포함하는 등장 조제약은 동맥주사 투여가 바람직할 때 사용된다.
- <530> 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액체 경구 조제약에 대하여, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 가향제, 방부제, 가색제 등을 포함하는 것이 좋다.
- <531> 피경구 투여를 위해 유리한 형태는 살균 용액, 유제 및 현탁액을 포함한다. 피경구 투여를 위해 담체는 보통 살균수로 이루어지고, 예를 들어 용해성을 보조하는 것과 같은 목적으로 또는 보존용으로 다른 성분들을 통해서 포함될 수 있다. 주사용 현탁액은 또한 조제될 수 있고, 이러한 경우 적합한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여를 위해, 살균 현탁액 및 용액이 바람직하다. 본 명세서의 약학적 조성물은 투약 단위, 예를 들어 용액, 현탁액, 유제, 주사, 티스폰 등을 상술한 효과적인 투여를 이행하기에 필요한 활성 성분의 양으로 포함한다.
- <532> 근육 내 주사를 위한 데포(Depot) 제제: 선택적으로, 상기 조성물은 1주에 1회 또는 한 달에 1회 투여에 적합한 형태로 표시할 수 있다. 예를 들어, 디카노에이트 염(decanoate salt)과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육 내 주사를 위한 데포 제제를 제공하는데 적용될 수 있다.
- <533> 더욱이, 본 발명에 따른 화합물들은 적합한 비강 부형약의 국부적 사용을 통해 또는 당업자에게 잘 알려진 경피성 스킨 패치를 통해 비강 형태로 투여될 수 있다. 경피성 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서 투약 조제는 물론 원하는 치료 효능을 얻기 위해 변조될 필요가 있는 투약 처방계획 및 투약 강도를 통해 간헐적이기 보다는 연속적으로 이행될 것이다.
- <534> 본 발명에 따른 화합물은 또한 소형 유니라멜라 베시클, 대형 유니라멜라 베시클 및 멀티라멜라 베시클과 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 종래 기술을 사용하여 콜로스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성할 수 있다.
- <535> 본 발명에 따른 화합물은 전술한 조성물들 중 일부로, 그리고 장애의 치료가 요구될 때마다 종래 설정된 투약 처방계획에 따라 투여될 수 있다.
- <536> 투약 처방계획 및 강도:
- <537> 유리하게는, 본 발명에 따른 화합물은 매일 1회 복용으로 투여할 수 있거나, 전체 매일 투약은 매일 2, 3 또는 4회 투약으로 분리하여 투여할 수 있다.
- <538> 생성물의 매일 투약은 하루에 성인 기준으로 0.01 내지 1,000 mg의 범위로 다양할 수 있다. 경구 투여를 위해,

상기 조성물들은 치료될 환자에게 투약의 증상적 적응을 위해 활성 성분의 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 500 및 1000 밀리그램을 포함하는 정제 형태로 제공하는 것이 바람직하다. 약의 효과적인 양은 보통 하루에 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 300 mg/kg의 투약 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 그 범위는 하루에 체중의 약 1 내지 약 50 mg/kg이다. 상기 화합물들은 하루에 1 내지 4회의 처방계획으로 투여될 수 있다.

- <539> 투여될 최적의 투약은 당업자에 의해 결정될 수 있고, 특히 사용되는 화합물, 투약의 방식, 조제의 강도, 투약 방식에 기인한 생체 이용가능성 및 질환 상태의 진전으로 다양할 것이다. 부가적으로, 환자의 나이, 체중, 식사 및 투약 시간을 포함한 치료될 특정 환자와 관련된 인자들은 일반적으로 적용되는 투약으로 고려되어야 한다.
- <540> 그러나, 투약은 환자의 요구, 치료될 상태의 괴로움 및 사용될 화합물에 의존하여 다양할 수 있다. 매일 투약 또는 다음의 주기적인 투약을 사용할 수 있다. 보통 투약은 환자의 특성, 상태 및 원하는 치료 효과에 기초하여 의사에 의해 규정된다.
- <541> 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 식전, 식사와 동시에 또는 식후 섭취가 가능하다. 식전에 섭취할 때 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 식전 1시간, 바람직하게는 30 또는 심지어 15 또는 5분에 섭취할 수 있다. 식사와 동시에 섭취할 때 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 식사 내에서 혼합될 수 있거나, 상술한 개별적인 투약 형태로 섭취할 수 있다. 식후 섭취될 때 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물은 식사를 마친 후 5, 15 또는 30분 또는 심지어 1시간에 섭취할 수 있다.
- <542> 본 발명에 따른 저해제는 보통 100 nM 이하, 예를 들어 10 nM 이하, 특히 5 nM 이하의 K_i -값을 가질 것이다. 특히 중요한 본 발명의 화합물은 1 nM 이하, 예를 들어 100 pM 이하(10 pM과 같이)의 K_i -값을 가진다.
- <543> 적합하게는 본 발명의 화합물은 1000 Da 이하, 예를 들어 800 Da 이하, 특히 500 Da 이하(400 Da 이하와 같이) 예를 들어 350 Da 이하 또는 300 Da 이하의 분자량을 가진다.
- <544> 적합하게는 본 발명의 화합물은 가역 비공유 저해제이다.
- <545> 본 발명에 따른 일부 화합물들은 보통 적어도 10 폴드(fold), 예를 들어 적어도 100 폴드, 특히 적어도 1,000 폴드인 DP II(즉, K_i -값의 비율로 정의되는 것과 같이)에 대하여 DP IV에 대한 선택성을 보여준다. DP II에 대한 선택성에 있어서 특히 중요한 본 발명의 화합물은 보통 적어도 10,000 폴드, 예를 들어 적어도 20,000 폴드, 특히 적어도 30,000 폴드(예를 들어 적어도 40,000 폴드 또는 50,000 폴드)의 선택성을 가질 것이다.
- <546> 본 발명에 따른 일부 화합물들은 보통 적어도 10 폴드(fold), 예를 들어 적어도 100 폴드, 특히 적어도 1,000 폴드인 DP9(즉, K_i -값의 비율로 정의되는 것과 같이)에 대하여 DP IV에 대한 선택성을 보여준다. DP9에 대한 선택성에 있어서 특히 중요한 본 발명의 화합물은 보통 적어도 10,000 폴드, 예를 들어 적어도 20,000 폴드, 특히 적어도 30,000 폴드(예를 들어 적어도 40,000 폴드 또는 50,000 폴드)의 선택성을 가질 것이다.
- <547> 본 발명의 바람직한 화합물은 세포독성이 없거나 상술한 종래 화합물들보다 세포독성이 약할 수 있다.
- <548> 본 발명의 화합물들은 중앙 신경계를 포함하는 장애를 치료하는데 사용되는 곳에서, 상기 화합물들은 수동 확산을 통해 혈액 뇌관문을 통과할 수 있도록 중립이고, 비극성인 것이 적합할 것이다. 많은 경우에, 화합물들은 능동 수송에 의해 통과하는 것 보다도 수송 수송에 의해서 통과할 수 없다. 물론, 혈액 뇌관문으로부터의 불리한 방해물을 피하기 위해 중앙 신경계를 치료할 때 투약 접근을 사용할 수 있다.
- <549> 본 발명은 종래 기술의 DP IV-저해제와 비교할 때 신경 질환, 특히 중앙 신경계(CNS)의 예방 및 치료에 대하여 효능을 가지는 것으로 예상되는 특효가 있는 DP IV-저해제를 제공한다.
- <550> 본 발명의 화합물은 불안 및 우울로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 특히 유용하다고 믿어지고 있다. 모든 현재 이용 가능한 항-불안제 및 항울제에 대하여, 중요한 중독이성 손실 및 부작용이 관찰되고 있고, 예를 들어 벤조디아제핀의 경우에 있어서 순간적인 남용에 대한 진정 효과, 위축 효과 및 위험, 및 다른 중독에 대한 효과의 지연, 메스꺼움, 불안, 현기증, 체중 감소 및 불면증이 관찰되었다. 따라서 부작용 및 발작이 낮은 새로운 치료 개념은 불안 및 공포의 치료에 필요하다.
- <551> 그러므로, 본 발명의 다른 목적은 안전하고, 현재 이용 가능한 항불안제 및 항울제에 대하여 볼 수 있는 원하지 않는 부작용이 거의 없거나, 전혀 없는 DP IV-저해제를 제공하는 것이다.

- <552> 현재 항불안제 또는 항울제의 중요한 문제는 행동의 개시할 때까지의 시간 및 속도이다. 진정제는 빠르게 작용한다-몇 시간 또는 몇 일 내에-반면에 항울제 및 5-HT1A 활성제의 반응의 개시는 지연된다- 그리고, 보통 몇 주 또는 심지어 몇 달이 걸린다. 현재 치료법이 가진 다른 치료적으로 중요한 문제는 5-HT1A 작용제뿐만 아니라 항울제 및 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs)가 치료의 개시에 있어서 실질적으로 불안을 악화시킬 수 있다는 것이다.
- <553> 따라서, 본 발명의 다른 목적은 빠른 활동 개시(예를 들면 하나의 투약 후에 신속한 효과를 보여주는)를 갖는 DP IV-저해제를 제공하는 것이다. 더욱이, 본 발명의 DP IV-저해제는 신속하고, 느린 복용 후 효과가 있는 것으로 바람직하게 사용될 수 있다.
- <554> 의학적 용도 / 치료방법
- <555> 본 발명은 약제로서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명을 위한 약제의 생산, 후술할 "질환"에서 기재될 병의 지연 또는 치료에서의 본 발명의 화합물의 용도는 또한 제공된다.
- <556> 더욱이, 후술할 "질환"에서 기재될 병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환의 예방, 지연 또는 치료의 방법을 제공하고, 이것은 그에 관한 필요에 있어서 본 발명의 화합물의 안전하고, 치료적으로 효과적인 양을 투여하는 단계를 포함한다.
- <557> 질환
- <558> 포유류, 특히 인간에서의 다음 질환들은 본 발명의 화합물로 치료될 것으로 예상된다.
- <559> 정신 신체증, 신경 정신증 및 우울증, 예를 들어 불안, 우울, 수면 장애, 만성 피로, 정신 분열증, 간질, 영양 장애, 경련 및 만성 통증
- <560> 상기 질환들은 급성 및 만성적인 형태 각각을 의미한다. 본 발명의 화합물들은 상기 질환들의 급성 형태의 치료에 있어서 매우 효과적인 것으로 예상된다.
- <561> 감소된 내당력, 신장성 당뇨, 고지혈증, 대사성 산증, 당뇨병, 비인슐린 의존성 당뇨병, 당뇨병 신경병증 및 신증과 같은 대사성 질환, 당뇨병에 의해 유발된 후유증; 고혈압 및 식후 상태에서 말초신경 조직 내에서의 랑게르한스섬의 세포에서의 신호 활동 및 인슐린 민감성의 혼란, 대사-관련 고혈압 및 포유류에서의 고혈압에 의해 유발된 심장혈관 후유증.
- <562> 당뇨병 전상태에 대한 이상, 특성: 내당능 장애(IGT), 공복혈당장애(IFG) 및 감소된 내당력(IGM)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 병리학적 이상.
- <563> 암: 본 발명은 암과 종양의 치료 및/또는 예방법과 암 전이 및 종양 군체형성의 예방 및 방지를 위해 사용될 수 있고, 상기 종양 군체형성은 선암, 흑색종, 림프종, 육종, 백혈병 및 폐, 유방, 난소, 머리 및/또는 목, 전립선, 자궁경부, 자궁내막, 직장, 위, 간, 나팔관, 식도, 소장, 이자, 신장, 부신, 질, 음부, 뇌 및 고환 종양과 같은 다른 장기의 종양을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <564> 피부병 및 근육관 질환 예를 들어, 건선, 신경표피염, 여드름과 같은 피부 질환;
- <565> 면역 및 자가면역 장애, 다발성 경화증 및 염증성 이상, 관절염, 비만, 동종 이식.
- <566> 퇴행성신경 장애, 인식 장애 및 기억 증진(단기 및 장기) 및 습득 능력 증진.
- <567> 적합하게는 퇴행성 신경 장애는 치매(예를 들어 노인성 치매, 노인성 치매 전증(또한 가벼운 인식 손상으로 알려져 있음), 알츠하이머 관련 치매(알츠하이머 타입 치매)), 헌팅턴 병, 지발성 운동장애, 운동 과잉증, 조병, 파킨슨병, 스틸-리차드 신드롬, 다운증후군, 근무력증, 신경 및 뇌 외상, 혈관 아밀로이드증, 아밀로이드증을 포함한 뇌출혈, 뇌염, 프라이드리히 운동실조, 급성 혼란 장애 및 특히 세포사멸 네크로시토시스가 근위축성 측삭 경화증, 녹내장 및 특히 알츠하이머병과 같은 부분에 특히 작용하는 질환들과 같은 이상 및 질환으로부터 선택된다.
- <568> 특히, 퇴행성 신경질환은 알츠하이머병 및 치매, 바람직하게는 노인성 치매, 가벼운 인식 손상 또는 알츠하이머 타입 치매(예를 들어 퇴행성 신경 장애는 알츠하이머 병이다)로부터 선택된다.
- <569> 적합하게는 인식 장애는 정신분열증, 나이에 기인한 기억 손상, 정신병과 관련한 인식 결함, 당뇨병과 관련한 인식 결함, 발작 후와 관련된 인식 결함, 저산소증과 관련된 기억 결함, 노인성 치매와 관련된 인식 및 집중력

결핍, 집중력-결핍 장애, 가벼운 인식 손상과 관련된 기억 문제, 치매와 관련된 손상된 인식 기능, 알츠하이머병과 관련된 손상된 인식 기능, 파킨슨병과 관련된 손상된 인식 기능, 혈관성 치매와 관련된 손상된 인식 기능, 뇌종양과 관련된 인식문제, 픽스병, 자폐증에 기인한 인식 결함, 전기경련요법 후 인식 결함, 외상성 뇌 손상과 관련된 인식 결함, 건망 장애, 정신착란, 치매와 같은 이상 및 질환으로부터 선택된다. 인식 장애는 또한 습득력 획득 장애(습득 장애), 기억 강화, 회복성 기억 및 정체 장애를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

<570> 특히, 인지 장애(cognitive disorder)은 당뇨병과 관련된 인지 손상(cognitive impairment), 알츠하이머병(Alzheimer's disease)와 관련된 손상된 인지 기능, 파킨슨씨병(Parkinson's disease)과 관련된 손상된 인지 기능, 후-뇌졸중(post-stroke)과 관련된 인지력 결핍(cognitive deficits), 노인 치매(senile dementia)와 관련된 인지 및 주의력 결핍, 경도 인지 손상(mild cognitive impairment)과 관련된 기억력 문제(예를 들면, 당뇨병과 관련된 인지 손상 및 알츠하이머병과 관련된 손상된 인지 기능, 후-뇌졸중과 관련된 인지 결핍)으로 부터 선택된다.

<571> 또한 본 발명의 화합물은 정신신체질환, 신경정신병 및 조울증(depressive illness), 및 불안, 우울증, 수면장애, 만성 피로, 정신분열증, 간질, 영양 장애(nutritional disorders), 연축(spasm), 및 만성 통증과 같은 신경퇴행 질환,의 경감 또는 치료 및 상기 장애의 치료를 위한 간단한 방법에 유용하다.

<572> 본 발명의 DP IV-억제제는 신경 질환의 예방 및 치료를 위해, 특히 불안, 우울증 및 정신 분열증으로부터 선택되는 질환의 치료에 이용된다.

<573> 불안 장애의 종류

<574> 불안은 중요한 반응 및 경험인데, 이는 고통과 유사하며, 환경에서 유래하거나 내부적으로 나타나는 위협으로부터 살아있는 생명체를 보호하기 위한 생물학적 경고 시스템을 구성한다. 그러나 병리학적 불안은 독립적인 생체 반응을 증가시키며, 생존하기 위한 전략의 과정 및 발달의 결정에 부정적인 영향을 미친다. 이러한 상태는 이벤트(event)를 유인하는 강도, 지속 및 부적절한 타이밍(timing)으로 인하여일반적인 불안과는 상이하며, 치료가 필요할 수 있고, 이러한 불안이 현저한 무력감을 야기하는 경우, 이것은 외부적 원인으로 설명될 수 없고 환자에 의해 해결될 수 없다.

<575> 불안은 다음과 같은 초기 형태로 구별될 수 있다: 일반적 불안 장애(Generalized anxiety disorder, GAD)는 외부 원인 없이 일반적인 또는 특별한 상황과 관련된 과장되고 비현실적 불안이다; 공황 장애(Panic disorder, PD)는 명확한 원인없이 유도되는 두려움으로 정의되며, 발작(attack)을 일으킨다; 공포증(Phobia)은 특정 물체 또는 상황의 두려움인데, 사회 불안 장애(Social anxiety disorder, SAD)는 이의 후기 형태에서 특이적 역할을 한다.

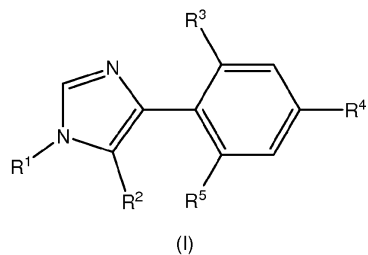
<576> 2차적 불안 형태는 외상 후 스트레스 장애(posttraumatic stress disorder, PTSD)뿐만 아니라 우울증, 정신 분열증, 강박 반응성 장애 (obsessive-compulsive disorder, OCD), 심혈관 및 대사 질환, 간질과 같은 일련의 정신적 또는 신체적 장애 (pshchotic or physical disorders)에 의해 야기될 수 있다.

<577> 아직까지 병리학적 불안의 원인은 완전히 밝혀지지 않고 있다. 사건 (event) 또는 경험의 개인적 수용 능력 (digestion)외에도, 뇌의 선천적 및 후천적 변화 뿐만 아니라 유전적 경향 (genetical predisposition)이 그 원인으로 논의되고 있다. 주요 역할은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 작용이다. CRH (corticotropin-releasing-hormone, 부신겔질자극호르몬-분비-호르몬), GABA(gamma-aminobutyric acid), 세로토닌(serotonin) 및 노르아드레날린(noradrenalin)와 같은 신경전달물질(neurotransmitter)과 더불어 중요한 역할을 한다.

<578> 현재, 불안 및 우울증을 치료하기 위한 많은 종류의 약물이 있다. 본질적으로 이러한 약물들은 벤조디아제핀(benzodiazepines), 트리사이클릭 항우울제(antidepressives), 선택적 세로토닌-재흡수 억제제(serotonin-reuptake inhibitors), 세로토닌-노르에피네프린-재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine-reuptake inhibitors), MAO 억제제 및 세로토닌-1A 수용체 작용제(agonist) 계열(classes)에 속한다. 이들 모두에 있어서, 중요한 계열 특이적 단점 및 부작용이 관찰되었는데, 이는, 예를 들면 즉각적 진정 효과, 벤조디아제핀의 경우에 금단 효과(withdrawal effects) 및 물질 남용의 위험, 및 다른 계열에 있어서는 효과의 느린 발병(slow onset of effect), 메스꺼움, 불안정(restlessness), 현기증, 체중 감소 및 불면증(insomnia)가 관찰되었다. 결과적으로 불안 및 공황 발작(panic attacks)의 치료를 위한 낮은 부작용 및 빠른 작용(acute action)을 갖는 새로운 치료적 개념이 요구된다.

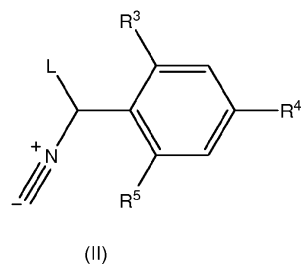
<579> 제조과정

<580> 하기 화학식 (I)의 화합물의 제조과정



<581>

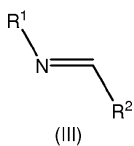
<582> 여기서 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 정의된 것, 또는 보호된 이들의 유도체이고, 하기 화학식 (II)의 화합물의 반응을 포함하고;



<583>

<584> 또는 그에 관한 보호 버전, 여기서 L은 음이온-안정화 이탈기를 나타내고;

<585> 하기 화학식(III)의 화합물을 가지고;



<586>

<587> 또는 그에 관한 보호 유도체.

<588> 적합하게는 R²의 1차 또는 2차 아민기는 예를 들어 Boc에 의해 보호된다. 이러한 보호기는 예를 들어 염산으로 처리하여 마지막 공정에서 제거할 수 있다.

<589> 반응은 보통 알콜(예를 들어 메탄올)과 같은 극성의 프로톤성 유기용매로, 상승된 온도에서 수행될 수 있다.

<590> 실시예의 음이온 안정화 이탈기(anion stabilising leaving group) L은 SO₂X와 같은 술폰산 유도체를 포함하고, 여기서 X는 아릴 또는 알킬 또는 -알킬아릴, 예를 들어 토실, 메실, 특히 토실을 나타낸다.

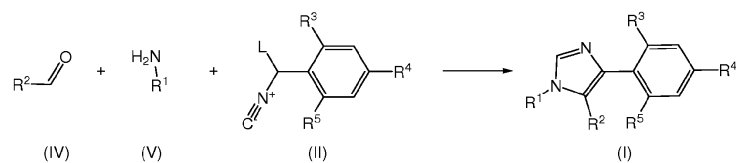
<591> 화합물(II) 및 (III)은 표준 방법으로 제조할 수 있다.

<592> 신규 중간체 화합물은 본 발명의 관점으로 제공된다.

<593> 일반적 합성 도식

<594> 그러므로, 본 발명의 화합물들은 일반적으로 다음 경로로 제조할 수 있다:

<595> 도식 1



<596>

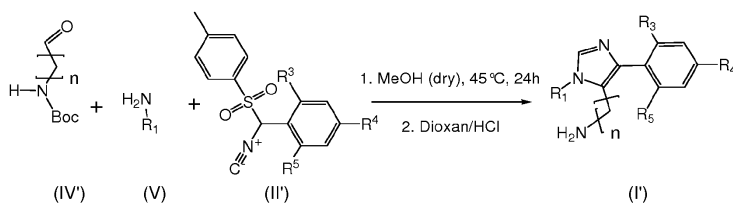
<597> 일반적으로, R²는 화학식(IV)의 화합물 또는 그에 관한 보호 유도체를 포함하고, 화학식(V)의 화합물 또는 그에

관한 보호 유도체를 포함하는 R^1 과 적합한 용매(예를 들어 드라이 메탄올) 내에서 혼합한다. 적합하게는 화학식(IV)의 화합물의 아민기는 예를 들어 보크 보호기에 의해 보호될 것이다. 짧은 기간이 경과한 후에(예를 들어 30분 전후), 화학식(II)의 화합물을 첨가할 수 있고, 여기서 L은 이탈기를 나타낸다. 반응은 충분한 시간(예를 들어 24시간 전후)동안 상승된 온도(예를 들어 45°C 전후)에서 설치하는 것이 적합하다. 그 후에, 보호기들을 디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적합한 용매 내에서 제거한다. 예를 들어, 보크 보호기는 염산과 같은 산과 처리하여 제거할 수 있다. 이탈기 L은 유기화학에서 알려진 임의의 적합한 이탈기가 될 수 있다. 적합하게는, L은 할로겐 원자(예를 들어 브롬 원자); 알킬로 선택 치환된 아릴술포닐(예를 들어 톨루엔술포닐); 또는 선택적으로 할로겐화된 알킬술포닐(예를 들어 메실 또는 CF_3-SO_2-)이다. R^5 는 예를 들어 수소를 나타낸다. R^3 및 R^4 는 예를 들어 염소를 나타낸다.

<598> 평행 합성

<599> 다음 화합물들은 일반적인 합성 도식 2에 따라 합성하였고(또는 유사한 제법으로), 그 성분은 질량분석기로 측정하였다.

<600> 도식 2



<601>

<602> 간략하게:

<603> 드라이 메탄올 내의 0.2 M 아민 용액 200 μ l를 96-웰 플레이트에 투여하였다. 0.2 M 알데히드 용액 200 μ l를 첨가하였다. 웰 플레이트는 실온에서 30분 동안 놓아두었다. 드라이 메탄올 내에 0.2 M 이소시아나이드 용액 50 μ l를 투여하였다. 상기 웰 플레이트는 40°C에서 24시간 동안 밀봉하여 놓아두었다. 종료후에 용액을 증발시켰다.

<604> 다음 과정에서 보크 보호기는 1,4 디옥산, 20 μ l 물 내에서 4 M 염산 용액 200 μ l를 첨가하여 분해하고, 실온에서 3시간동안 흔들었다. 그 후 용액을 증발시켰다.

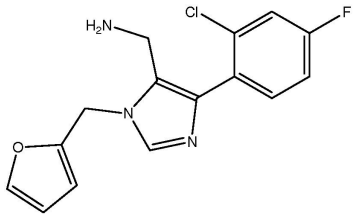
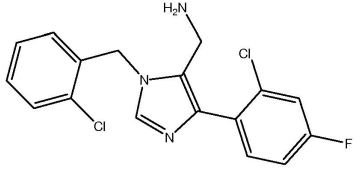
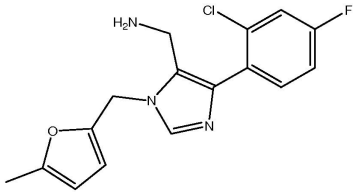
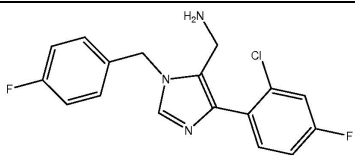
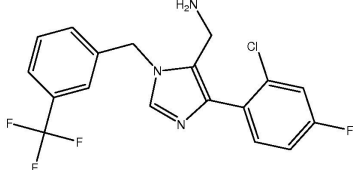
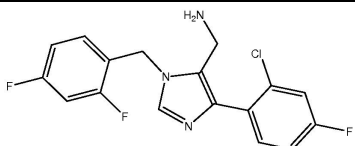
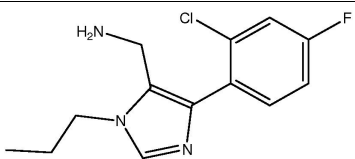
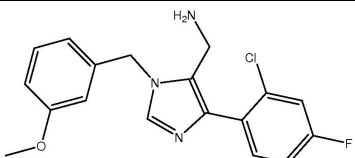
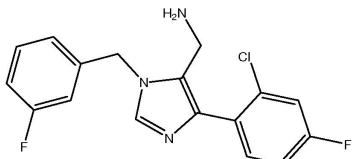
<605> 다음 실시예는 합성 도식 1에 따라 제조하였다.

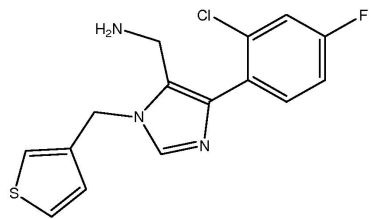
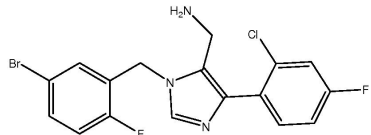
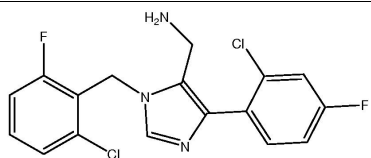
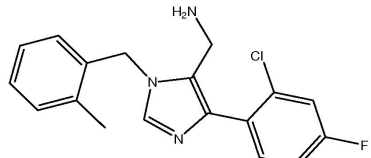
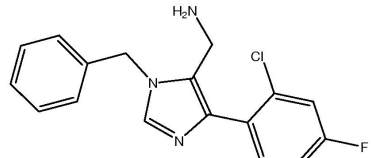
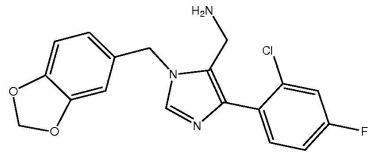
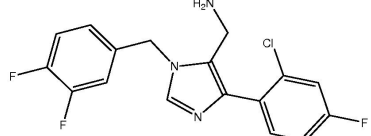
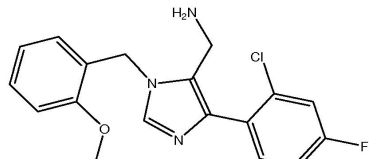
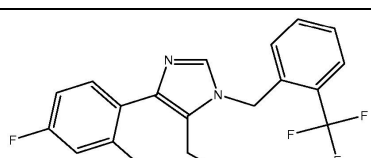
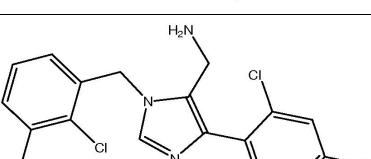
<606> 화합물들을 DP IV 저해제와 같이 활성에 대하여 즉시 실험을 행하였다. IC_{50} 값은 직접 다음 합성(즉, 정제 없이)을 시험할 때 1 내지 50 μ M의 범위에 있는 것을 발견하였다. 모든 화합물들은 HPLC-MS를 통해 질량 플러스 프로톤 ($[M+H]$) 또는 질량 플러스 소듐 ($[M+Na]$)로 검출되었고, 또한 계산 및 실험 결정시 질량은 0.1달톤을 초과하는만큼 다르지 않았다.

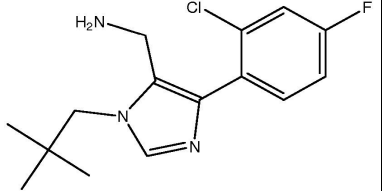
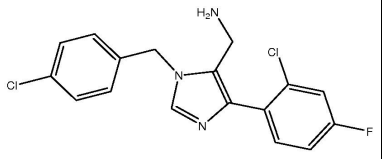
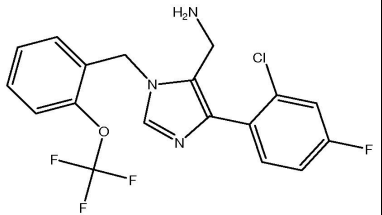
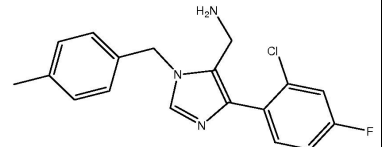
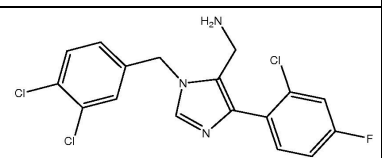
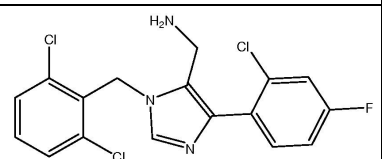
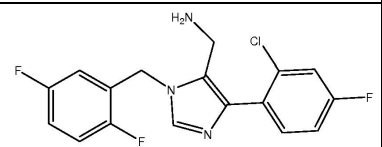
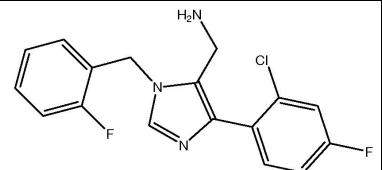
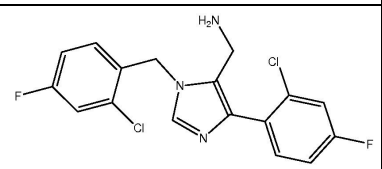
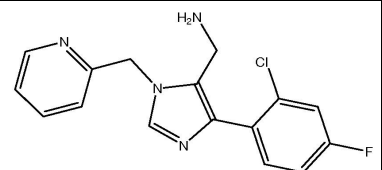
<607> 화학식 (Ia)의 화합물의 예를 하기 표에 나타냈다.

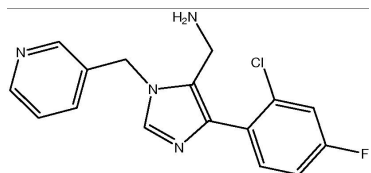
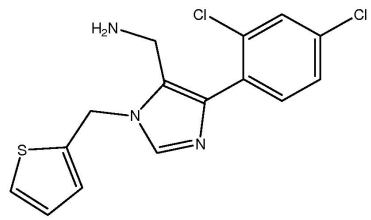
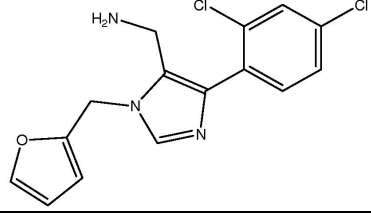
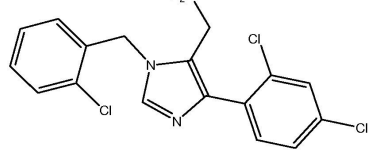
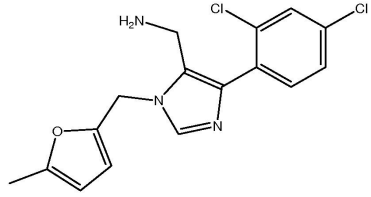
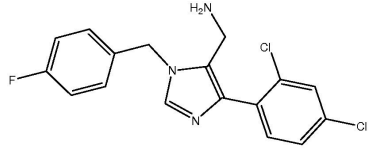
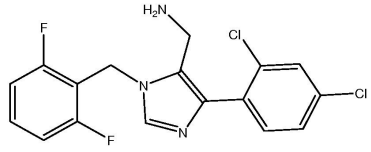
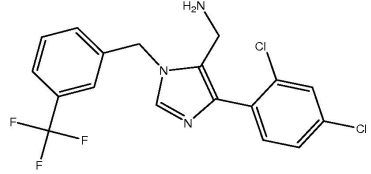
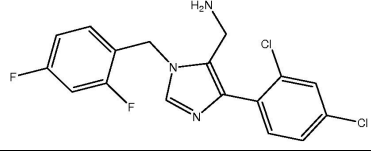
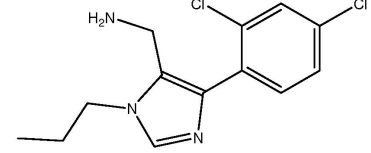
<608>

번호	IUPAC-명칭	구조	IC_{50} DP4 μ M	계산치 m+h	결과치 m+h	계산치 m+Na	결과치 m+Na	
1a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-티오펜-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		11.8	322.08	322.08	344.06		

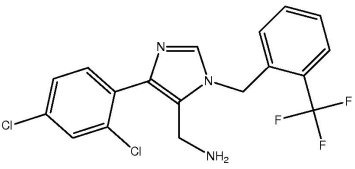
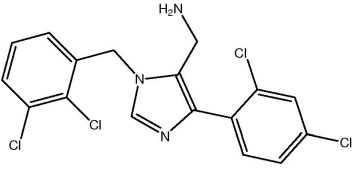
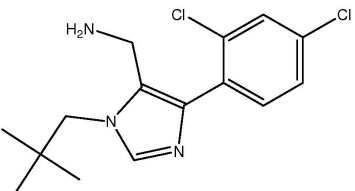
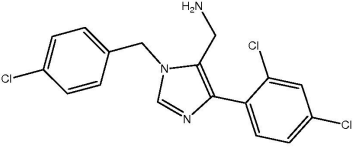
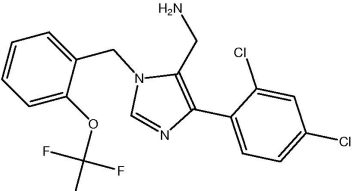
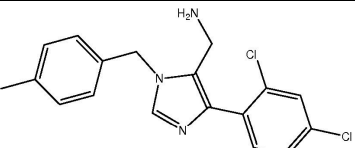
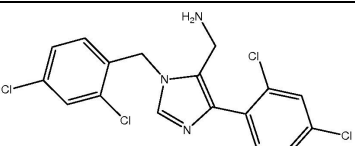
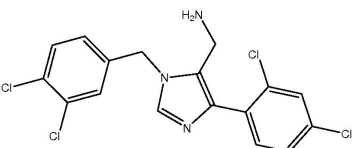
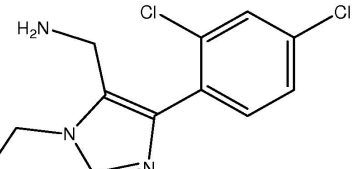
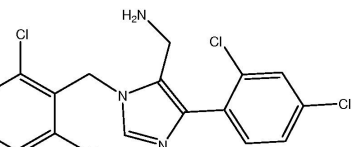
2a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-푸란-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		16.3	306.1	306.1	328.08		
3a	C-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		18.1	350.08	350.09	372.06		
4a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(5-메틸-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		34.3	320.12	320.04	342.1		
5a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(4-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		10.9	334.11	334.11	356.09		
6a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(3-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		17.2	384.11	384.13	406.09		
7a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		27.1	352.1	352.09	374.08		
8a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-프로필-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		48.7	268.12	268.18	290.11		
9a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(3-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		16.3	346.14	346.14	368.12		
10a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(3-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		14.5	334.11	334.11	356.09	356.17	

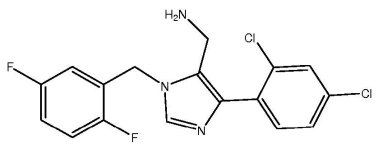
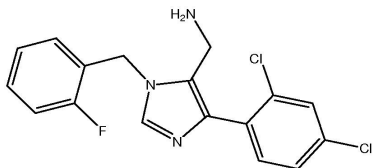
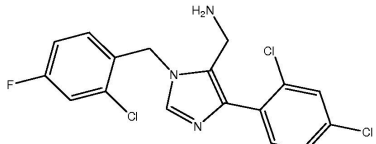
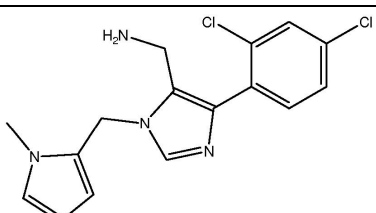
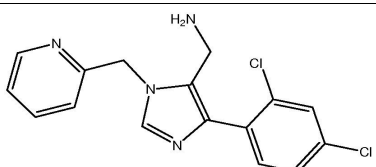
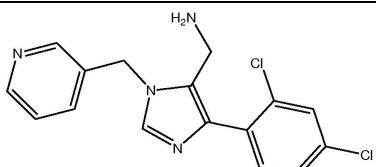
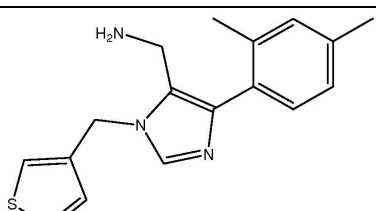
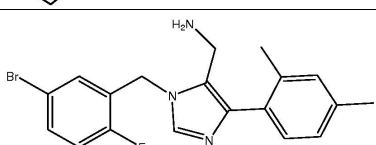
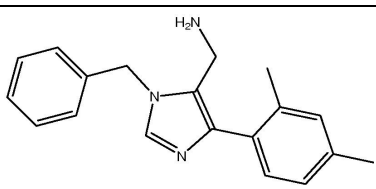
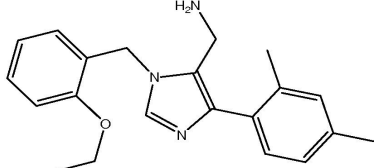
11 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-티오펜-3-일-메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		4.6	322.08	322.08	344.06	34 4.1 4	
12 a	C-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		32.5	412.02	412.02	434		
13 a	C-[3-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		36.1	368.07	368.08	390.05		
14 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		19.9	330.14	330.14	352.12		
15	C-[3-벤질-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		10.9	316.12	316.03	338.1		
16 a	C-[3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메틸-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		28	360.11	360.12	382.09		
17 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(3,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		19	352.1	352.11	374.08		
18 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		6.4	360.16	360.15	382.14	38 2.2 4	
19 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		35.2	384.11	384.11	406.09		
20 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2,3-디클로로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		34.3	384.04	384.05	406.02		

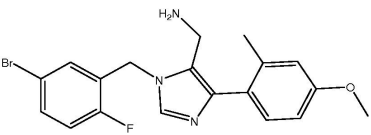
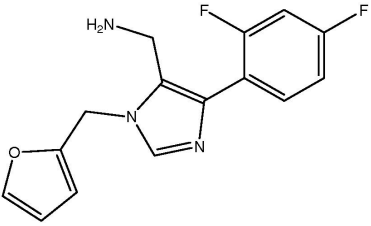
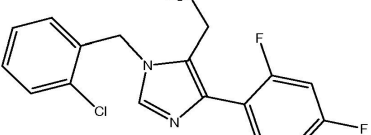
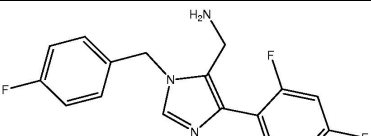
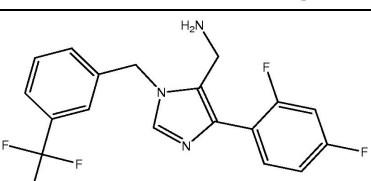
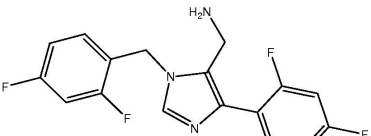
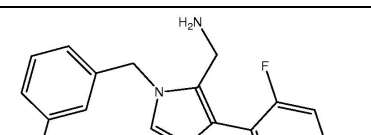
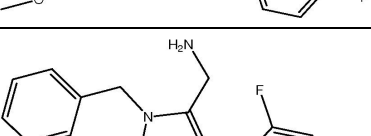
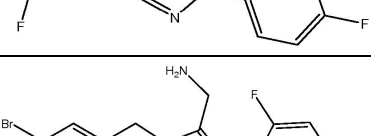
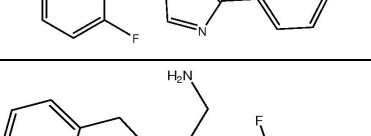
21 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		35.2	296.16	296.15	318.15		
22 a	C-[3-(4-클로로-벤질)-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		37.9	350.08	350.09	372.06		
23 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		5.5	400.1	400.11	422.08	42.16	
24 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(4-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		43.3	330.14	330.14	352.12		
25 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(3,4-디클로로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		33.4	384.04	384.05	406.02		
26 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2,6-디클로로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		39.7	384.04	384.05	406.02		
27 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2,5-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		22.6	352.1	352.12	374.08		
28 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		19	334.11	334.11	356.09		
29 a	C-[3-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		31.6	368.07	368.08	390.05		
30 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(피리딘-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		25.3	317.12	317.13	339.1		

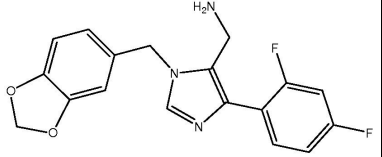
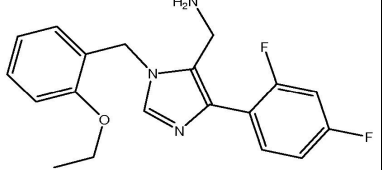
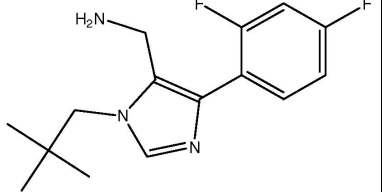
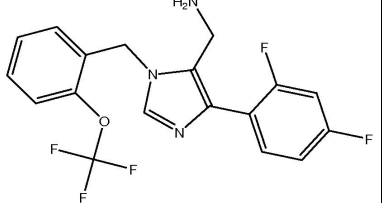
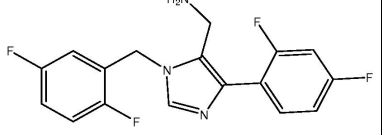
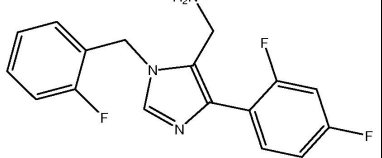
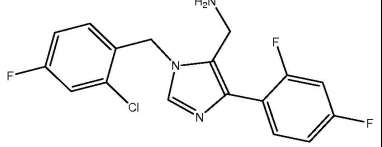
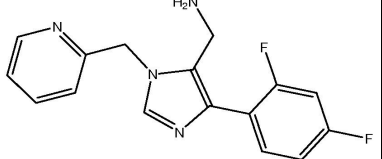
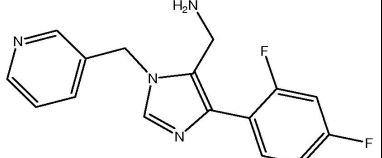
31 a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-피리딘-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		5.5	317.12	317.12	339.1		
32 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-티오펜-2-일-메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	338.05	338.05	360.03		
33 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-푸란-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	322.07	322.08	344.05		
34 a	C-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1	366.05	366.06	388.03		
35 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(5-메틸-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	336.09	336.09	358.07		
36 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	350.08	350.09	372.06		
37 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,6-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		4.6	368.07	368.08	390.05		
38 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1	400.08	400.1	422.06		
39 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1	368.07	368.08	390.05		
40 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-프로필-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		3.7	284.1	284.09	306.08		

41 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	362.11	362.11	384.09	
42 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1	350.08	350.09	372.06	
43 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-티오펜-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	338.05	338.06	360.03	
44 a	C-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		30.7	427.99	428	449.97	450.02
45 a	C-[3-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1.9	384.04	384.05	406.02	
46 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1	346.11	346.12	368.09	
47 a	C-[3-벤질-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	332.09	332.1	354.08	
48 a	C-[3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메틸-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	376.08	376.09	398.06	
49 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	368.07	368.08	390.05	
50 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	376.13	376.13	398.11	

51 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		3.7	400.08	400.1	422.06	
52 a	C-[3-(2,3-디클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		2.8	400.01	400.02	421.99	
53 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1	312.13	312.13	334.12	
54 a	C-[3-(4-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1.9	366.05	366.06	388.03	
55 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-트리플루오로메톡시-benzyl)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	416.07	416.09	438.05	
56 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		2.8	346.11	346.12	368.09	
57 a	C-[3-(2,4-디클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		9.1	400.01	400.05	421.99	
58 a	C-[3-(3,4-디클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1.9	400.01	400.01	421.99	
59 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-에틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		25.3	270.08	270.07	292.06	
60 a	C-[3-(2,6-디클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		2.8	400.01	400.02	421.99	422

61 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,5-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1.9	368.07	368.08	390.05	
62 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		0.1	350.08	350.09	372.06	
63 a	C-[3-(2-클로로-4-플루오로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		1.9	384.04	384.05	406.02	
64 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(1-메틸-1H-피롤-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		27.1	335.11	335.11	357.09	
65 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-2-일메틸-3H-프로필-4-일]-메틸아민		1.9	333.09	333.09	355.07	
66 a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-3-일메틸-3H-프로필-4-일]-메틸아민		0.1	333.09	333.1	355.07	
67 a	C-[5-(2,4-디메틸-페닐)-3-티오펜-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		42.4	298.17	298.13	320.15	
68 a	C-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(2,4-디메틸-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		37.9	388.11	388.13	410.09	
69 a	C-[3-벤질-5-(2,4-디메틸-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		40.6	292.22	292.21	314.2	
70 a	C-[5-(2,4-디메틸-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		16.3	336.25	336.24	358.23	

71 a	C-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(4-메톡시-2-메틸-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		30.7	404.11	404.12	426.09	
72 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-푸란-2-일-메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		11.8	290.13	290.13	312.11	
73 a	C-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2,4-디플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		27.1	334.11	334.12	356.09	
74 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-(4-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		44.2	318.14	318.15	340.12	
75 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-(3-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		28.9	368.14	368.15	390.12	390.17
76 a	C-[3-(2,4-디플루오로-벤질)-5-(2,4-디플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		40.6	336.13	336.14	358.11	
77 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-(3-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		24.4	330.17	330.17	352.15	
78 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-(3-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		46	318.14	318.15	340.12	
79 a	C-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(2,4-디플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		32.5	396.05	396.05	418.03	
80 a	C-[3-벤질-5-(2,4-디플루오로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		19.9	300.15	300.17	322.13	

81 a	C-[3-벤조[1,3]디옥솔-5-일 메틸-5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3H-이미다졸-4-일]-메 틸아민		46.9	344.14	344.15	366.12	366.18
82 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]- 메틸아민		14.5	344.19	344.19	366.17	366.15
83 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3-(2,2-디메틸-프로 필)-3H-이미다졸-4-일]-메 틸아민		27.1	280.19	280.19	302.18	302.19
84 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3-(2-트리플루오로메 톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민		9.1	384.13	384.15	406.11	
85 a	C-[3-(2,5-디플루오로-벤 질)-5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3H-이미다졸-4-일]-메 틸아민		36.1	336.13	336.13	358.11	
86 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3-(2-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]- 메틸아민		32.5	318.14	318.14	340.12	
87 a	C-[3-(2-클로로-4-플루 오로-벤질)-5-(2,4-디플루 오로-페닐)-3H-이미다 졸-4-일]-메틸아민		25.3	352.1	352.1	374.08	
88 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3-피리딘-2-일-메 틸-3H-프로필-4-일]-메 틸아민		29.8	301.15	301.14	323.13	
89 a	C-[5-(2,4-디플루오로-페 닐)-3-피리딘-3-일-메 틸-3H-프로필-4-일]-메 틸아민		22.6	301.15	301.14	323.13	

<609> 화학식(1b)의 화합물의 예를 하기 표에 나타냈다.

<610>

예제 번호	IUPAC 명칭	계산치 [M+H]	결과치 [M+H]	계산치 [M+Na]	결과치 [M+Na]	IC ₅₀ [μ M]	
1b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	385.12	385.1	407.11	-	3.7	
2b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-펜에틸-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	360.13	360.11	382.11	382.08	32.5	
3b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	418.06	418.15	440.05	-	2.8	
4b	{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-사이클로헥실-아민	367.19	367.16	389.17	-	10	
5b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	392.12	392.19	414.1	-	19.9	
6b	{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-디이소프로필-아민	369.21	369.25	391.19	-	10.9	
7b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-메틸-부틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	312.13	312.17	334.12	-	8.2	
8b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,4-디메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	392.12	392.2	414.1	-	12.7	
9b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-피리딘-3-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	347.11	347.16	369.09	-	7.3	
10b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	355.14	355.2	377.12	-	12.7	
11b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	312.13	312.1	334.12	-	6.4	
12b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-펜틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	312.13	312.18	334.12	-	6.4	
13b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(5-메틸-이소작솔-3-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	337.08	337.08	359.06	-	20.8	
14b	C-[3-아다만탄-1-일메틸-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	390.19	390.25	412.17	-	19	
15b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	360.13	360.11	382.11	-	19	
16b	6-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-헥산-1-올	342.15	342.22	364.13	-	12.7	
17b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	326.11	326.1	348.09	-	1.9	
18b	2-{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에톡시}-에탄올	330.1	330.16	352.09	-	20.8	
19b	{3-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-프로필}-사이클로헥실-아민	381.2	381.27	403.19	-	45.1	
20b	{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-(5-니트로-피리딘-2-일)-아민	407.1	407.18	429.08	-	8.2	
21b	C-[3-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	380.07	380.06	402.05	-	1.9	
22b	1-{3-[5-(1-아미노-에틸)-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-프로필}-피롤리딘-2-원	381.16	381.14	403.14	-	30.7	
23b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,3-디메틸-부틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	326.15	326.2	348.14	-	8.2	
24b	C-[3-벤질-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	332.09	332.15	354.08	-	0.9	
25b	C-[3-(4-브로모-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	410	410.08	431.98	-	6.4	
26b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	339.15	339.09	361.13	-	40.6	
27b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(5-메틸-과라진-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	348.1	348.1	370.08	-	19.9	

28b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	350.08	350.08	372.06	372.05	1.9	
29b	1-[3-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-프로필]-피롤리딘-2-원	367.14	367.2	389.12	-	22.6	
30b	3-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-프로필아민	456.03	456.1	478.01	-	17.2	
31b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,2-디페닐-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	422.15	422.22	444.13	-	45.1	
32b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	414.03	414.01	436.01	-	15.4	
33b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	346.11	346.17	368.09	-	4.6	
34b	6-[5-(1-아미노-에틸)-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-헥산-1-올	356.17	356.14	378.15	-	38.8	
35b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	362.11	362.17	384.09	-	11.8	
36b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,5-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	382.09	382.08	404.07	-	25.3	
37b	2-[3-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	394.09	394.12	416.07	416.14	48.7	
38b	5-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-펜탄-1-올	328.13	328.12	350.11	-	1.9	
39b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	333.09	333.15	355.07	-	4.6	
40b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,6-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	368.07	368.06	390.05	-	10.9	
41b	{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-페닐-아민	361.13	361.12	383.11	-	32.5	
42b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-페닐-부틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	374.15	374.21	396.13	-	7.3	
43b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	376.13	376.11	398.11	-	27.1	
44b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-메틸-부틸)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	326.15	326.13	348.14	-	40.6	
45b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	376.13	376.19	398.11	-	27.1	
46b	C-[3-(2,3-디클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	400.01	400.01	421.99	422.02	2.8	
47b	3-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-프로판-1-올	300.09	300.11	322.07	-	10.9	
48b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(5-메틸-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	336.09	336.16	358.07	-	5.5	
49b	C-[3-[2-(4-브로모-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	424.02	424.1	446	-	9.1	
50b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	418.06	418.15	440.05	-	15.4	
51b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(7-메틸-옥틸)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	382.23	382.19	404.21	-	37.9	
52b	C-[3-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	380.07	380.14	402.05	-	5.5	
53b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,3-디페닐-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	436.17	436.24	458.15	-	18.1	
54b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	368.07	368.14	390.05	-	4.6	
55b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	364.1	364.17	386.08	-	3.7	
56b	2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에탄올	286.07	286.08	308.05	-	19.9	

57b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-펜에틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	346.11	346.08	368.09	-	9.1	
58b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-피페리딘-1-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	353.17	353.22	375.15	-	42.4	
59b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	362.11	362.17	384.09	-	3.7	
60b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메톡시-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	300.09	300.16	322.07	-	20.8	
61b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-헥실-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	340.17	340.14	362.16	-	40.6	
62b	(S)-1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,4-디메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	406.14	406.11	428.12	-	10	
63b	1-[3-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	394.09	394.07	416.07	416.09	19	
64b	1-[3-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	394.09	394.07	416.07	416.09	28.9	
65b	C-[3-(2-사이클로헥스-1-에닐-에틸)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	350.15	350.21	372.13	-	2.8	
66b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	346.11	346.17	368.09	-	11.8	
67b	1-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	380.07	380.06	402.05	402.07	28.9	
68b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	382.09	382.08	404.07	-	26.2	
69b	{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-에틸-아민	313.13	313.12	335.11	-	19	
70b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-페닐-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	374.15	374.13	396.13	396.14	41.5	
71b	1-[3-(2-사이클로헥스-1-에닐-에틸)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	364.17	364.14	386.15	-	35.2	
72b	1-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-프로판-2-올	300.09	300.07	322.07	-	20.8	
73b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-피리딘-2-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	361.13	361.11	383.11	-	38.8	
74b		{2-[5-(3-아미노-프로필)-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-5-니트로-피리딘-2-일-아민	435.14	435.21	457.12	-	12.7

75b	C-[3-B i 페닐-4 - 일메틸- 5-(2,4 -디클로 로- 페닐)-3 H-이미 다졸-4 -일]-메 틸아민	408.13	408.2	430.11	-	23.5
76b	1-[5-(2,4-디 클로로 - 페닐)-3 -(3-메 톡시-벤 질)-3H -이미다 졸-4- 일]-에 틸아민	376.13	376.12	398.11	-	10
77b	C-[3-(3,4-디 클로로 - 벤질)-5 -(2,4- 디클로 로- 페닐)-3 H-이미 다졸-4 -일]-메 틸아민	400.01	400.09	421.99	-	7.3
78b	1-[5-(2,4-디 클로로 - 페닐)-3 - 피리딘- 3-일메 틸-3H- 이미다 졸-4- 일]-에 틸아민	347.11	347.1	369.09	-	28

79b	{2-[5-(2-아미노-에틸)-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-5-니트로-피리딘-2-일)-아민	421.12	421.18	443.1	-	16.3
80b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	376.13	376.12	398.11	-	2.8
81b	C-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	366.05	366.05	388.03	-	1
82b	C-[3-(4-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	366.05	366.12	388.03	-	15.4

83b	C-{5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-3H-이미다졸-4-일}-메틸아민	364.1	364.17	386.08	-	5.5
84b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-헥실-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	326.15	326.13	348.14	-	1
85b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-피리딘-2-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	347.11	347.17	369.09	-	24.4
86b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-프로필-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	284.1	284.15	306.08	-	17.2
87b	C-{5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[3-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)-프로필]-3H-이미다졸-4-일}-메틸아민	364.14	364.2	386.12	-	8.2

88b	(S)-1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,3-디페닐-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	450.19	450.15	472.17	-	28
89b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	400.08	400.15	422.06	-	1.9
90b	3-[3-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-프로필아민	408.11	408.17	430.09	-	14.5
91b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-페닐-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	360.13	360.21	382.11	-	12.7
92b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	368.07	368.14	390.05	-	1

93b	C-[3-(2,4-디클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	400.01	400.08	421.99	-	35.2
94b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-4-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	333.09	333.09	355.07	-	8.2
95b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	406.14	406.13	428.12	-	19.9
96b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	347.11	347.1	369.09	-	14.5
97b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-트리플루오로메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	416.07	416.07	438.05	-	2.8

98b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	400.08	400.16	422.06	-	27.1
99b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(7-메틸-옥틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	368.21	368.26	390.19	-	4.6
100b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-페녹시-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	362.11	362.17	384.09	-	34.3
101b	(S)-1-[3-[2-(6-클로로-1H-인돌-3-일)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	433.1	433.08	455.08	-	47.8
102b	C-[3-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	380.07	380.14	402.05	-	19

103b	(S)-1- {5-(2,4- -디클로로- 페닐)-3- -[2-(1H- -인돌-3- -일)-에틸]-3H- -이미다졸-4- -일}-에틸아민	399.14	399.11	421.13	421.15	44.2
104b	C-[5-(2,4-디클로로- -페닐)-3- -(3-이미다졸- 1-일-프로필)-3- H-이미다졸-4- -일]-메틸아민	350.12	350.18	372.1	-	5.5
105b	3-[3-[2- (6-클로로-1H- -인돌-3- -일)-에틸]-5- (2,4-디클로로- -페닐)-3- H-이미다졸-4- -일]-프로필아민	447.12	-	469.1	469.18	37.9
106b	1-[5-(2,4-디클로로- -페닐)-3- (4-페닐- 부틸)-3- H-이미다졸-4- -일]-에틸아민	388.17	388.14	410.15	-	28

107b	3-[3-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-프로필아민	408.11	408.17	430.09	430.19	42.4
108b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-트리플루오로메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	400.08	400.16	422.06	-	5.5
109b	1-[3-벤질-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	346.11	346.11	368.09	368.11	7.3
110b	(S)-1-{5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸]-3H-이미다졸-4-일}-에틸아민	417.13	417.11	439.11	439.14	42.4

111b	{2-[5-((S)-1-아미노-에틸)-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-5-니트로-파리딘-2-일)-아민	421.12	421.1	443.1	443.11	21.7
112b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	350.08	350.15	372.06	-	3.7
113b	4-{2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-에틸}-페놀	362.11	362.18	384.09	-	21.7
114b	C-{5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-에틸]-3H-이미다졸-4-일}-메틸아민	403.11	-	425.09	425.12	3.7

115b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-헨틸-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	326.15	326.13	348.14	-	29.8
116b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(4-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	360.13	360.12	382.11	382.12	23.5
117b	5-아제티딘-3-일-1-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-4-(2,4-디클로로-페닐)-1H-이미다졸	406.09	406.08	428.07	428.08	39.7
118b	1-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3H-이미다졸-4-일]-에틸아민	369.16	369.16	391.14	391.23	49.6
119b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,5-di플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	368.07	368.14	390.05	-	2.8

120b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	362.11	362.17	384.09	-	1.9
121b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	333.09	333.15	355.07	-	4.6
122b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-에틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	270.08	270.12	292.06	-	46
123b	C-[3-(2-클로로-6-플루오로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	384.04	384.12	406.02	-	1.9
124b	C-[3-(5-브로모-2-플루오로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민	427.99	-	449.97	449.99	34.3

<611> 본 발명의 하기 화합물을 비슷한 합성에 이용되는 필수적 경로를 따른 예비적 합성으로 제조하였다.

	IUPAC 명칭
11a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-티오펜-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
18a	C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
33a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-푸란-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
35a	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(5-메틸-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
72a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-푸란-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
84a	C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<613> 본 발명의 하기 화합물을 비슷한 합성에 이용되는 필수적 경로를 따른 예비적 합성으로 제조하였다.

예제 번호	IUPAC 명칭
11b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
17b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
21b	C-[3-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
23b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,3-디메틸-부틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
24b	C-[3-벤질-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
28b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
32b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
33b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
38b	5-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-펜탄-1-올
39b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
54b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
59b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
81b	C-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
92b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
104b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-이미다졸-1-일-프로필)-3H-이미다졸-4-yl]-메틸아민
112b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
120b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
121b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
125b	C-[3-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
126b	2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-2-페닐-에탄올
127b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(6-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
128b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
129b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
130b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-티오펜-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민
131b	C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<615> 일반적인 워크업(workup)

<616> 적절한 아민(V)(4 mmol) 및 알데히드(IV)(1 mmol)를 메탄올(5ml, 무수(dry))내에서 결합시켰다. 30분 후, 이소시아니드(II)(1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

<617> 다이옥산(dioxan)에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 Boc-보호기(Boc-protecting group)를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 이때 조반응 생성물(crude reaction product)은 semi-preparative LC-MS로 정제될 수 있다.

<618> 화합물의 순도는 HPLC-MS로 측정하였다. DP IV에 대한 IC₅₀ 값은 형광 분석법을 사용하여 측정하였다.

<619> 정제 및 특성화

<620> 결과물인 조반응 생성물을 원하는 피크로 대량-유도되는 표본샘플을 갖는 semi-preparative HPLC-MS를 사용하여

자동화 과정을 통해 정제하였다.

*semi-preparative HPLC-MS*를 통한 정제

장치:

- 2 x Varian PrepStar SD-1
- 1 x Dionex P580 Pump 1 Channel(MakeUP I)
- 1 x Dionex AXP-MS (MakeUP II)
- 1 x Dionex MSQ
- 1 x Dionex UVD 340V - Prep Flow Cell
- Gilson 215 Liquid Handler

컬럼:

SunFire Prep C18 OBD 5 μ m 19x50mm

방법:

- 컬럼 유속(Column Flow): 30 ml/min
- 용매(Solvent) A: 메탄올, 0,3% 아세트산
- 용매(Solvent) B: 물, 0,3 % 아세트산

농도구배를 위한 시간표 :

시간(분)	용매 A	용매 B
0.0	30.00	70.00
10.0	100.00	0.00
14.0	100.00	0.00
14.4	30.00	70.00
16.4	30.00	70.00

검출:

UV 254nm, 질량분석검출기(Mass Spectrometer Detector)(API-ES, positive)

화합물 검증(Compound verification)

분석용 HPLC-MS를 통한 화합물 검증은 정제 후에 하기의 장치, 컬럼 및 방법을 이용하여 이루어졌다.

화합물 순도의 분석방법

장치:

Agilent MSD 1100

컬럼:

- Agilent MSD 1 100 Column:
- YMC ODS-A 2.1x50, 3 μ m

방법:

- 컬럼 유속: 0.600 ml/min
- 용매 A: 아세토니트릴, 0.5% 아세트산
- 용매 B: 90% 물, 10% 아세토니트릴, 0,5 % 아세트산

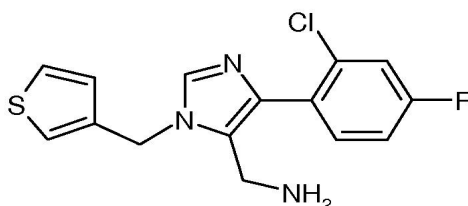
<651> 농도구배를 위한 시간표 :

시간(분)	용매 A	용매 B
0.0	0.00	100.00
2.5	90.00	10.00
4.0	90.00	10.00
4.5	0.00	100.00
6.0	0.00	100.00

<653> 검출:

<654> UV 254nm, 질량분석검출기(API-ES, positive)

<655> 화합물 11a: C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-티오펜-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<656>

<657> 4 mmol C-티오펜-3-일-메틸아민 및 1 mmol (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 5 ml 메탄올(무수)에 첨가하였다. 30분 후 1 mmol 2-클로로-4-플루오로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

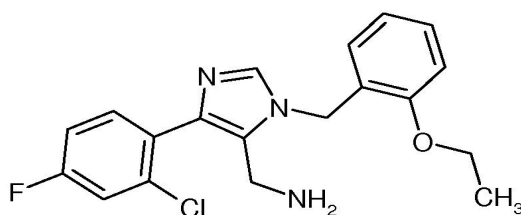
<658> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산 3 ml 및 물 320μl를 첨가하여 Boc-보호기를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물은 바로 semi-prep. LC-MS로 정제될 수 있다.

<659> 분자량(g/mol): 441.91

<660> RT-UV254nm(min): 2.39

<661> IC₅₀ DP4(nM): 120.5

<662> 화합물 18a: C-[5-(2-클로로-4-플루오로-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<663>

<664> 4 mmol 2-에톡시-벤질아민 및 1 mmol (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 5 ml 메탄올(무수)에 첨가하였다. 30분 후 1 mmol 2-클로로-4-플루오로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

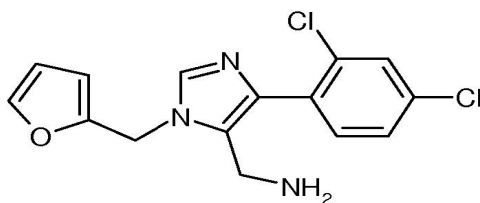
<665> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산 3 ml 및 물 320μl를 첨가하여 Boc-보호기를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물은 바로 semi-prep. LC-MS로 정제될 수 있다.

<666> 분자량(g/mol): 479.94

<667> RT-UV254nm(min): 2.67

<668> IC₅₀ DP4(nM): 141.2

<669> 화합물 33a: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-푸란-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<670>

<671> 4 mmol C-푸란-2-일-메틸아민 및 1 mmol (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 5 ml 메탄올(무수)에 첨가하였다. 30분 후 1 mmol 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

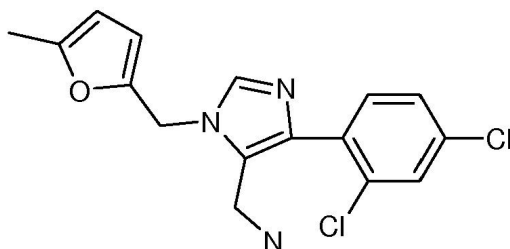
<672> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산 3 ml 및 물 320μl를 첨가하여 Boc-보호기를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물(crude reaction product)은 바로 semi-prep. LC-MS로 정제될 수 있다.

<673> 분자량(g/mol): 442.30

<674> RT-UV254nm(min): 2.53

<675> IC₅₀ DP4(nM): 93.3

<676> 화합물 35a: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(5-메틸-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<677>

<678> 4 mmol C-(5-메틸-푸란-2-일)-메틸아민 및 1 mmol (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 5 ml 메탄올(무수)에 첨가하였다. 30분 후 1 mmol 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

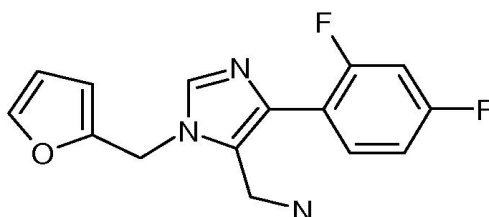
<679> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산 3 ml 및 물 320μl를 첨가하여 Boc-보호기를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물(crude reaction product)은 바로 semi-prep. LC-MS로 정제될 수 있다.

<680> 분자량(g/mol): 456.33

<681> RT-UV254nm(min): 2.69

<682> IC₅₀ DP4(nM): 98.9

<683> 화합물 72a: C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-푸란-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<684>

<685> 4 mmol C-푸란-2-일-메틸아민 및 1 mmol (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 5 ml 메탄올(무수)에 첨가하였다. 30분 후 1 mmol 2,4-디플루오로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

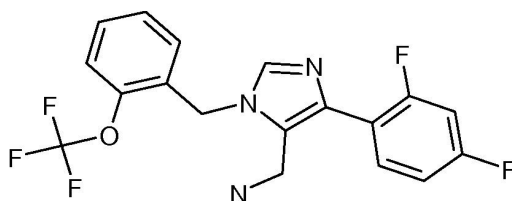
<686> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산 3 ml 및 물 320 μ l를 첨가하여 Boc-보호기를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물(crude reaction product)은 바로 semi-prep. LC-MS로 정제될 수 있다.

<687> 분자량(g/mol): 409.39

<688> RT-UV254nm(min): 1.26

<689> IC₅₀ DP4(nM): 3828.2

<690> 화합물 84a: C-[5-(2,4-디플루오로-페닐)-3-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<691>

<692> 4 mmol 2-트리플루오로메톡시-벤질아민 및 1 mmol (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 5 ml 메탄올(무수)에 첨가하였다. 30분 후, 1 mmol 2,4-디플루오로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

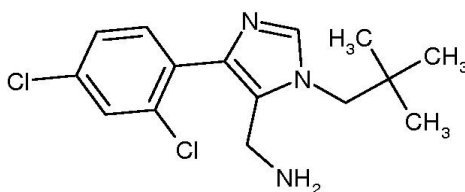
<693> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산 3 ml 및 물 320 μ l를 첨가하여 Boc-보호기를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물(crude reaction product)은 바로 semi-prep. LC-MS로 정제될 수 있다.

<694> 분자량(g/mol): 503.43

<695> RT-UV254nm(min): 2.83

<696> IC₅₀ DP4(nM): 1017.5

<697> 화합물 11b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2,2-디메틸-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<698>

<699> 2,2-디메틸-프로필아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

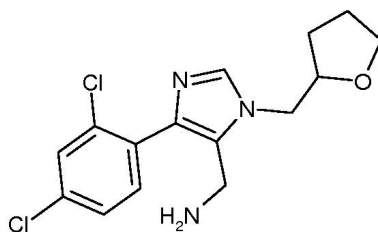
<700> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<701> 분자량(g/mol): 312.24

<702> RT-UV254nm(min): 2.69

<703> IC₅₀ DP IV 형광(fluorescent)(nM): 2584

<704> 화합물 17b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<705>

<706> C-(테트라하이드로-푸란-2-일)-메틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

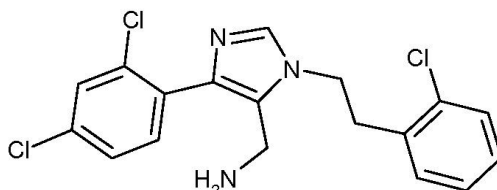
<707> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<708> 분자량(g/mol): 326.23

<709> RT-UV254nm(min): 1.79

<710> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 410

<711> 화합물 21b: C-[3-[2-(2-클로로-페닐)-에틸]-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<712>

<713> 2-(2-클로로-페닐)-에틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

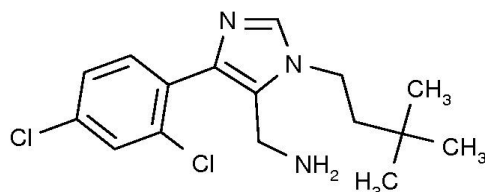
<714> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<715> 분자량(g/mol): 380.71

<716> RT-UV254nm(min): 2.78

<717> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 514

<718> 화합물 23b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,3-메틸-부틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<719>

<720> 3,3-디메틸-부틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정

제하였다.

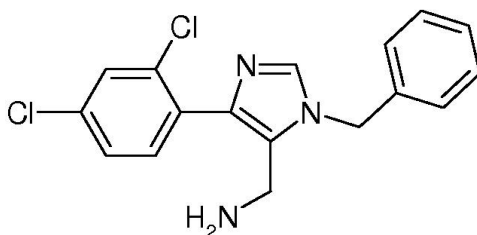
<721> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<722> 분자량(g/mol): 362.26

<723> RT-UV254nm(min): 2.77

<724> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 903

<725> 화합물 24b: (1-벤질-4-(2,4-디클로로페닐)-1H-이미다졸-5-일]메탄아민



<726>

<727> 벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

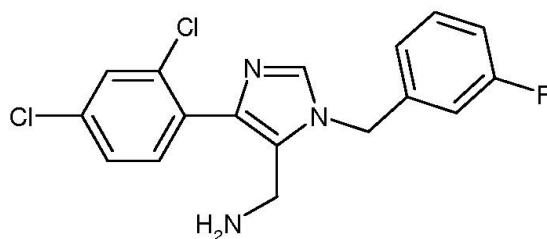
<728> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<729> 분자량(g/mol): 332.24

<730> RT-UV254nm(min): 2.65

<731> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 123

<732> 화합물 28b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,3-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<733>

<734> 3-플루오로-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

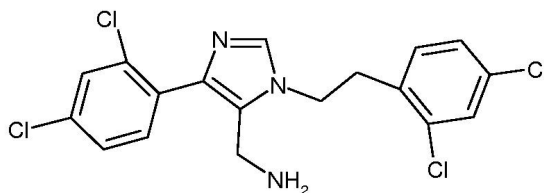
<735> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<736> 분자량(g/mol): 350.23

<737> RT-UV254nm(min): 2.80

<738> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 158

<739> 화합물 32b: C-{5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-3H-이미다졸-4-일}-메틸아민



<740>

<741> 2-(2,4-디클로로-페닐)-에틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

<742> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

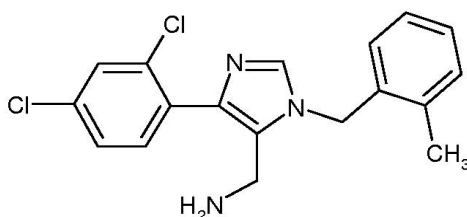
<743> 제조예 번호(Preparative example no.): 3

<744> 분자량(g/mol): 415.15

<745> RT-UV254nm(min): 3.00

<746> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 139

<747> 화합물 33b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메틸-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<748>

<749> 2-메틸-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

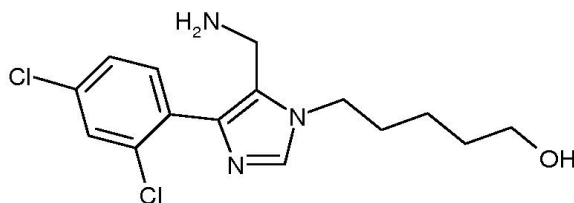
<750> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<751> 분자량(g/mol): 346.26

<752> RT-UV254nm(min): 2.84

<753> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 167

<754> 화합물 38b: 5-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-펜탄-1-올



<755>

<756> 5-아미노-펜탄-1-올(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에

첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

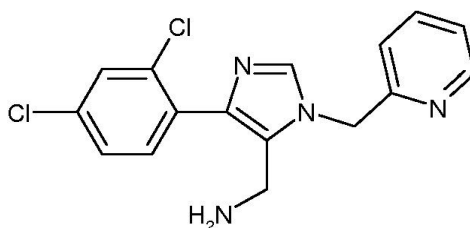
<757> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<758> 분자량(g/mol): 328.24

<759> RT-UV254nm(min): 0.99

<760> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 848

<761> 화합물 39b: 4-[2,4-디클로로페닐]-1-((피리딘-2-일)메틸)-1H-이미다졸-5-일]메탄아민



<762>

<763> C-피리딘-2-일-메틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

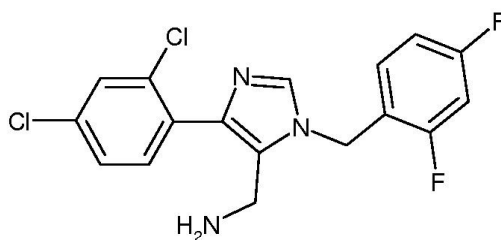
<764> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<765> 분자량(g/mol): 333.22

<766> RT-UV254nm(min): 2.05

<767> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 59

<768> 화합물 54b: C-[5-(2,4-디클로로페닐)-3-(2,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<769>

<770> 2,4-디플루오로-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

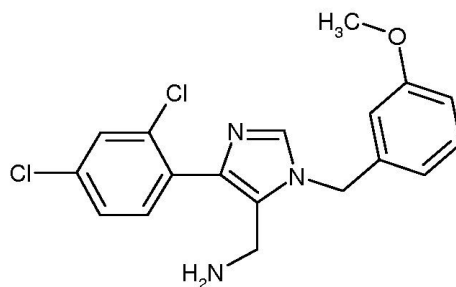
<771> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<772> 분자량(g/mol): 368.22

<773> RT-UV254nm(min): 2.83

<774> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 270

<775> 화합물 59b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<776>

<777> 3-메톡시-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

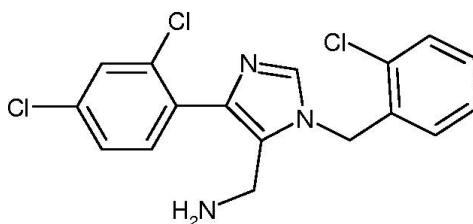
<778> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<779> 분자량(g/mol): 362.26

<780> RT-UV254nm(min): 2.75

<781> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 221

<782> 화합물 81b: C-[3-(2-클로로-벤질)-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<783>

<784> 2-클로로-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

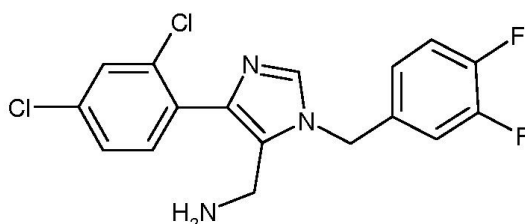
<785> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<786> 분자량(g/mol): 366.68

<787> RT-UV254nm(min): 2.79

<788> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 139

<789> 화합물 92b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3,4-디플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<790>

<791> 3,4-디플루오로-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

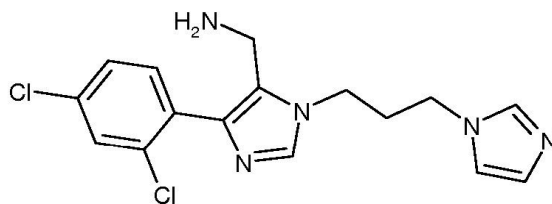
<792> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<793> 분자량(g/mol): 368.23

<794> RT-UV254nm(min): 2.88

<795> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 242

<796> 화합물 104b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(3-이미다졸-1-일-프로필)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<797>

<798> 3-이미다졸-1-일-프로필아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

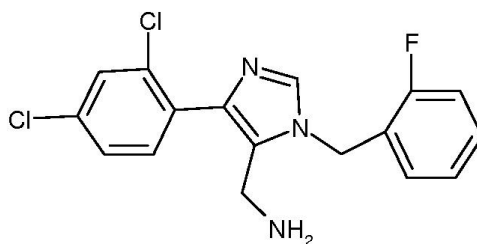
<799> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<800> 분자량(g/mol): 350.25

<801> RT-UV254nm(min): 0.43

<802> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 408

<803> 화합물 112b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-플루오로-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<804>

<805> 2-플루오로-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

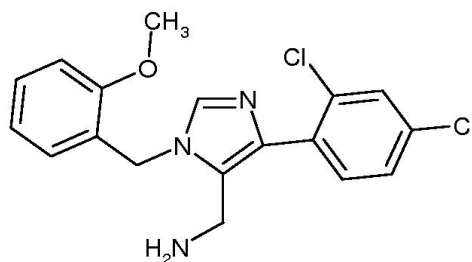
<806> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<807> 분자량(g/mol): 350.23

<808> RT-UV254nm(min): 2.72

<809> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 195

<810> 화합물 120b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<811>

<812> 2-메톡시-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

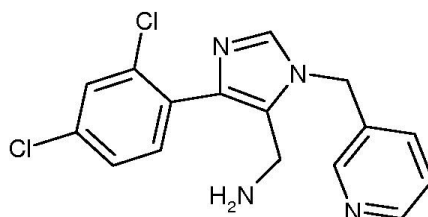
<813> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<814> 분자량(g/mol): 362.26

<815> RT-UV254nm(min): 2.68

<816> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 261

<817> 화합물 121b: (4-(2,4-디클로로페닐)-1-((피리딘-3-일)메틸)-1H-이미다졸-5-일)메탄아민



<818>

<819> C-피리딘-3-일-메틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

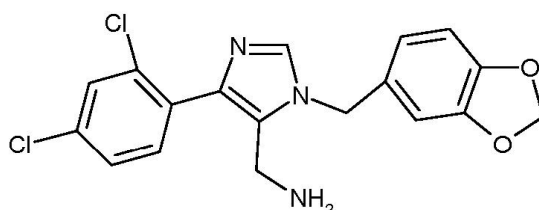
<820> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<821> 분자량(g/mol): 333.22

<822> RT-UV254nm(min): 1.36

<823> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 83

<824> 화합물 125b: C-[3-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<825>

<826> C-벤조[1,3]디옥솔-5-일-메틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

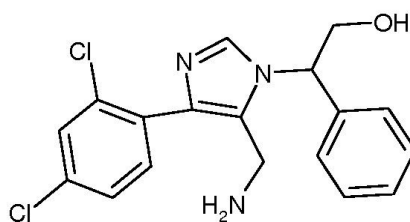
<827> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<828> 분자량(g/mol): 376.24

<829> RT-UV254nm(min): 2.61

<830> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 371

<831> 화합물 126b: 2-[5-아미노메틸-4-(2,4-디클로로-페닐)-이미다졸-1-일]-2-페닐-에탄올



<832>

<833> 2-아미노-2-페닐-에탄올(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

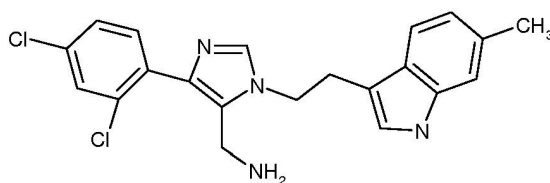
<834> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<835> 분자량(g/mol): 362.26

<836> RT-UV254nm(min): 2.64

<837> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 145

<838> 화합물 127b: C-{5-(2,4-디클로로-페닐)-3-[2-(6-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-3H-이미다졸-4-일}-메틸아민



<839>

<840> 2-(6-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

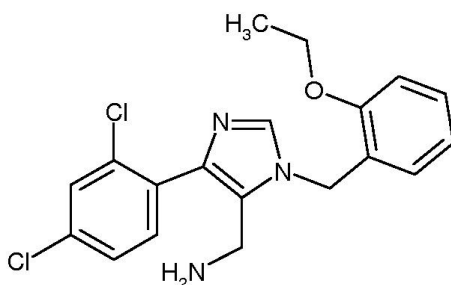
<841> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<842> 분자량(g/mol): 399.32

<843> RT-UV254nm(min): 2.97

<844> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 387

<845> 화합물 128b: (1-(2-에톡시벤질)-4-(2,4-디클로로페닐)-1H-이미다졸-5-일)메탄아민



<846>

<847> 2-에톡시-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

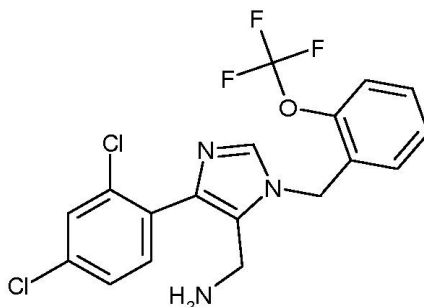
<848> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<849> 분자량(g/mol): 376.29

<850> RT-UV254nm(min): 2.08

<851> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 54

<852> 화합물 129b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-트리플루오로메톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일)-메틸아민



<853>

<854> 2-트리플루오로메톡시-벤질아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

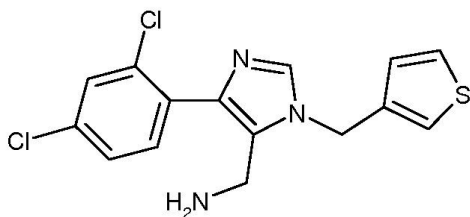
<855> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320 μ l)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<856> 분자량(g/mol): 416.23

<857> RT-UV254nm(min): 2.95

<858> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 70

<859> 화합물 130b: (4-(2,4-디클로로페닐)-1-((티오펜-3-일)메틸)-1H-이미다졸-5-일)-메탄아민



<860>

<861> C-티오펜-3-일-메틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

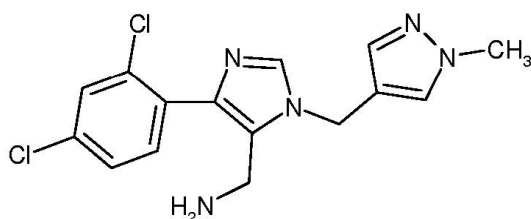
<862> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<863> 분자량(g/mol): 338.26

<864> RT-UV254nm(min): 2.66

<865> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 62

<866> 화합물 131b: C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일메틸)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민



<867>

<868> C-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸아민(4 mmol) 및 (2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(1 mmol)를 메탄올(5 ml, 무수)에 첨가하였다. 30분 후, 2,4-디클로로-1-[이소시아노-(톨루엔-4-술포닐)-메틸]-벤젠(1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40℃까지 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피 방법으로 정제하였다.

<869> 다이옥산에 용해시킨 4M 염산(3 ml) 및 물(320μl)을 첨가하여 카르바산 tert-부틸 에스테르를 이어서 제거하였다. 2-3시간 후에 용매를 증발시켰다. 조반응 생성물을 semi-preparative 크로마토그래피로 정제하였다.

<870> 분자량(g/mol): 336.23

<871> RT-UV254nm(min): 1.26

<872> IC₅₀ DP IV 형광(nM): 335

<873> 생물학적 시험

<874> 화합물은 많은 평가법을 통해 이들의 생물학적 활성을 시험할 수 있다.

<875> **생물학적 실시예 1**

<876> DP IV에 대한 IC₅₀ 결정

<877> 디펩티딜 펩티다제 (DP IV) 특이적 기질인 글라이실-프로릴-4-니트로아닐리드(Glycyl-Prolyl-4-Nitroanilide)(Gly-Pro-pNA)의 가수분해 활성의 억제능을 통해 화합물들의 디펩티딜 펩티다제 (DP IV) 억제성을 시험하였다. 모든 화합물을 DMSO에 희석시켰으며, IC₅₀은 100 μM의 최종농도에서 시작하여 연속적으로 11번 희석 (1:2)하여 결정될 수 있다. 분석시 최종 DMSO 농도는 5%(v/v)이다. 실험방식은 테칸 제네시스 프리덤 리퀴드 헨

들러(Tecan Genesis Freedom liquid handler) 및 제니오스 프로(테칸) 마이크로플레이트 리더(Genios Pro(Tecan) microplate reader)를 이용하여 자동화시켰다.

<878> 스탁 용액(Stock solutions)

<879> HEPES 버퍼

<880> 0.102M HEPES의 표준 용액을 준비하였다. 이온 강도(Ionic strength)(I=0.32)를 KCl로 조정하고, pH(pH 7.6)는 KOH로 조정하였다.

<881> 기질

<882> 초순수에 용해시킨 2.16 mM의 Gly-Pro-pNA 용액을 준비하였다.

<883> 샘플

<884> 모든 샘플은 DMSO 에 녹여 10 mM 스택 용액으로 준비하였다.

<885> DP IV

<886> 돼지의 신장에서 유래한 DP IV(pDP IV) 또는 재조합 인간 DP IV를 약 $40-50 \mu\text{U ml}^{-1}$ 의 최종 활성을 갖도록 HEPES 버퍼에 희석시켰다. DP IV는 리퀴드 핸들러(liquid handler) 상에서 냉각 랙(cooling rack)(4℃) 내에 보관하였다.

<887> 평가방법

<888> 평가는 제니오스 프로 마이크로플레이트 리더(Genios Pro microplate reader)가 연결된 프리덤 리퀴드 핸들러(Freedom liquid handler)를 사용하여 상온에서 수행될 수 있다. 각각의 샘플은 두 번 측정하였다. 각각의 샘플 스택 용액은 폴리프로필렌 96-웰 플레이트 내에 DMSO를 이용하여 1:5 비율로 전희석(predilute)시켰다. 이러한 전희석물로부터 DMSO 내에서 10개의 연속적인(1:2) 희석액을 제조하였다. 11개 DMSO 희석액 13.5 μl 및 DMSO 만을 측정용 마이크로플레이트(2개)로 옮기고, 86.5 μl 물, 100 μl HEPES 버퍼 및 50 μl 기질 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 효소 반응은 각각의 웰에 20 μl 효소 용액을 첨가함으로써 개시되고, 이때 마이크로플레이트는 즉시 마이크로플레이트 리더기로 옮겨졌다. 짧게 혼합(20초)시킨 후, 4-니트로아닐린(pNA)의 방출량을 405 nm 에서 30 사이클 동안(약, 18분) 모니터링하였다.

<889> 평가 후 계산은 마젤란(테칸) 앤 그래피트 소프트웨어((Magellan(Tecan) and Graphit Software)를 이용하였다. 각각의 웰에 대해 선형구배를 계산하고, 2개 값을 평균내었다. 잔류물 활성은 억제제 대신 용매만을 포함한 샘플에 대한 관계로 계산하고, %로 나타내었다. 잔류물 활성은 억제 농도의 로그값에 대비하여 플롯되고, IC₅₀은 0 내지 100% 범위로 조정된 4-파라미터로 계산되었다.

<890> Ki 및 저해 유형

<891> Ki 결정을 위해 IC₅₀ 결정에서 기술한 방법으로 DP IV 활성을 측정하였다. Ki 결정을 위해 샘플을 3번씩(triplicates) 분석하였다. 억제제를 물에서 연속적으로 희석시킨 7개 희석액(IC₅₀ 결정에 의해 계산된 범위)을 4개의 연속적인 기질 희석액으로 분석하였다.

<892> 데이터는 그래피트 소프트웨어를 사용하여 저해 방정식에 대한 비선형 회귀법으로 분석하였다. Ki-값 및 저해 유형은 가장 최선으로 조정된 결과를 보여주는 저해 방정식(경쟁적, 부분 경쟁적, 비경쟁적)을 사용하여 결정하였다.

<893> DP9 및 DPII 평가

<894> DP IV 측정에서 기술된 것과 유사한 방법으로 DPII 및 DP9에 대한 IC₅₀ 값을 결정하였다.

<895> DP9 에 대한 기질로서 Gly Pro-AMC를 최종 농도 0.25 mM로 사용하였다.

<896> DPII에는 HEPES 버퍼 대신 pH5.5의 0.2 M 아세트산나트륨 버퍼를 사용하였다. 기질로서 Gly-Pro-AMC를 최종 농도 1 mM로 사용하였다.

<897> 시험한 몇몇 예제 화합물(각각의 경우마다 예비적 합성(preparative synthesis)에 의해 얻어짐)의 결과는 하기와 같다.

[표 2]

화학식 1의 화합물의 DP IV, DPII 및 DP9에 대한 동역학 상수(Kinetic constant)

Ex. No.	IC ₅₀ DPII (M)*	K _i DPII (M)	IC ₅₀ DP9 (M)	K _i DP9 (M)	IC ₅₀ DP IV (M)*	K _i DP IV (M)	Selectivity (선택성) DPII(IC ₅₀)/DP IV(K _i)	Selectivity (선택성) DP9(IC ₅₀)/DP IV(K _i)
11b	8.38*10 ⁻⁵		n.d.		2.58*10 ⁻⁶	5.75*10 ⁻⁸	1,457	
21b	4.62*10 ⁻⁶	3.18*10 ⁻⁶	1.28*10 ⁻⁶	9.25*10 ⁻⁷	5.14*10 ⁻⁷	2.94*10 ⁻⁸	157	44
23b	n.d.		5.61*10 ⁻⁵		9.03*10 ⁻⁷	2.36*10 ⁻⁸		2,377
24b	3.00*10 ⁻⁵		1.21*10 ⁻⁴		1.23*10 ⁻⁷	4.74*10 ⁻⁹	6,329	25,527
38b	6.06*10 ⁻⁵		4.65*10 ⁻⁵		8.48*10 ⁻⁷	4.11*10 ⁻⁸	1,474	1,131
39b	n.d., >1*10 ⁻⁴		1.19*10 ⁻⁴		5.9*10 ⁻⁸	5.68*10 ⁻⁹	> 176,056	20,951
59b	3.89*10 ⁻⁵		1.22*10 ⁻⁴		2.21*10 ⁻⁷	1.53*10 ⁻⁸	2,542	7,974
81b	7.46*10 ⁻⁶	2.18*10 ⁻⁶	3.83*10 ⁻⁵	7.65*10 ⁻⁶	1.39*10 ⁻⁷	1.95*10 ⁻⁸	383	1,964
104b	2.77*10 ⁻⁴		1.75*10 ⁻⁵		4.08*10 ⁻⁷	3.02*10 ⁻⁸	9,172	579
112b	3.69*10 ⁻⁵		1.02*10 ⁻⁴		1.95*10 ⁻⁷	1.05*10 ⁻⁸	3,514	9,714
120b	1.86*10 ⁻⁵		5.97*10 ⁻⁵		2.61*10 ⁻⁷	1.58*10 ⁻⁸	1,177	3,778
121b	1.22*10 ⁻⁴		1.03*10 ⁻⁴		8.3*10 ⁻⁸	2.96*10 ⁻⁹	41,216	34,797
125b	1.79*10 ⁻⁵		7.47*10 ⁻⁵		3.71*10 ⁻⁷	3.80*10 ⁻⁸	471	1,966
126b	2.00*10 ⁻⁵		7.07*10 ⁻⁵		1.45*10 ⁻⁷	1.06*10 ⁻⁸	1,887	6,670
128b	3.42*10 ⁻⁶	1.57*10 ⁻⁶	3.43*10 ⁻⁵		5.4*10 ⁻⁸	6.33*10 ⁻⁹	540	5,419
129b	1.55*10 ⁻⁶	4.42*10 ⁻⁶	5.32*10 ⁻⁵		7.0*10 ⁻⁸	6.54*10 ⁻⁹	237	8,135
130b	1.43*10 ⁻⁶	3.84*10 ⁻⁶	9.73*10 ⁻⁵	2.15*10 ⁻⁵	6.2*10 ⁻⁸	7.69*10 ⁻⁹	186	12,653

* 값은 >1e-4 로 추정된 값임

n.d. - 결정되지 않음

생물학적 실시예 2

세포독성 스크리닝 및 LD50 결정

화학물의 세포독성은 간세포 종양세포주 Hep-G2를 이용하여 스크리닝될 수 있다.

96 웰 플레이트(50000 세포/웰)에서 24시간 배양 후, 화학물(DMSO에 용해된)을 첨가하고, 다시 24시간 배양 후, 세포독성 및 세포의 활력을 사이토독스-원 균질 막 독성 평가법(CytoTox-One Homogeneous membrane toxicity assay)(Promega)을 이용하여 분석하였다.

각각 화학물마다 세 가지 농도(100 μM, 2 μM, 40 nM)로 세개씩(triplicates) 분석하였다. 최종 DMSO 농도는 1% 였다.

세포독성 평가를 위해, 24시간 배양 후의 세포 배양액 내 LDH 활성을 분석하였다. 비처리 대조군을 0% 세포독성으로 설정했다. 100% 값을 위해 용해된 비처리 세포의 LDH활성을 분석하였다.

세포활력 측정을 위해, 세포로부터 세포 배양액을 제거하고, 모든 세포를 용해 버퍼(lysis buffer)로 용해시켰다. LDH 활성을 측정하고, 비처리 대조군을 100% 활력으로 설정하였다.

LD50 결정을 위해, 간 종양세포주 HEP-G2 및 신경아세포종 세포주 SY5Y를 이용할 수 있다. 화학물의 8개 연속적 희석액(최고 농도 1 mM)의 효과를 상기에서 기술한 방법으로 조사하였다.

결과

몇몇 예제 화합물(각각의 경우마다 예비적 합성(preparative synthesis)에 의해 준비됨)의 세포독성을 Hep-G2 세포를 이용하여 스크리닝하였다. 화합물은 100 μ M, 2 μ M 및 40 nM 농도로 시험하였다.

시험된 예제들은 낮은 농도(2 μ M 및 40 nM)에서는 세포독성이 관찰되지 않았다. 예제 화합물이 100 μ M 농도일 때의 데이터를 표 3에 요약하였다.

예제 2b, 8b, 11b, 12b, 14b 및 15b에서는 세포독성 효과가 관찰되지 않았다. 강한 세포독성 효과는 예제 1b 및 7b에서 관찰되었다. 가장 강한 세포독성은 DPII 및 DP9 억제에 대해 가장 높은 효능을 갖는 예제 7b에서 발견되었다(즉, DP IV에 대해서는 가장 낮은 선택성을 나타냄).

모든 다른 시험 화합물들은 중요하지 않을 정도의 낮은 세포독성을 나타냈다.

[표 3]

Hep-G2 또는 SY5Y 세포에 대한 화합물의 세포독성 요약

Ex. No.	Cytotox (세포독성) 100 μ M (%) HEPG2	Viability (세포 활력) 100 μ M (%) HEP-G2	Observed cytotox (관찰된 세포독성)	LD50 cytotox (세포독성) HEP-G2 (mM)	LD50 Viability (세포 활력) HEP-G2 (mM)	LD50 cytotox (세포독성) SY5Y (mM)	LD50 Viability (세포 활력) SY5Y (mM)
11b	4.6	113.1					
21b	97.1	9.8	100% lysis				
23b	56.8	98.6	50% lysis, 100% spheric cells				
24b	5.9	119.2	10% spheric cells	0.18	0.20	0.19	0.11
38b	0	106.7					
39b	3.9	115.7	20% spheric cells	0.74	0.80	0.60	0.29
59b	1.2	116.3	10% spheric cells				
81b	n.d.	n.d.		0.12	0.14	0.16	0.07
104b	2.9	104.1					
112b	3.0	111.4					
120b	11.6	108.9	50% spheric cells	0.17	0.21	0.16	0.10
121b	0	104.0		0.92	1.05	0.68	0.46
125b	10.6	88.9					
126b	5.8	118.8	10% spheric cells				
128b	n.d.	n.d.		0.14	0.15	0.15	0.07
129b	n.d.	n.d.		0.16	0.15	0.21	0.13
130b	n.d.	n.d.		0.21	0.24	0.28	0.17

n.d. 결정되지 않음

생물학적 실시예 3

- <921> Caco-2 수송 평가법
- <922> Caco 실험에서의 억제제 농도 결정
- <923> Caco 실험에서의 억제제 농도는 재조합 인간 DP IV 억제제에 대한 이들의 효능으로부터 결정될 수 있다.
- <924> 100 μ l 샘플, 100 μ l HEPES 버퍼 및 50 μ l 기질(Gly Pro-pNA, 0.15 mM 최종 농도, 1.5 Km 에 상응)을 혼합하였다. 반응은 20 μ l rhDP IV를 첨가함으로써 개시되고, 405 nm에서 pNA의 방출을 모니터링했다. 샘플은 여러 희석액(희석하지 않은 것, 1:10, 1:100, 1:1000)으로 분석하였다. 희석은 Caco 평가용 버퍼(Caco assay buffer) 내에서 이루어졌다. Caco-평가용 버퍼 단독일 때 측정된 활성을 100%로 설정하고, 억제 농도는 20 내지 80% 억제 결과를 나타내는 희석액으로부터 경쟁적 저해에 대한 방정식에 따라 계산되었다.

$$I = \left(\frac{v_0}{v_i} - 1 \right) * 2.5K_i * 2.7 * DF$$

- <925>
- <926> I = 억제제 농도 (inhibitor concentration)
- <927> V₀ = 억제제 없는 반응의 속도(Caco 평가용 버퍼 단독)
- <928> V_i = 억제제 샘플이 있는 반응의 속도
- <929> K_i = 화합물의 K_i-값
- <930> DF = 샘플의 희석 인자(dilution factor)
- <931> 수송 평가법(Transport assay)
- <932> 인간 결장 선암 세포주 Caco-2 를 6- 또는 24- 트랜스웰 마이크로플레이트(Costar)에서 10% FBS 및 0.5% 젤타마 이신(Invitrogen)을 포함하는 MEM-알파 배지로 21일간 키웠다. 21일 배양한 후, 경상피 전기 저항(transsepithelial electrical resistance) 측정을 통해 세포 층의 보존성(integrity)을 평가하였다.
- <933> 수송 측정은 3개씩 pH7.5에서 수행하였다. 각각의 화합물 및 방향(정점에서 기저로(a-b), 기저에서 정점으로(b-a))을 위해, 두 가지 구별되는 실험법을 이용하였다. 샘플은 실험 초기 및 60분 후에 공여자 및 수여자 구획으로부터 수집하였다(6-웰 플레이트에서는, 공여자는 0 및 120분에, 수여자는 15, 30, 60 및 120분 후에 수집함).
- <934> 샘플은 인간 재조합 DP IV의 억제능 평가를 위해 여러 희석액으로 분석하였으며, 화합물 농도는 이전에 결정된 K_i-값(상기에서 보여짐)을 이용하여 계산될 수 있다.
- <935> 투과도 계수 P_{app} 는 하기의 방정식에 따라 계산되었다.

$$P_{app} = \frac{V_A}{A * t} * \frac{C_{At}}{C_{D0}}$$

- <936>
- <937> V_A = 수여자 구획의 부피
- <938> A = 트랜스웰 막의 면적
- <939> t = 샘플링 시간
- <940> C_{At} = 샘플링 시간에서 수여자 구획에서의 농도
- <941> C_{D0} = t=0 에서 공여자 구획에서의 농도
- <942> 1e-5 cm/s보다 큰 P_{app}-값은 양호한 투과성으로 평가되었고, 1e-6보다 작은 값은 양호하지 않은 투과성으로 평가되었다. 이들 값 사이의 P_{app}-값은 중간 정도의 투과성으로 평가되었다. a-b 및 b-a 수송 사이에 특징적인 차이가 없는 화합물은 수동 수송으로 평가되었다.

<943>

결과

<944>

DP IV에 대한 가장 최선의 Ki 값을 가지며, 낮은 세포독성을 나타내는 몇몇 화합물을 대상으로 Caco-2 단일층 침투능을 분석하였다. 수송 데이터는 표 4에 요약하였다.

<945>

모든 화합물에 대해 $1e-5$ cm/s 이상인 P_{app} -값은 세포층을 통과하는 양호한 수송을 나타내는 것이다. 이러한 측정된 수송 속도는 예상 수송 속도와 같은 범위에 있었다. 정점에서 기저로 및 기저에서 정점으로의 비슷한 수송 속도는 순수한 수동 수송이 존재한다는 것과 화합물이 P-당단백질(P-Glycoprotein, Pgp)의 기질이 아니라는 것을 보여주는 것이다.

<946>

[표 4]

<947>

Caco-2 단일층을 통과하는 화합물의 수송성

Ex. No.	Caco 정점에서 기저로 (apical to basal) P_{app} (cm/s)	Caco 기저에서 정점으로 (basal to apical) P_{app} (cm/s)	수송성 (Transport)	예상되는 Caco-2 투과성(cm/s) (Permeability)
24b	3.75×10^{-5}	4.17×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	4.83×10^{-5}
39b	4.06×10^{-5}	4.25×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	3.40×10^{-5}
59b	4.97×10^{-5}	3.83×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	4.97×10^{-5}
81b	4.19×10^{-5}	1.60×10^{-5}	good, active in (양호, 능동)	5.49×10^{-5}
112b	4.48×10^{-5}	4.21×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	4.68×10^{-5}
120b	5.12×10^{-5}	5.28×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	7.50×10^{-5}
121b	3.64×10^{-5}	4.04×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	2.49×10^{-5}
126b	2.25×10^{-5}	1.65×10^{-5}	good (양호, 수동)	2.45×10^{-5}
128b	4.51×10^{-5}	1.50×10^{-5}	good, active in (양호, 능동)	8.87×10^{-5}
129b			n.d.	8.12×10^{-5}
130b	4.00×10^{-5}	3.12×10^{-5}	good, passive (양호, 수동)	6.01×10^{-5}

<948>

<949>

n.d. 결정되지 않음

<950>

생물학적 실시예 4

<951>

생체 내(in vivo) 항불안(anti-anxiety) 시험

<952>

본 발명의 화합물은 불안 또는 우울증 예방 및 치료를 위한 용도를 기대할 수 있다. 본 발명 화합물의 효능은 하기의 생체 내 모델로 시험될 수 있다.

<953>

(i) 고가 플러스형 미로 검사(Elevated plus maze test), WO 02/34243의 pp.19-21, 실시예 2에 기술된 프로토콜은 참고문헌에 의해 이들 전체로서 본원에 통합된다.

<954>

(ii) 사회적 상호작용 검사(social interaction test), WO 02/34243의 pp.21-23, 실시예 3에 기술된 프로토콜은 참고문헌에 의해 이들 전체로서 본원에 통합된다.

<955>

생물학적 실시예 5

<956>

테트라틱 인카운터 테스트(Tetradic encounter test), 주기적인 활동 과정(circadian courses of activity),

음식 및 음료 섭취 행동성

- <957> 화합물
- <958> 시험 화합물 C 염산염으로서 예제 130b
- <959> 급성 투여용 (위관 영양법을 통한):
- <960> 운반체 0.5% 나트로졸
- <961> 용액 저장 -20℃ 암실
- <962> 예제 130b 를 0.5% 나트로졸에 용해시키고 행동 시험(behavioural testing) 전에 40분간 급성 경구투여(위관 영양법)하였다. 예제 130b는 5ml/kg 용량으로 0.3, 1.0 및 3.0 mg/kg 의 투여량을 각각 투여하였다.
- <963> 만성 투여용 (음용액을 통한 경구투여(p.o.))
- <964> 운반체 탭 워터(tap water)
- <965> 용액 저장 상온
- <966> 염산염으로서 예제 130b를 탭 워터(tap water)에 0.03, 0.1 및 3.0 mg/ml 농도로 용해시켰다. 하루 음용액 섭취량을 동물(동물의 체중: 약 300g)당 약 30 ml 라고 가정하면, 이러한 농도는 약 3, 10 및 30 mg/kg/day의 투여량이 될 수 있다. 용액은 매일 신선하게 준비하였다. 만성 투여 기간 동안, 용액 제공은 각 동물마다 하루에 40 ml로 제한하였다.
- <967> 참고 화합물
- <968> 참고 화합물 A 클로르디아제폭시드(Chlordiazepoxide, CDZ)
- <969> Batch No.: 94H1023
- <970> CAS No.: 438-41-5
- <971> 공급자(supplier): Sigma-Aldrich Chemie GmbH
- <972> 급성 투여용 (복강내 주사(i.p.))
- <973> 운반체 0.9 % 염화나트륨(식염수)
- <974> 클로르디아제폭시드를 0.9% 염화나트륨에 용해시키고, 1 ml/kg 용량으로 3 mg/kg 의 투여량을 행동 시험 30분 전에 급성으로 복강 내 주사하였다(테스트 그룹 TG 2, 하기에서 보임). 용액은 매일 신선하게 준비하였다.
- <975> 참고 화합물 B 이미프라민 염산염(Imipramine hydrochloride)
- <976> Batch No.: 014K0800
- <977> 공급자(supplier): Sigma Aldrich
- <978> 종류(description): 분말
- <979> 운반체 0.9% 염화나트륨(식염수)
- <980> 만성 투여용 (하루에 한번 복강내 주사):
- <981> 운반체 0.9 % 염화나트륨(식염수)
- <982> 이미프라민을 0.5 % 나트로졸에 용해시키고, 1 ml/kg 용량으로 15 mg/kg/day 의 투여량을 하루에 한번씩 8일 동안 복강 내 주사하였다(테스트 그룹 TG 11, 하기에서 보임).
- <983> 운반체(Vehicle)
- <984> 모든 시험 화합물의 운반체
- <985> (급성 투여): 0.5% 나트로졸
- <986> (히드록시에틸셀룰로오즈)

- <987> 공급자: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
- <988> Batch No.: 302121
- <989> 대조군의 경우에는(시험 그룹 TG 1, 하기에 보임) 0.5 % 나트로졸을 행동 시험 40분 전에 5 ml/kg 용량으로 급성 경구투여(위관 영양법)하였다.
- <990> 클로르디아제폭시드 및 이미파라민의 운반체
- <991> (급성 투여): 0.9 % 염화나트륨(식염수)
- <992> 공급자: Braun Melsungen AG
- <993> Batch No.: 5441A162
- <994> 종류(description): 0.9 % 용액
- <995> 모든 시험 화합물의 운반체
- <996> (만성 투여): 탭 워터(tap water)
- <997> 만성 투여 동안, 대조군 그룹(시험 그룹 TG 10, 하기에 보임)은 음용액으로서 하루에 탭 워터(tap water) 40ml 를 받았다.
- <998> **재료(Materials)**
- <999> 시험 시스템(*Test system*)
- <1000> 216마리 Sprague Dawler 스투트(rats). 동물은 연구 개시점에 6주령 정도가 되었다. 이들은 4 마리 그룹(급성 동물)으로 사육하거나, 단독 케이지에서(만성 동물) 사육하였고, 12시간씩의 명암주기로(12h/12h light/dark)(오전 2시에 명 단계 시작), 20℃, 60% rH 조건에서 사육하였다. 동물은 Elevage Janvier, France에서 공급받았다.
- <1001> 사육(*Housing*)
- <1002> 시험 그룹("급성 동물" 또는 "만성 동물")에 따라, 동물은 케이지마다 4 마리씩 Markolon 타입 IV 그룹 사육케이지 내에서 사육하거나("급성 동물") Markolon 타입 III 단독 케이지 내에서 사육하였으며, 각각의 케이지는 강화된 덮개(5 cm)를 구비하였다. 전체 단계동안, 표준사료와 탭 워터(tap water)는 H 미로 검사에 앞선 음식 제한기간 및 화합물의 만성 투여 단계를 제외하고는, 임의로 제공되었다(하기에 보임). 동물의 케이지는 2주에 한 번씩 교체하였다. 이때, 동물의 체중을 프로토콜 시트 상에 기록하였다.
- <1003> 시험 그룹
- <1004> 동물은 하기의 시험 그룹(T)에 따라 우연적으로 배정하였다.
- <1005> [표 5]

<1006> 테스트 그룹

	Tetradic encounter (테트라딕 인카운터) (compound acute) (급성 투여 화합물)	Circadian activity (주기적인 활동) (compound chronic) (만성 투여 화합물)	No. of animals (동물의 수)
TG1	Vehicle (Natrosol)		12
TG2	CDZ 3 mg/kg		12
TG7	예제 130b 0.3 mg/kg		12
TG8	예제 130b 1.0 mg/kg		12
TG9	예제 130b 3.0 mg/kg		12
TG10		운반체 (물)	12
TG11		이미파라민 15 mg/kg/day	12
TG16		130b 3 mg/kg/day	12
TG17		130b 10 mg/kg/day	12
TG18		130b 30 mg/kg/day	12
Total number of animals (전체 동물의 수)			120

<1007>

<1008> 재료 및 기구

<1009> 테트라딕 인카운터 테스트(tetradic encounter test)를 위한 오픈 필드($100 \times 100 \times 50 \text{ cm}^3$ 검정색 나무소재의 투기장(black wooden arena))

<1010> 비디오 장비

<1011> PB3002 scales, Mettler-Toledo

<1012> 알트로민 사료(Altromin diet) 1324, Atromin GmbH, Lage

<1013> 적외선 활성 모니터링 케이지, TSE Scientific Equipment GmbH, Bad Homburg. 케이지는 $46 \times 46 \times 26 \text{ cm}^3$ 크기이다. 각각의 케이지는 4.5 및 13.5 cm의 각 높이에 2개의 적외선 프레임이 설치되었다. 축(axis) 당 16 빔(beams)은 1.4 cm의 공간해상도 및 20 ms의 시간해상도를 허용한다.

<1014> 방법

<1015> 시험 계획(planning of the tests)

<1016> 연구는 시리즈간 간격이 1-3일 정도인 9개 시리즈로 수행하였다. 시험 그룹은 시리즈에 걸쳐 고르지 않게 배분하였다. 각각의 시리즈 내에서, 행동 시험은 하기에 기술된 대로 수행하였다.

<1017> 동물의 두 가지 세트를 이용하였다.

<1018> 1. "급성 동물"은 TE 테스트에서 화합물을 급성 투여받았다.

<1019> · TE 테스트는 암 단계 중의 시점에서 수행되었다. 각각의 동물은 운반체, 검사 화합물 또는 참고 화합물의 급성 투여 후 한번 시험하였다. TE 테스트에 앞서, 3번의 연습 활동(training sessions)을 하였다.

<1020> 2. "만성 동물"은 화합물을 만성 투여받았으며, 이들은 CIRC에서 시험되었다.

<1021> · 주기적 활동 측정은 2일 연속으로 수행하였다. 테스트하기 이틀 전에 동물을 만성 테스트 화합물 투여(1일)

에 길들였다.

<1022> 테트라딕 인카운터 테스트(Tetradic encounter test, TE)

<1023> 동물은 화합물 투여 때까지 그룹 케이지에 가두어두었다. 각각의 두 마리 동물은 동일한 홈 케이지로부터 유래 하였고, 동일한 방식으로 처리하였다. 화합물 투여부터 테스트 개시점까지의 시간 동안, 동물은 40분간 단독 케 이지에 가두어두었다.

<1024> 주기적인 활동 추이(circadian courses of activity), 음식 및 음료 섭취 행동성(feeding and drinking behavior)(CIRC)

<1025> 화합물의 지속적인 만성 투여기간인 7일 동안, 동물은 단독으로 유지시켰다. 첫날은 이들을 단독 마크로론 홈 케이지(Macrolon home cages)에 가두어두었다. 다음날 이들은 활성을 모니터링하는 케이지로 옮겨져 3일간 유지 시켰다. 다음 3일간이들은 이들의 홈 케이지(단독 사육장)로 되돌려졌다.

<1026> 테트라딕 인카운터 테스트(tetradic encounter test)

<1027> 테트라딕 인카운터 테스트는 Wolffgramm 프로토콜(1990)에 따라 수행하였다. 4마리의 쥐(rats)를 15분 동안 1 m × 1 m 의 오픈 필드 영역에 둔다; 인카운터 그룹의 모든 4마리 동물은 시험 화합물이나 참고 화합물 또는 운반 체를 투여받도록 동일한 방식으로 처리하였다. 두 마리 동물 각각은 동일한 홈 케이지로부터 유래하도록 하였다. 오픈 필드는 흐릿한 적색 광으로(3-4Lux) 조명을 비추었다. 연습 활동(화합물 비투여)에 앞서, 쥐를 오픈 필드 및 3마리의 인카운터 파트너에 친숙케지도록 하였다. 테스트(화합물 투여)는 오후 2시 20분(암 단계)에 시작하였다. 모든 동물은 이들의 등에 검은색 표를 그려 개별적으로 표시하였다. 행동은 비디오테이프에 기록되 었다. 각각의 동물은 한번씩 테스트하였다.

<1028> 주기적인 활동 추이(circadian courses of activity), 음식 및 음료 섭취 행

<1029> 동성(feeding and drinking behavior)

<1030> 동물은 음용액을 통해 테스트 화합물을 만성적으로 투여받았다. 참고 화합물 이미프라민은 복강 내 주사하였다 (하루에 한번, 각각의 시험 한 시간 전에 투여). 음용액 공급은 모든 테스트 그룹에 대해 하루에 40 ml로 제한 하였다. 만성적인 시험 화합물에 노출되는 첫날, 동물은 테스트 화합물 섭취에 대한 개별적 평가가 가능하도록 표준화된 단독 홈 케이지에 가두었다. 둘째날, 동물은 적외선 모니터링 케이지로 3일간 옮겨두었다. 음식 및 음 용액은 홈 케이지에서와 같이 제공하였다. 음용액 병 및 음식 그리드(grid) 가까이에서의 사육 활동 측정은 음 식 및 물(화합물) 소비에 대한 시간 구조의 평가를 가능하게 하였다. 행동 관찰은 암 단계(오후 2시) 개시 한 시간 전에 시작하였다. 22 시간 후에, 체중, 음식 및 음용액 소비량을 측정하였다. 2시간이 지난 후, 다음 기록 을 시작하였다.

<1031> 데이터 분석(Data analysis)

<1032> 테트라딕 인카운터 테스트(Tetradic encounter test)

<1033> 공간적 행동(Spatial behaviour)

<1034> 로(raw) 데이터는 비디오테이프, 및 적용 시간과 시험 시간의 프로토콜 시트로 제공되었다. 비이오테이프로부터 동물의 이동 경로를 궤적화 및 좌표화하고, 시간을 데이터 파일내에 계속적으로 기록하였다. 결과 파일은 다음 분석을 위해 컴퓨터 프로그램으로 옮겨졌다.

<1035> 다음의 파라미터들은 전체 테스트 단계(15분) 동안 계산되었다.

<1036> · 전체 이동거리 (m)

<1037> · 이용가능한 공간의 이용률 (%)

<1038> · 중심에서 소비한 시간 부분 (%)

<1039> · 코너에서 소비한 시간 부분 (%)

<1040> · 인카운터 메이트에 대한 평균 거리 (cm)

<1041> · 인카운터 메이트에 대한 공간 거리 분포

<1042> · 인카운터 메이트에 대한 공간 거리 역학

<1043> 사회적 행동(Social behaviour)

<1044> 로(raw) 데이터는 비디오테이프, 및 적용 시간과 시험 시간의 프로토콜 시트로 제공되었다. 비디오테이프로부터 각각의 쥐의 사회적 행동이 미리 정의된 행동 패턴 리스트를 사용하여 경험적 동물행동학을 통해 평가되었다. 관찰자는 동물 치료에 안목이 낮을 수 있다. 행동 패턴의 시간적 시리즈를 포함하는 결과 파일은 다음 분석을 위해 컴퓨터 프로그램으로 옮겨졌다.

<1045> 평가(rating)의 신뢰성은 동일한 기록의 반복적 평가의 결과 비교를 통해 검증하였다. 스피어만 순위 상관계수(Spearman's rank correlation coefficients)는 공격적 행동, 방어적 행동, 비-적대적인(non-agonistic) 사회적 행동, 비-사회적 행동의 행동 패턴(시도 별 지속기간)의 각 분류별로 계산하였다. 시간적 정확도를 평가하기 위해, 교차-동시 계수를 계산하였다. 교차-동시 계수는 1에 가까울수록 완전한 시간적 동시성을 의미하는 것이다. 내부적 표준에 의하면, 평가의 정확도에 대한 스피어만 순위 상관계수가 $sr > +0.75$ 이고, 시간적 정확도를 지시하는 교차-동시 계수가 $cc > 0.50$ 이면, 충분한 신뢰성을 가질 수 있다고 말할 수 있다. 높은 신뢰도를 나타내는 본 발명 데이터를 통해 신뢰성을 확인할 수 있다: 평균 값 $sr = +0.99$. 시간적 정확도 또한 높은 신뢰도를 나타내었다($cc = 0.73$).

<1046> 다음의 파라미터들은 전체 테스트 단계(15분) 동안 계산되었다.

<1047> · 비-적대적인(non-agonistic) 사회적 행동의 수 (N)

<1048> · 공격적 행동의 수 (N)

<1049> · 방어적 행동의 수 (N)

<1050> · 비-적대적인 사회적 행동에 소비한 시간 (%)

<1051> · 공격적 행동에 소비한 시간 (%)

<1052> · 방어적 행동에 소비한 시간 (%)

<1053> · 행동의 동시성

<1054> 개개간의 동시성을 정량화하기 위해, 동시성의 계수를 순위 상관도에 기초하여 계산하였다. 이러한 목적을 위해, 행동 패턴의 시간적 시리즈를 동일 간격 구획으로 나누었다(여기서는 1 s 간격임). 동시성 계수를 계산하기 위해, 사용자는 "관심 대상의 패턴 세트"를 정의할 수 있다. 각각의 세트는 분석을 위해 수반되는 하나 또는 그 이상의 행동 패턴을 포함할 수 있다(예를 들어 "우호적인 접촉" 또는 "사회적 상호작용의 모든 종류").

<1055> 프로그램 시스템의 일부인 컴퓨터화된 프로그램은 먼저 각각의 인터벌 및 각각의 패턴 세트에 대한 시간의 상대적 부분을 계산하였고, 이때, 데이터는 스피어만 순위 변형(spearman rank transformation)에 제공되었다(부분적 파라미터는 각각의 타임 시리즈 이내의 순위로 전환하였다). 순위 개수는 이어 인카운터의 참가자들 사이에서 서로 관련되었다. 만약, 예를 들어 인카운터 동료가 비-적대적("온화하게") 접촉에 따라 잘 동시화된다면, 동일한 간격 내의 모든 쥐에 대해 동시에 높은 접촉 순위가 있게 되며, 이에 상응되게, 낮은 순위는 낮은 빈도의 접촉을 갖는 시간 기간과 일치하였다. 스피어만 순위 상관계수는 각각의 동물 대 세 마리의 다른 개체에 대해 계산되었다.

<1056> 동시성은 하나의 시간 간격보다 그 이상 연장될 수 있다. 행동 동시성의 시간적 구조를 평가하기 위해, 교차-상관 계산법을 이용하였다. 이러한 목적을 위해, 인카운터 동료의 두 가지 타임 시리즈를 각각에 대해 이동(shift)시켰다. 시간적 전위는 순차적으로 수행되었다. 1 간격, 2 간격 등등. 본 연구에서, 모든 인카운터 참가자는 동일한 급성 처치를 받았다. 그러므로, 교차-상관 곡선은 필연적으로 대칭이며, 한쪽 방향으로만 이들을 이동시키기에 충분하였다.

<1057> 본 연구에서, 교차-동시 계수는 행동 파라미터의 다른 세트에 대해 계산되었다.

<1058> 모든 유형: 비-사회적, 온화한, 공격적인 및 방어적인 행동

<1059> 온화한(비-적대적인) 행동: 주둥이 또는 앞발로 인카운터 동료와 접촉하는
경우로서, 주둥이를 인카운터 동료의 향문 및/ 또는
성기 부위에 접촉시키고, 인카운터 동료를 따라감

<1060> 공격적 행동: 누르기(pinning), 올라타기(mounting), 주둥이 또

는 발을 이용한 파트너의 공격적인 조작, 복싱

<1061> 방어적 행동: 파트너로부터 신체 접촉을 거부하는 활동, 접촉이 나 싸움을 시도하려는 파트너로부터 멀어짐

<1062> 주기적인 활동 주이(circadian courses of activity), 음식 및 음료 섭취 행동성(feeding and drinking behavior)(CIRC)

<1063> 로(raw) 데이터는 기재된 프로토콜 시트에 의해 수행된 컴퓨터 파일로서 제공되었다. 동물이 여전히 환경 및 투여에 적응하는 기간이라면, 다음 파라미터의 시간 과정은 기록 마지막 날에만 계산하였다.

<1064> · 음식 및 음용액 섭취 (시간 %)

<1065> · 음식 섭취 및 식사 보우트의 수(number of feeding and eating bouts)

<1066> · 예를 들면 음식 및 음료 보우트의 기간 및 재발을 반영하는 식사 패턴 파라미터

<1067> · 전체 이동 거리 (cm/min)

<1068> · 작은 이동성 (cm/min)

<1069> · 빠른 운동성으로 이동한 거리 (cm/min)

<1070> · 느린 운동성으로 이동한 거리 (cm/min)

<1071> · 부동성 (시간 %)

<1072> · 이용가능한 공간의 이용성 (%)

<1073> · 이동성 상동 행동(Locomotor stereotypies) (점수(score), 암 단계의 첫 시간에서만)

<1074> · 사육 (시간 %)

<1075> · 사육 행동의 수 (N)

<1076> 음식 및 음료 섭취 보우트(bouts) 및 보우트-관련 분석:

<1077> 고-해상도 적외선 빔 기록에 기초하여, 음식 섭취 및 음료 섭취를 음식 또는 물의 위치 가까이에 놓인 상부 프레임 내의 빔 방해도를 통해 확인하였다. 이때, 음식 섭취 또는 음료 섭취 행동은 0.5 초 보다 길지 않은 간격(intervals)에 의해 각각 구분되는 시간적으로 일시적인 행동 패턴으로서 정의되었다. 정상적으로, 몇몇 행동은 음식 및 음료 섭취 보우트를 형성한다. 보우트 내에서의 간격은 다음 보우트 사이보다 확실히 짧다. 역치 간격은 내부-보우트와 상호-보우트 간격이 구별될 수 있도록 되어야 한다.

<1078> 이러한 역치 간격을 고정하기 위해, 보우트에 대한 몇몇 행동의 축적은 추계학적 수학 모델을 이용하여 분석하였다. 이러한 목적을 위해, 로그-생존(log-survivor) 과정을 수행하였다. 기초적 아이디어는 "생존 곡선(survivor curve)"을 계산하는 것이다. 우리는 2번의 연속적인 음식 섭취 행동 사이의 간격 전체를 고려하였고, 간격의 개시 이후 시간을 진행하였다. 개시 후 매우 짧은 시간이 지난 후, 모든 간격이 여전히 잔존(surviving)하였다. 즉, 이들은 종결되지 않았다. 잔존 확률은 1.0 이다. 시간이 다소 지난 후에, 새로운 섭취 행동이 시작되기 때문에 간격의 20%는 종결되어간다; 잔존 확률은 0.8 이다. 확률은 시간에 따라 단조롭게 감소한다. 확률의 법칙에 따라, 간격(다음 음식 섭취 행동의 개시)의 종결이 우연하게(by chance) 발생한다면, 곡선은 지수적(exponential)일 것이다. 만약, 잔존 확률이 시간에 대한 도표 내에서 나타나고, y-축(확률)이 대수적(logarithmic)이라면, 곡선은 선형일 것이다. 이러한 로그 생존(log survivor) 플롯은 간격이 정말로 우연히 분포된 것인지 또는 보우트를 지시하는 짧은 간격의 축적이 존재하는지 여부에 대한 적절한 평가를 가능하게 한다.

<1079> 짧은 간격이 우연에 의한 기대치보다 더 빈번할 때, 로그 생존 곡선은 시작점에서 빠르게 떨어지고, 편평한 기울기로 회귀한다(도 7 참고). 로그 생존 곡선의 초기 부분의 만곡부(수학적 용어: 곡선의 2차 미분계수)는 내부-보우트 간격을 나타낸다. 상호-보우트 간격이 랜덤하게 발생할 때, 만곡부는 0으로 회귀한다. 그러므로 우리는 내부-보우트와 상호-보우트 간의 식별을 가능하게 하는 "보우트 점수(bout score)"로서 로그 서바이버 곡선의 2차 미분계수를 고려하였다. 조사자는 식사 패턴 기록으로부터 많은 양의 데이터 재료를 분석하였고, 120 초의 역치 간격을 발견하였다. 본원의 데이터는 또한 상기에 기술된 절차(로그-생존 곡선 및 보우트-점수 만곡점 분석법)를 이용하여 분석될 수 있다. 도 7 및 8에 나타난 운반체가 처리된 동물에 대한 결과는 조사자의 이전 분

석과 잘 일치하였다. 이에, 120 초의 역치 간격을 확인하였고, 보우트 특성화를 수행하였다.

<1080> 하기의 보우트-관련 파라미터를 측정하였다:

<1081> · 기록 과정 전반에 걸친 음식 및 음료 섭취의 누적 수

<1082> 상동 행동적인 이동성은 관찰되는 이동적 연속성(locomotor sequences)(4 × 4 작은칸 하나에서 다른칸으로의 이동성에 의해 기술된 대로)과 "랜덤 워크" 간의 통계적 비교를 통해 평가하였다. 비교는 5가지 다른 수준으로 수행하였다.

<1083> 수준(levels)

<1084> 수준 0 : 각각의 작은칸에 머물러 있는 수 (S)

<1085> 수준 1 : 하나의 작은칸에서 특정한 다른 하나로 이동하는 수 (첫번째 순서: S1→S2)

<1086> 수준 2: 두번째 순서로 이동하는 수 (두번째 순서: S1→S2→S3)

<1087> 수준 3: 세번째 순서로 이동하는 수 (세번째 순서: S1→S2→S3→S4)

<1088> 수준 4: 네번째 순서로 이동하는 수 (네번째 순서: S1→S2→S3→S4→S5)

<1089> 각 수준마다 이동성 상동 행동의 계수(SC, % 에서)는 이동 패턴 내에 규칙성이 없을 때(랜덤 워크) SC = 0 값을 가진다. 최대 값인 SC = 100% 는 동물이 언제나 같은 경로를 이용한다는 것을 지시한다.

<1090> 화합물의 만성 투여 중의 체중, 음식 및 음용액 소비

<1091> 체중, 음용액 섭취 및 음식 소비의 로(raw) 데이터는 프로토콜 시트로서 제공되었다. 모든 프로토콜 시트는 컴퓨터 프로그램 내로 입력하였다. 누락되거나 명백하게 잘못된 측정인 경우(예를 들어 비어있는 음료병으로 측정된 쥐의 활동도), 누락된 값을 도입하였다(데이터의 0.1% 보다 적은 범위). 누락된 값은 프로그램을 통해 삽입하였다. 데이터의 검증 후에, 관련 파라미터를 계산하였다. 결과적인 시간 과정은 이어진 통계분석의 기초가 되었다.

<1092> 하기 파라미터들의 시간 과정(time course)을 계산하였다.

<1093> · 체중 (g)

<1094> · 전체 음식 소비량 (g/day)

<1095> · 전체 음용액 섭취량 (ml/day)

<1096> · 테스트 화합물의 투여량 (mg/kg/day)

<1097> 통계학적 분석

<1098> 통계학적 시험을 위해 P<0.05 인 결과 값(두 번의 꼬리 검사)을 중요하게 고려하였다.

<1099>

<1100> 테트라딕 인카운터 테스트(Tetradic encounter test)

<1101> 모든 통계학적 시험은 테트라딕 인카운터의 각 동물에 대해 행해졌다.

<1102> 모든 통계학적 시험을 위해 P<0.05 인 결과 값(두 번의 꼬리 검사)을 중요하게 고려하였다.

<1103> 통계학적 분석은 4 단계의 각 파라미터에 대한 GLM(일반 선형 모형(general linear model)) 분석법을 이용하여 수행하였다. 첫째, GLM 분석은 참고 화합물 그룹 및 운반체 그룹을 포함하여 참고 화합물 처리의 한가지 인자로 수행하였다. 이러한 분석을 통해, 운반체 처리에 대비한 참고 화합물의 치료효과를 시험하였다. 예제 130b의 영향은 각각의 시험 화합물의 모든 투여 그룹 및 운반체 처리 그룹을 포함하는 두 가지의 추가적인 GLM 분석을 통해 평가하였다. 대부분의 효과가 선형적인 투여량-반응성을 나타내지 않았으며, 모든 분석은 운반체 및 범주 인자(categorical factor)로서 시험 화합물의 세 가지 각각의 투여량으로 수행하였다.

<1104> 교차-거리(cross-distance) 및 동시성 계산을 위해, 처리의 한가지 범주 인자 및 변위의 한가지 반복적 인자를 이용한 GLM 분석을 운반체 대비 참고 화합물, 및 운반체 대비 예제 130b 로 구분하여 수행하였다. 이러한 파라미터들 상에서의 확실적인 치료효과(보편적인 증가 또는 감소)는 통계학적으로 유의적인 치료효과를

야기하지만, 단지 특정의 일시적 변위에만 나타나는 효과가 상호작용 효과를 야기할 것이다(변위 × 처리).

- <1105> 주기적인 활동 추이(circadian courses of activity), 음식 및 음료 섭취 행동성(feeding and drinking behavior)(CIRC)
- <1106> 암 단계의 첫 시간 동안의 상동 행동(stereotypies)에 대한 통계학적 분석은 GLM(general linear model, 일반 선형 모형)분석을 통해 네 단계로 수행되었다. 첫째, GLM 분석은 참고 화합물 그룹 및 운반체 그룹을 포함하여 참고 화합물 처리의 한가지 인자로 수행하였다. 이러한 분석을 통해, 운반체 처리에 대비한 참고 화합물의 치료 효과를 시험하였다.
- <1107> 주기적인 추이를 비교하기 위해, 처리의 한가지 범주 인자 및 시간의 한가지 반복적 인자를 이용한 GLM 분석을 운반체 대비 참고 화합물, 및 운반체 대비 예제 130b 로 구분하여 수행하였다. 이러한 파라미터들 상에서의 획일적인 치료효과는 통계학적으로 유의적인 치료효과를 야기하지만, 단지 특정 시간에서만 나타나는 효과가 상호작용 효과를 야기할 것이다(시간 × 처리).
- <1108> 화합물의 만성 투여 중의 체중, 음식 및 음용액 소비
- <1109> 체중, 음식 및 음용액 소비 과정을 비교하기 위해, 처리의 한가지 범주 인자 및 시간의 한가지 반복적 인자를 이용한 GLM 분석을 운반체 대비 참고 화합물, 및 운반체 대비 예제 130b 로 구분하여 수행하였다. 이러한 파라미터들 상에서의 획일적인 치료효과는 통계학적으로 유의적인 치료효과를 야기하지만, 단지 특정의 일시적 변위에만 나타나는 효과가 상호작용 효과를 야기할 것이다(변위 × 처리).
- <1110> 주기적인 기록을 하는 마지막 날 체중, 음식 및 음용액 소비를 위해, 추가적으로 네 단계의 GLM(general linear model, 일반 선형 모형) 분석을 수행하였다. 첫째, GLM 분석은 참고 화합물 그룹 및 운반체 그룹을 포함하여 참고 화합물 처리의 한가지 인자로 수행하였다. 이러한 분석을 통해, 운반체 처리에 대비한 참고 화합물의 치료효과를 시험하였다.
- <1111> **결과**
- <1112> 클로르디아제폭시드의 급성 투여 효과
- <1113> 테트라덕 인카운터 테스트
- <1114> 클로르디아제폭시드는 운반체-처리 동물과 비교하여 방어적 행동의 수를 통계학적으로 유의하게 감소시켰고, 온화한(비-적대적) 사회적 행동으로 소비된 시간을 증가시켰다. 모든 다른 행동 유형은 영향을 받지 않았다. 클로르디아제폭시드는 인카운터 동료에 대한 거리 상에는 유의적인 효과를 내지 못하였다. 클로르디아제폭시드-처리 동물은 인카운터 동료에 비해 25-50 cm 의 거리로 소비된 시간을 감소시키고, 75-100 cm 의 거리로 소비된 시간을 증가시키는 것으로 나타났다. 또한, 교차-거리 분석에 있어서, 처리 및 변위 사이에 0초의 변위에서 약간 더 먼 거리와 약 15-20초의 변위에서 약간 더 가까운 거리쪽에서의 이동에 의한 유의적인 상호작용이 있었다. 이러한 이동(shift)은 비대칭적인 사회적 상호작용을 의미한다(인카운터 동료의 추격(pursuit)).
- <1115> 클로르디아제폭시드는 개개간의 행동의 동시성에 영향을 주었다. 모든 분석에서, 처리 및 변위간의 통계학적으로 유의한 상호작용은 운반체-처리 동물과 비교하여 나타났다. 클로르디아제폭시드는 즉각적인 개개간 행동의 동시성, 특별히 공격적 행동에서 동시성을 감소시키는 경향이 있었으며, 반면에 이는 또한 동시성을 연장시켰다.
- <1116> 이미파라민의 만성 투여 효과
- <1117> 체중, 음식 및 음용액 소비
- <1118> 이미파라민은 투여 기간 동안 체중 증가와 음식 및 음용액 섭취량을 확연하게 감소시켰다.
- <1119> 주기적인 활동 추이, 음식 및 음료 섭취 행동
- <1120> 이미파라민은 측정된 대부분의 모든 파라미터에 유의적으로 영향을 주었다. 이미파라민-처리 동물은 운반체-처리 동물보다 체중이 감소되고, 음식 및 물의 소비량도 상당히 줄어드는 경향이 있었다. 이들은 빠른 이동성 및 느린 이동성 모두에서 이동거리가 줄었으며, 부동 상태에 더 많은 시간을 소비하고, 음식 및 물의 이용에 더 적은 양의 시간을 소비하였다. 효과는 암 단계의 첫번째 및 마지막 3시간 동안에 가장 강력하였다. 암 단계의 첫 한시간 동안 이미파라민은 수준 2, 3 및 4의 상동 행동을 야기하였다. 참고로, 이동성(locomotion)은 예측하기 어려웠다.

<1121> 예제 130b의 급성 투여 효과

<1122> 테트라드 인카운터 테스트

<1123> 예제 130b의 낮고 높은 투여량은 운반체-처리 동물과 비교하여 방어적 행동의 수를 통계학적으로 유의하게 증가시켰고, 시험 화합물의 첫 5분 동안의 이동거리를 증가시켰다. 예제 130b의 높은 투여량은 오픈 필드의 중심에서 소비된 시간과 이용가능한 공간의 이용성을 유의적으로 증가시켰다(도 1 내지 도 4). 중간 정도의 투여량은 온화한(비-적대적) 사회적 행동으로 소비된 시간을 증가시켰다.

<1124>

<1125> 예제 130b의 낮고 높은 투여량은 운반체-처리 동물과 비교하여 인카운터 동료에 대해 약간 더 먼 거리(higher distance)를 유도하였다. 이러한 효과는 인카운터 동료에 대한 공간적 거리의 분포 내에서 보여졌는데, 25 cm보다 낮은 거리(높은 투여량) 및 25-50 cm의 거리(낮은 투여량)에 소비한 시간의 양이 상당히 낮아졌으며, 50-75 cm의 거리(높은 투여량), 75-100 cm(낮고 중간 정도의 투여량) 및 100 cm (낮은 투여량, 도 5)의 거리에 소비한 시간의 양이 낮아졌다. 효과는 교차-거리 분석에서 보여졌다.

<1126> 예제 130b는 개개간 행동의 동시성에 큰 영향을 주는 것으로 나타났다. 통계학적 분석은 모든 행동 유형, 사회적 행동, 및 온화한(비-적대적) 사회적 행동 및 공격적 행동의 동시성에 미치는 치료 효과를 포함하는 동시성 분석에서 처리 및 변위 사이의 유의적인 상호작용을 산출해내었다. 특별히 예제 130b의 높은 투여량은 공격적 행동에 가장 크게 영향을 줌으로써 동시성을 증대시켰다(도 7 내지 10).

<1127> 예제 130b의 만성 투여 효과

<1128> 체중, 음식 및 음용액 소비

<1129> 예제 130b는 운반체 대조군에 비교하여 통계학적으로 유의적인 치료 효과를 야기하였고, 음용액 섭취 상에서 시간 및 처리간에 상호작용을 야기했지만, 체중 및 음식 섭취에는 영향을 주지 못하였다.

<1130> 예제 130b가 용량-의존적으로 가장 강력한 효과를 갖는 가장 높은 투여량으로 음용액 섭취를 감소시킬 때, 효과는 투여 첫날 동안 가장 강력하였다. 음용액 섭취는 처리 과정 중에도 약간 더 낮게 유지되었다(도 11, 12)

<1131> 예제 130b 투여량은 2.8-3.1 mg/kg/day(낮은 투여량), 9.1-9.9 mg/kg/day(중간 투여량) 및 26.0-29.0 mg/kg/day(높은 투여량, 도 12) 사이의 범위였다.

<1132> 주기적인 활동 추이, 음식 및 음료 섭취 행동

<1133> 예제 130b는 운반체-처리 동물과 비교하여 주기적인 기록의 마지막 날 동안 측정된 음용액 섭취를 아주 약간 유의적으로 감소시켰다. 체중 및 음식 섭취는 영향을 받지 않았다.

<1134> 예제 130b는 운반체-처리 동물과 비교하여 수평 또는 수직 이동성에 통계학적으로 유의한 영향을 주지 못하였다. 예제 130b는 이용가능한 공간의 이용성 또는 상동 행동(stereotypy) 지표(index) 상에서 통계학적으로 유의한 효과를 주지 못하였다. 음식 및 음용액에 대한 접근 시간은 운반체-처리 동물과 다르지 않았지만, 운반체-처리 동물과 비교하여 음료섭취 보우트의 측정된 수에서 통계학적으로 의미있는 시간 × 처리 상호작용 효과를 나타내었다. 예제 130b-처리 동물은 측정하는 22시간 동안 용량-의존적으로 음료 섭취 보우트의 더 낮은 전체 수에 도달하였다(도 13 내지 23).

<1135> 토의 및 결론

<1136> 테트라드 인카운터 테스트

<1137> 클로르디아제폭시드는 이동성 활성(locomotor activity)에 영향을 주지 못하였고, 행동 패턴 상에 미약한 효과를 나타냈다. 이들은 방어적인 사회적 행동을 감소시키고, 비-적대적인 사회적 행동을 증가시켰다. 인카운터 동료 사이의 거리에 다소 증대된 영향을 미쳤다. 클로르디아제폭시드는 특별히 공격적인 행동에 대해 일시적인 동시화 및 지속적인 동시화를 감소시켜, 행동의 개개간 동시성에 명확한 효과를 나타냈다. 이러한 과정은 상호작용의 단방향성 방법을 가리킨다(상호적 자극이 없음).

<1138> 예제 130b는 이동성 활성을 변경시켰다. 낮은 투여량과 높은 투여량은 테스트 초기에 활성을 증가시켰다. 단지 높은 투여량만 오픈 필드의 중심에서 소비된 시간과 이용가능한 공간의 이용률을 증가시켰다. 낮은 투여량과 높은 투여량은 인카운터 동료에 대한 거리를 증가시켰다. 예제 130b는 행동의 개개간(inter-individual) 동시성에

강한 영향을 미쳤다. 효과는 높은 투여량에서 가장 강했고, 낮은 투여량에서 더 낮은 정도로 보였다. 예제 130b는 모든 경우에서 일시적인 동시성을 증가시켰다. 양방향성(상호적)의 개개간 상호작용을 지시하는 공격적 행동에 대한 효과가 가장 강하였다.

<1139> 화합물의 만성 투여 동안 체중, 음식 및 음용액 소비

<1140> 이미파라민은 운반체-처리 동물과 비교하여 투여 시간 내내 체중 증가와 음식 및 음용액 섭취량을 감소시켰다.

<1141> 예제 130b는 운반체-처리 동물과 비교하여 특별히 투여 첫날 동안 용량-의존적으로 음용액 섭취 감소를 가져왔다. 효과는 처리한 전체 기간 동안 뚜렷하게 지속되었다. 아마도 동물이 이들의 음료 용액의 변화된 맛에 적응해야만 하는 사실때문에 완전하게 회복되지 않은 투여 첫날에 음료액 섭취의 강한 감소를 야기한 것으로 보인다. 음식 섭취 및 체중은 영향을 받지 않았다.

<1142> 주기적인 활동 추이, 음식 및 음료 섭취 행동

<1143> 이미파라민은 운반체-처리 동물과 비교하여 주기적인 기록 대부분의 모든 파라미터 상에서 강한 효과를 나타냈다. 이는 특히 암 단계의 처음 및 마지막 3시간 동안 음식 섭취 및 음료 섭취인 수평 및 수직 활성을 명확히 감소시켰다. 이는 또한 전체적인 음식 및 음용액 섭취율을 감소시켰다.

<1144> 예제 130b는 운반체-처리 동물과 비교하여 활동 및 음식 섭취 시간 과정(time course)에 영향을 주지 못하였다. 음용액 섭취의 감소가 음용액 접근의 시간과정에서 차이를 유발하지 않았음에도, 축적된 음료 섭취 보우트의 용량 의존적인 감소가 나타날 수 있다.

<1145> 생물학적 실시예 6

<1146> 생체이용성(bioavailability) 연구

<1147> 재료 및 방법

<1148> 동물

<1149> 300 및 350 g 사이 범위의 체중을 갖는 위스터 스투트(male Wister rats)(N=25; CrI:WI)를 Harlan Winkelmann GmbH(보르첸, 독일)로부터 구입하였다.

<1150> 동물은 12시간씩의 명암주기로(12h/12h light/dark cycle)(오전 6시에 명 단계 시작), 온도 조절($22 \pm 2^\circ\text{C}$)이 가능한 통상적인 환경에서 단독-사육(single-housed)하였다. 표준 사료(standard pelleted chow, ssniff[®] Soest, 독일) 및 HCl로 산성화한 탭 워터(tap water)는 임의로 먹을 수 있게 하였다.

<1151> 연구 화합물(Study compounds)

<1152> · 예제 24b, C-[3-벤질-5-(2,4-디클로로-페닐)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<1153> · 예제 39b, C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-2-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<1154> · 예제 121b, C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-피리딘-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<1155> · 예제 128b, C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-(2-에톡시-벤질)-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<1156> · 예제 130b, C-[5-(2,4-디클로로-페닐)-3-티오펜-3-일메틸-3H-이미다졸-4-일]-메틸아민

<1157> 모든 연구화합물은 염산염 형태로 사용하였다.

<1158> 실험 과정

<1159> 카테터 이식:

<1160> 사육 환경 적응 일주일 후, 전신 마취(0.25 mL/kg체중(b.w.)의 Rompun[®][2%](BayerVital, 독일) 및 0.5 mL/kg체중(b.w.)의 케타민 10(Atarost GmbH & Co., Twistringen, 독일)을 복강내 주사함) 상태에서 카테터를 쥐의 경동맥 내로 이식하였다. 동물은 일주일 후 회복되도록 하였다. 카테터는 일주일에 세번 씩 헤파린-식염수(100 IU/mL)를 채웠다. 카테터가 고장난 경우, 두번째 카테터를 반대쪽 경동맥에 이식하였다.

<1161> 처리:

<1162> 밤새 단식시킨 후, 억제제를 음식물 섭취용 튜브(15g, 75mm; Fine Science Tools, 하이델베르크, 독일)를 통해

경구 경로로 투여했으며, 동맥 카테터를 통해 동맥내 경로로 투여하였다. 동맥내 주사의 경우, 카테터는 즉시 30 μ L의 식염수로 채웠다.

<1163> 동물은 3 mg/kg(5 mL/kg b.w.; 처리제 A)을 한번 경구 투여하고, 뒤이어 3 mg/kg(2 mL/kg b.w.; 처리제 B)의 동맥내 투여전에는 적어도 3일간 세척하였다. 화합물은 식염수에 용해시켜 최종 농도를 3 mg/kg b.w.에 맞도록 하였다. 예외적으로 MB56232는 낮은 용해도 때문에 0.19052 mg/kg b.w.의 용량으로 투여하였다.

<1164> 처리 그룹(treatment groups):

<1165> 3가지 화합물을 시험하기 위해 N=5 동물로 된 세 그룹을 만들었다.

<1166> 그룹 1 (예제 24b): A) 3 mg/kg 경구

<1167> B) 3 mg/kg 동맥내

<1168> 그룹 2 (예제 39b): A) 3 mg/kg 경구

<1169> B) 3 mg/kg 동맥내

<1170> 그룹 3 (예제 121b): A) 3 mg/kg 경구

<1171> B) 3 mg/kg 동맥내

<1172> 이러한 시험과정, 4일 이상 세척이 완료된 후, 카테터가 이식된 쥐는 그룹 4 내지 6 의 시험을 위해 제공되었다.

<1173> 그룹 4 (예제 128b): A) 0.19052 mg/kg 경구

<1174> B) 0.19052 mg/kg 동맥내

<1175> 그룹 5 (예제 130b): A) 3 mg/kg 경구

<1176> B) 3 mg/kg 동맥내

<1177> 혈액 샘플링:

<1178> 헤파린 처리한 혈액 샘플을 -5, 0(투약 전), 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360 및 480 분에 차가운 샘플 튜브 내로 모았다. 샘플 튜브 내의 혈액 샘플은 얼음위에 잠시 두었다가 원심분리하였다(12,000 rpm에서 2분동안)

<1179> 혈장 준비, 저장 및 운반:

<1180> 적어도 80 μ L의 혈장 샘플을 액체질소 내에서 동결시키고 측정 때까지 -70℃에서 저장하였다. 혈장 샘플을 얼음 상에서 Probiobdrug 로 보냈다.

<1181> 억제제의 혈장 농도 결정:

<1182> DP IV 억제제의 혈장 수준은 기질로서 Gly-Pro-pNA를 사용하여 표준화된 환경 하에서 혈장 DP IV 활성 측정을 통해 결정하였다. 혈장 수준은 알려진 저해 상수 및 경쟁적 저해 방정식을 이용한 억제 정도를 통해 계산하였다.

<1183> 혈장 DP IV 활성의 결정을 위해 적절히 희석된 50 μ L 샘플을 96 웰 플레이트 내에서 100 μ L Hepes 버퍼(0.102 M, pH 7.6, I=0.319 M, KCl 완충액) 및 50 μ L 의 물과 함께 배양하였다. 반응은 50 μ L의 2 mM Gly-Pro-pNA 용액을 첨가하여 개시하였다. pNA의 방출은 GeniusPro plate reader(Tecan)을 사용하여 30℃ 및 405 nm에서 20분 동안 모니터하였다. DP IV 활성(deltaabsorbion/min)은 시간 반응 곡선의 선형 회귀법으로 계산하였다. 이러한 활성으로부터 경쟁적 저해에 대한 억제제 방정식에서 얻은 다음의 방정식을 이용하여 억제제 농도를 계산하였다.

<1184> 방정식 1:

$$I = \left(\frac{v_0}{v_i} - 1 \right) \cdot \left(\frac{S}{K_M} + 1 \right) \cdot K_I \cdot DF$$

<1185>

- <1186> I = 억제제 농도
- <1187> v₀ = 억제제 부재 시의 혈장 DP IV 활성, 억제제 이용전에 측정
- <1188> v_i = 억제제 존재 시의 혈장 DP IV 활성
- <1189> S = 기질 농도
- <1190> K_M = 기질의 미카엘리스-멘텐 상수(Michaelis-Menten constant)
- <1191> K_i = 억제제의 억제 상수
- <1192> DF = 희석 인자
- <1193> K 값(0.1 μM) 및 기질 농도(0.4 μM)를 안다면, 상기 방정식은 다음과 같이 간편화된다:
- <1194> 방정식 2:

<1195>

$$I = \left(\frac{v_0}{v_i} - 1 \right) \cdot 5K_i \cdot DF$$

- <1196> v₀의 계산을 위해, 화합물 적용 전(-5 및 0분)의 두 개 값 평균을 이용하였다. 계산에 이용되는 K_i-값은 정제된 인간 재조합 효소를 이용하여 결정하였다.
- <1197> 약물동력학 분석:
- <1198> 약물동력학 분석(개개의 PK 파일의 파라미터) 및 기술 통계학은 WinNonlin(버전 4.0.1, 전문가용)을 이용하여 수행하였다. 억제제의 혈장 농도 데이터를 기초로 하여, 하기의 모델-의존적인 약물동력학적 변화를 측정하였다:
- <1199> AUC_(0-inf), AUC_(0-t), Cmax, tmax, 최종 반감기(t_{1/2}) 및 생체이용성(F).
- <1200> F(%)는 복강내 투여 때의 AUC에 대한 경구 투여 때 관찰된 AUC의 비율로부터 계산되었다.
- <1201> 각각의 농도-시간 곡선은 선형-선형 및 로그-선형 형태로 플롯팅되었다.
- <1202> 평균 농도-시간 곡선(평균 ± SD)은 로그-선형 플롯으로 플로팅되었다.
- <1203> 계획된 샘플링 시간마다 기술적 통계를 계산하고, 표로 만들었다.
- <1204> MB101의 약물동력학적 파라미터를 결정하기 위해 LOQ 를 넘는 투약후(post-dose) 농도만을 이용하였다. 효소 활성 데이터로부터 계산된 DP IV 억제제의 혈장 농도 계산을 위해, 효소 활성이 억제제(v₀) 부재시 관찰된 활성의 10 % 내지 90% 사이에서의 결과들만 약물동력학적 평가에 고려하였다.

<1205> **결과**

- <1206> 혈장 농도
- <1207> DP IV 억제제의 경구 투여 및 동맥내 투여 후의 평균 혈장 농도를 도 24 및 도 25에 나타내었다.
- <1208> DP IV 억제제의 약물동력학적 파라미터
- <1209> DP IV 억제제의 동맥내 투여 후의 약물동력학적 파라미터를 표 6에 요약하였고, 경구 투여 후의 약물동력학적 파라미터를 표 7에 요약하였다.
- <1210> [표 6]

<1211> 위스타 스킴에서 동맥내 투여 후의 DP IV 억제제의 약물동력학적 파라미터 요약(평균 $\pm$ SD; N=4-6)

파라미터	예제 24b	예제 39b	예제 121b	예제 130b
Half-life (반감기) (h)	2.94 $\pm$ 1.388	1.57 $\pm$ 1.138	1.98 $\pm$ 0.994	4.00 $\pm$ 2.308
Cmax (μ g/mL)	0.44 $\pm$ 0.073	0.28 $\pm$ 0.051	0.40 $\pm$ 0.120	1.16 $\pm$ 0.470
AUC(0-inf) (h* μ g/mL)	0.64 $\pm$ 0.205	0.41 $\pm$ 0.191	0.63 $\pm$ 0.350	2.47 $\pm$ 1.440
AUC(0-t) (h* μ g/mL)	0.51 $\pm$ 0.151	0.33 $\pm$ 0.148	0.44 $\pm$ 0.215	1.68 $\pm$ 0.516
AUC/Dose (h*kg* μ g/mL/mg)	0.18 $\pm$ 0.093	0.14 $\pm$ 0.064	0.21 $\pm$ 0.115	0.82 $\pm$ 0.480

<1212>

<1213> [표 7]

<1214> 위스타 스킴에서 경구 투여 후의 DP IV 억제제의 약물동력학적 파라미터 요약(평균 $\pm$ SD; N=5)

파라미터	예제 24b	예제 39b	예제 121b	예제 130b
Half-life (반감기) (h)	4.83 $\pm$ 4.076	3.18 $\pm$ 2.129	3.26 $\pm$ 3.867	5.49 $\pm$ 1.518
tmax (h)	0.75 $\pm$ 0.177	0.40 $\pm$ 0.224	0.45 $\pm$ 0.274	0.55 $\pm$ 0.326
Cmax (μ g/mL)	0.13 $\pm$ 0.036	0.08 $\pm$ 0.009	0.11 $\pm$ 0.051	0.30 $\pm$ 0.064
AUC(0-inf) (h* μ g/mL)	0.65 $\pm$ 0.314	0.29 $\pm$ 0.141	0.35 $\pm$ 0.207	2.33 $\pm$ 1.183
AUC(0-t) (h* μ g/mL)	0.39 $\pm$ 0.149	0.14 $\pm$ 0.075	0.23 $\pm$ 0.206	1.27 $\pm$ 0.618
AUC/Dose (h*kg* μ g/mL/mg)	0.22 $\pm$ 0.105	0.10 $\pm$ 0.047	0.12 $\pm$ 0.069	0.78 $\pm$ 0.394

<1215>

<1216> 시험된 화합물 모두 주요한 차이점 없이 비슷한 약물동력학을 나타내었다. 동맥내 투여 후 최종 반감기는 1.6 (예제 39b) 및 5.5 시간(예제 130b)에 측정하였다. 예제 130b를 동맥내 투여한 후, 가장 높은 투여량-정상화된 AUC가 발견되었고, 예제 39b일 때 가장 낮았다.

<1217> DP IV 억제제의 경구 투여 후, Cmax 값은 0.08 μ g/mL(예제 39b) 및 0.3 μ g/mL(예제 130b) 사이로

평가되었다. 최대 혈장 농도는 약 0.4 및 0.75 시간 사이로 관찰되었다.

<1218> 교차 설계(cross-over design)에서의 값 연구로부터 계산된 DP IV 억제제의 생체이용성 데이터를 표 8에 나타냈다.

<1219> [표 8]

<1220> 평균 AUC로부터 계산된 DP IV 억제제의 생체이용성

	Mean AUC p.o. (평균) (h*µg/mL)	Mean AUC i.a. (평균) (h*µg/mL)	F (%)
예제 24b	0.39 (N=5)	0.51 (N=5)	76
예제 39b	0.14 (N=5)	0.33 (N=5)	43
예제 121b	0.23 (N=5)	0.44 (N=4)	53
예제 130b	1.27 (N=5)	1.68 (N=6)	76

<1221>

<1222> 생물학적 실시예 7

<1223> 혈액-뇌 분포 / 예제 화합물의 LogBB

<1224> 재료 및 방법

<1225> 동물

<1226> 300 및 350 g 사이 범위의 체중을 갖는 위스티 솟쥐(N = 20, 그룹당 다섯마리; Cr1:WI)를 Chales River Laboratories(Sulzfeld, 독일)에서 구입하였다.

<1227> 동물은 12시간씩의 명암주기(12h/12h light/dark cycle)(오전 6시에 명 단계 시작), 온도 조절(22±2℃)이 가능한 통상적인 환경에서 단독-사육(single-housed)하였다. 표준 사료(standard pelleted chow, ssniff[®] Soest, 독일) 및 HCl로 산성화한 탭 워터(tap water)는 임의로 먹을 수 있게 하였다.

<1228> 연구 화합물

<1229> 예제 24b, 예제 39b, 예제 121b, 예제 130b

<1230> 연구 화합물의 투여량

<1231> [표 9]

<1232> 일시적(bolus) 투여 및 계속적 정맥내 주입(infusion)의 투여량

Compound	Bolus i.a. dose (mg/kg b.w.)	Infusion Dose (mg/kg b.w.)
Example 24b	3	3
Example 39b	3	3
Example 121b	3	3
Example 130b	1	1

<1233>

<1234> 생체 내(in vivo) 시험을 위한 동물 준비

<1235> 카테터 이식:

<1236> 사육 환경 적응 일주일 후, 전신 마취(0.25 mL/kg체중(b.w.)의 Rompun[®] [2%](BayerVital, 독일) 및 0.5 mL/kg체중(b.w.)의 케타민 10(Atarost GmbH & Co., Twistringen, 독일)을 복강내 주사함) 상태에서 쥐의 경동맥 및 경

정맥 내로 카테터를 이식하였다. 동물은 일주일 후 회복되도록 하였다. 카테터는 일주일에 세번 씩 헤파린-식염수(100 IU/mL)를 채웠다. 카테터가 고장난 경우, 새로운 동물을 보충하여 전신 마취 상태에서 이들 쥐의 경동맥 및 정맥 내로 카테터를 이식하였다. 화합물 이동(compound transfer)을 위한 주입 동안에는 마취제 없이 투여하였다.

<1237> 일시적(bolus) 주입 및 계속적 주입

<1238> 정맥내 투입경로를 통한 일시적 주입 및 계속적 주입의 투여량을 표 9에 나타내었다. 일시주입용 화합물 투여는 화합물을 10 μ l DMSO에 용해시키고, 식염수(0.154 mol/l)를 이용하여 1 ml로 희석시키고, 정맥 카테터를 통해 주사하였다(n = 5 쥐). 그 이후, 10 μ l DMSO에 용해되고, 식염수(0.154 mol/l)를 이용하여 5 ml로 희석된 화합물의 60분 동안의 계속적인 정맥내 주입(주입 속도 0.083 ml/min; PerfusorR fm, B.Braun, Melsungen AG, Germany)이 개시되었다. 150 μ l의 동맥 혈액 샘플은 0, 20, 40, 50 및 60분에 채취하였고, 원심분리(12000 rpm에서 2분)때까지 얼음 위에서 저장하였다. 분리한 혈장은 추가적인 분석을 위해 액체 질소 내에서 동결시켰다.

<1239> 뇌 준비 및 보존(conservation)

<1240> 60분간의 (primed)-지속적인 주입 후, N = 5 쥐들은 프로테아제 억제제 주입의 종결 전에 100g b.w. 당 50 IU의 헤파린으로 5분 동안 헤파린 처리하였다. 쥐는 빨리 케타민을 동맥내 주사하여 빠르게 마취시키고, 복부 혈관으로부터 출혈시켜 희생시켰다.

<1241> 신체의 상부에 영양을 공급하는 대동맥을 분리하고, 캐놀러를 꽂았다. 신체의 상부(뇌 포함)에 얼음같이 찬 식염수 20 ml를 뿌려 혈관이 뇌 안에서 분리되어 나오도록 하였다. 뇌를 두개골 밖으로 꺼내고, 얼음같이 찬 식염수로 가볍게 세척하여 필터 종이 위에 올려두었다.

<1242> 준비: 뇌는 이들의 반구로 쪼개어, 중량을 재고, 다음 분석을 위해 액체 질소 내에서 동결시켰다.

<1243> 혈장 및 뇌 조직에서의 농도 평가

<1244> 혈장 샘플 및 뇌조직 내에서 화합물의 농도는 이미 언급한 LC-MS 방법을 이용하여 측정하였다.

<1245> 결과

<1246> 측정된 혈장 및 뇌의 DP IV 억제제 농도로부터 계산된 logBB 값을 표 10에 나타내었다.

<1247> [표 10]

<1248> 예제들의 LogBB 값

동물번호	예제 24b	예제 39b	예제 121b	예제 130b
1	-0.36	-0.56	-0.57	-0.65
2	-0.33	-0.43	-0.50	-0.63
3	-0.26	-0.53	-0.70	-1.03
4	-0.34	-0.38	-0.91	-0.12
5	-0.29	-0.39		-0.76
Mean(평균)	-0.3160	-0.4580	-0.6700	-0.6380
Std. Deviation (표준 편차)	0.04037	0.08228	0.1802	0.3306
Brain / Plasma ratio (뇌/혈장 비율)	0,483	0,275	0,214	0,230
% in brain (뇌에서의 %)	48,3	27,5	21,4	23,0

<1249> 시험된 예제 화합물은 뇌혈관장벽(blood brain barrier)을 잘 침투했으며, 그러므로 CNS(중추신경계)의 질병 치료제의 용도로 매우 적합하다.

<1251> 본 발명의 화합물 또는 조합은 예를 들면, 더 강력하고 더 높은 선택성을 가지며, 부작용이 적고, 더 나은 제형성 및 안정성을 가지며, 더 우수한 약물동력학적 특성을 가지며, 생체이용성이 더 우수하고, 뇌혈관장벽을 통과

할 수 있고, 포유동물의 뇌에서 더 효과적이며, 다른 약물과 조합시 양립성이 높거나(more compatible) 더 효과적이며, 종래의 다른 화합물보다 용이하게 합성될 수 있는 다양한 장점을 가진다.

<1252> 본 발명의 명세서 및 하기의 청구범위에서, 단어 "포함한다" 및 이의 변형 "포함하는"는 상술한 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 포함하는 것을 의미하나 다른 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 배제하는 것을 의미하지는 않는다는 것으로 이해되어야 한다.

<1253> 본 발명의 명세서 전반에서 언급된 모든 특허 및 특허출원은 본 발명에서 이들 전체로서 참고문헌으로 포함된다.

<1254> 본 발명은 바람직한 및 더욱 바람직한 그룹의 모든 조합 및 상기에서 열거한 그룹의 실시예를 포함한다.

<1255> 약어(Abbreviations)

<1256> 5-HT1 A Human serotonin receptor (인간 세로토닌 수용체)

<1257> Boc t-butyloxycarbonyl (t-부틸옥시카르보닐)

<1258> CDZ chlordiazepoxide (클로르디아제폭시드)

<1259> CNS Central nervous system (중추 신경 계통)

<1260> CoA Coenzyme A (코엔자임 A)

<1261> CRH Corticotropin-Releasing-Hormone (부신피질자극 호르몬-방출-호르몬)

<1262> Da Dalton (달톤)

<1263> DMSO Dimethylsulfoxide (디메틸설폭시드)

<1264> Ex. Example (예제)

<1265> GABA Gamma-aminobutyric acid (감마-아미노부틸산)

<1266> GAD Generalized anxiety disorder (범불안장애)

<1267> GM-CSF Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (항-과립성

<1268> 백혈구-마크로파지 콜로니-자극 인자)

<1269> HEPES 4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1 -ethanesulfonic acid (4-(2-하이드

<1270> 록시에틸)피페라진-1-에탄술포산

<1271> HMG-CoA DL-3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (DL-3-하이드록시-3-메

<1272> 틸글루타릴 코엔자임 A)

<1273> IFG Impaired fasting glucose (공복혈당장애)

<1274> IGM Impaired glucose metabolism (감소된 내당력)

<1275> IGT Impaired glucose tolerance (내당능 장애)

<1276> LDH L-Lactic Dehydrogenase (L-락틴 디하이드로제나아제)

<1277> MAO Monoamine oxidase inhibitors (모노아민 옥시다아제 저해제)

<1278> NIDDM Non-insulin-dependent diabetes mellitus (비인슐린의존성 당뇨병)

<1279> NPY Neuropeptide Y (뉴로펩티드 Y)

<1280> NRI's Norepinephrine reuptake inhibitors (노르에피네프린 재흡수)

<1281> OCD Obsessive-compulsive disorder (강박성 장애)

<1282> PD Panic disorder (공포 장애)

<1283> PIMT Protein-L-isoaspartyl methyltransferase (단백질-L-이소아스파르틸

- <1284> 메틸트랜스퍼라아제)
- <1285> PPAR δ Peroxisome proliferator-activated receptor delta (퍼옥시좀
- <1286> 증식체 활성화된 수용체 델타)
- <1287> PPAR α Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (퍼옥시좀
- <1288> 증식체-활성화된 수용체 알파)
- <1289> PPAR γ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (퍼옥시좀
- <1290> 증식체-활성화된 수용체 감마)
- <1291> PTSD Posttraumatic stress disorder (외상후의 스트레스성 장애)
- <1292> RT Retention time (지연 시간)
- <1293> SAD Social anxiety disorder (사회적 불안 장애)
- <1294> SNRI's Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (세로토닌-
- <1295> 노르에피네프린 재흡수 저해제)
- <1296> SSRI's Selective serotonin reuptake inhibitors (선택적 세로토닌 재흡수
- <1297> 저해제)

도면의 간단한 설명

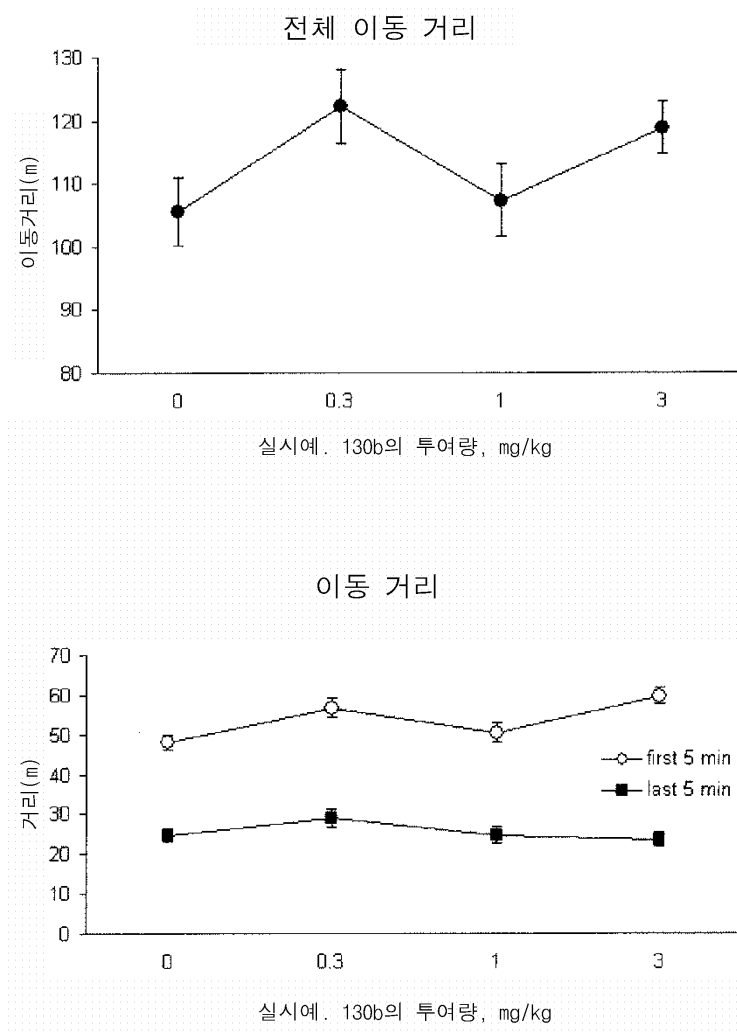
- <154> 도 1은 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체(vehicle)를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대하여 전체 이동 거리(상부 그래프)와 실험의 최초 및 마지막 5분 동안의 이동 거리(하부 그래프)를 보여주고, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <155> 도 2는 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대하여 중앙에서 소요된 시간(상부 그래프)과 사용 가능한 공간의 이용(하부 그래프)을 보여주고, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <156> 도 3은 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대하여 공격적인 행동에 소요된 시간(상부 그래프)과 방어적 행동에 소요된 시간(하부 그래프)을 보여주고, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <157> 도 4는 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대하여 약물투여없이 사교적 행동에 소요된 시간(상부 그래프)과 짝을 찾기 위한 평균거리(하부 그래프)를 보여주고, 평균값 $\pm$ SEM이며, 단일비교 대 용매: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 이다.
- <158> 도 5는 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대하여 배우자를 만나기 위한 공간 거리의 분포를 보여주고, 평균값 $\pm$ SEM이며, 단일비교 대 용매: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 이다.
- <159> 도 6은 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 공간 거리의 역학관계를 보여주고, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <160> 도 7은 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들의 행동 일치성을 보여준다. 일치성은 네가지 패턴 즉, 비사교적 행동, 우호적 접촉, 공격, 방어에 따른 실험이었으며, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <161> 도 8은 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들의 행동 동일성을 보여준다. 일치성은 우호적 접촉, 공격, 방어에 관한 세가지 패턴에 따른 실험이었으며, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <162> 도 9는 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들의 행동 동일성을 보여준다. 일치성은 우호적 접촉에 따른 실험이었으며, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <163> 도 10은 4개의 충돌 실험으로, 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들의 행동 동일성을 보여준다. 일치성은 공격에 따른 실험이었으며, 평균값 $\pm$ SEM이다.
- <164> 도 11은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 체중 및 음식 섭취량을 보여준다. 24시간 주기로 측정한 날은 사각형으로 표시하고, 강제로 수영을 하게 한 시점들은 화살표로 표시하였으며, 평균값

±SEM이다.

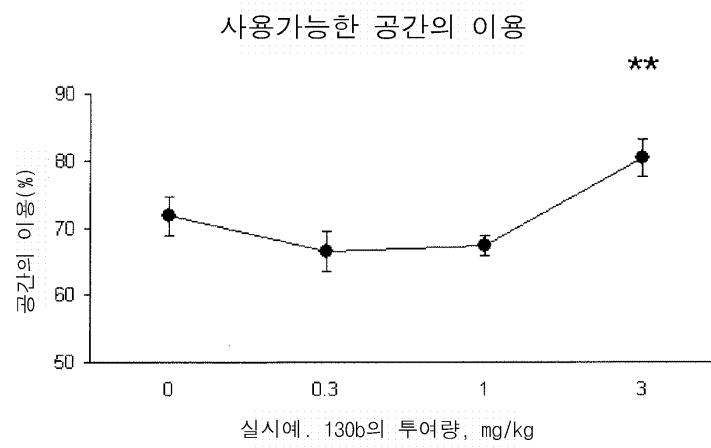
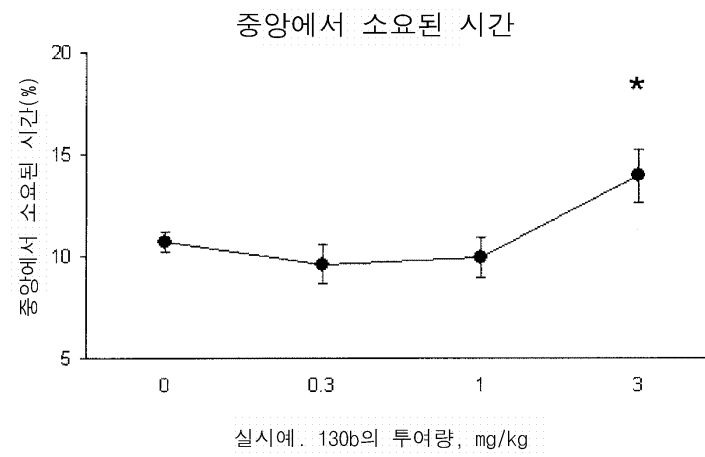
- <165> 도 12는 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 섭취량의 발달 및 실시예 130b의 투여량을 보여준다. 24시간 주기로 측정된 날은 사각형으로 표시하고, 강제로 수영을 하게 한 시점들은 화살표로 표시하였으며, 평균값 ±SEM이다.
- <166> 도 13은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 전체 이동 거리를 보여준다. 평균값 ±SEM이고, 암상(dark phase)은 사각형으로 표시하였다.
- <167> 도 14는 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 빠른 이동을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <168> 도 15는 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 느린 이동을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <169> 도 16은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 적은 이동량을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <170> 도 17은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 이동 가능한 공간을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <171> 도 18은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 암상의 첫 번째 시간(24시간 주기로 측정된 이틀)동안의 이동자의 상동증을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <172> 도 19는 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 사육에 소비한 시간의 비율을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <173> 도 20은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 음식이 있는 위치에서 사육에 소비한 시간의 비율을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <174> 도 21은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 이틀 동안의 음료가 있는 위치에서 사육에 소비한 시간의 비율을 보여준다. 평균값 ±SEM이다.
- <175> 도 22는 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 2일이 되는 날의 음식 섭취발작의 누적된 수를 보여준다. 평균값 ±SEM이다. 암상은 사각형으로 표시하였다.
- <176> 도 23은 실시예 130b의 담체를 다른 투여량으로 치료한 동물들에 대한 24시간 주기로 측정된 2일이 되는 날의 음식 섭취발작의 누적된 수를 보여준다. 평균값 ±SEM이다. 암상은 사각형으로 표시하였다.
- <177> 도 24는 수컷 윈스터(winstar) 쥐의 경구 투여 후 DP IV 저해제의 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)의 평균 플라스마 농도를 보여준다($n=4-6$; 평균 $\pm$ sd).
- <178> 도 25는 수컷 윈스터(winstar) 쥐의 동맥주사 투여 후 DP IV 저해제의 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)의 평균 플라스마 농도를 보여준다($n=4-6$; 평균 $\pm$ sd).

도면

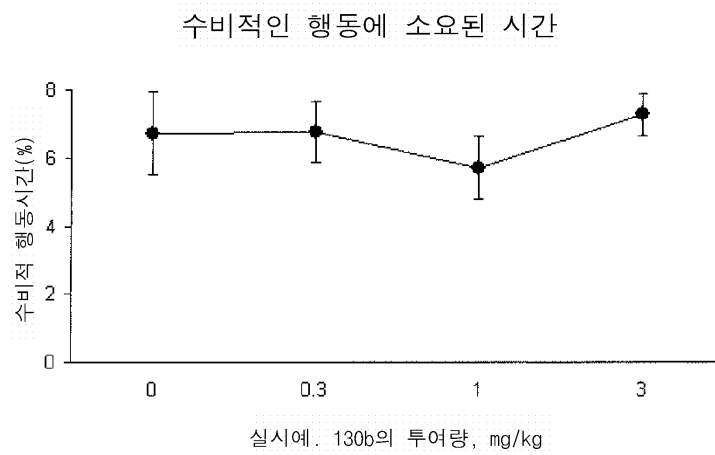
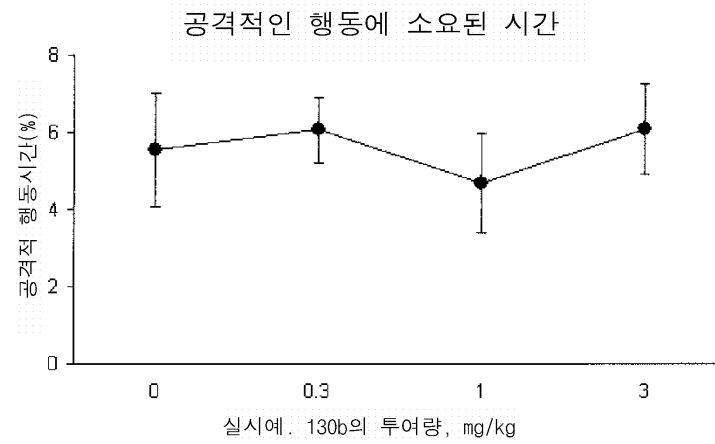
도면1



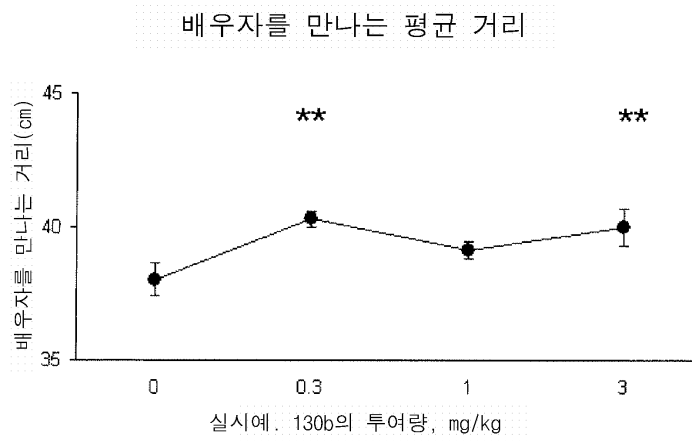
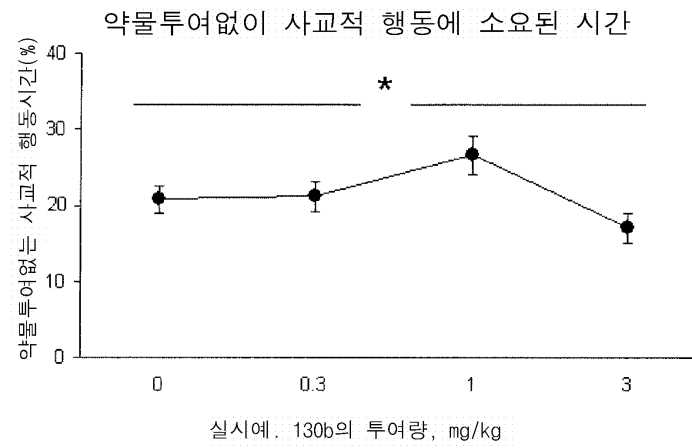
도면2



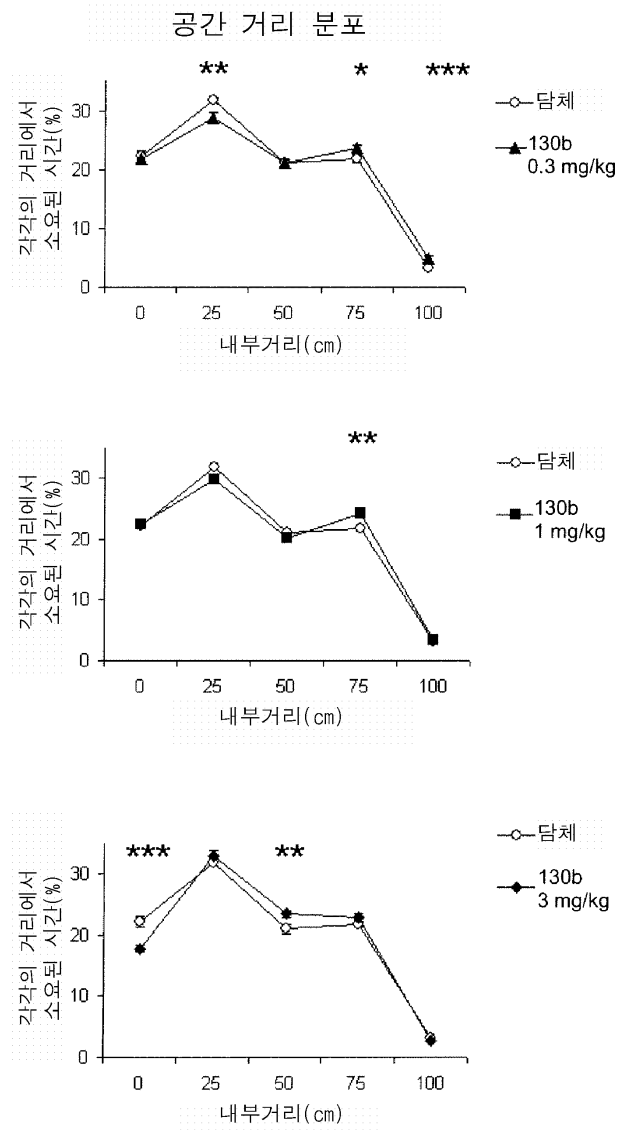
도면3



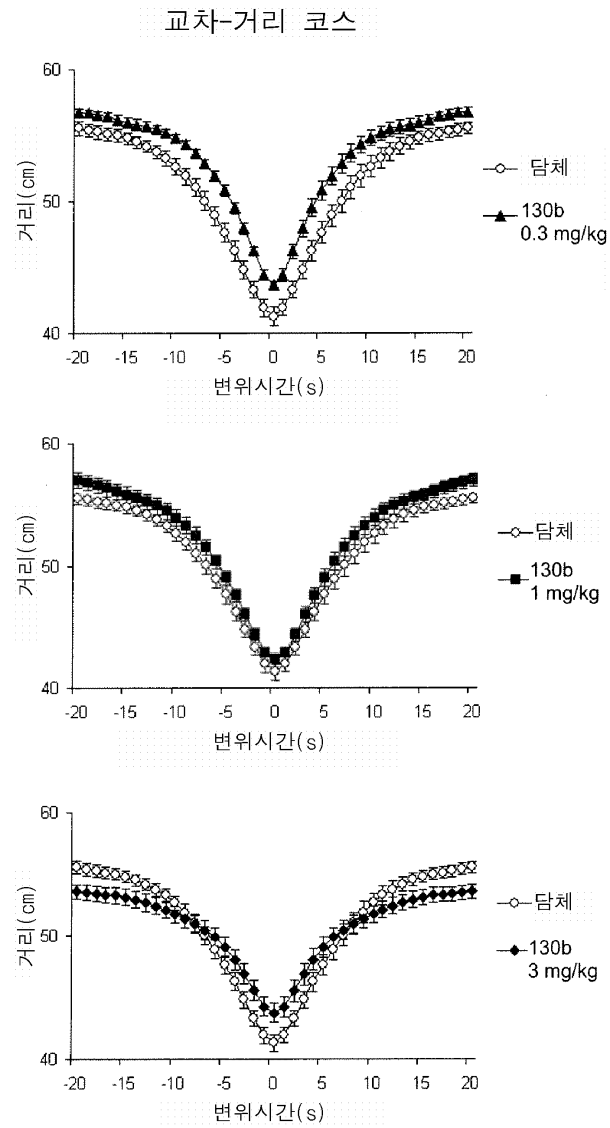
도면4



도면5

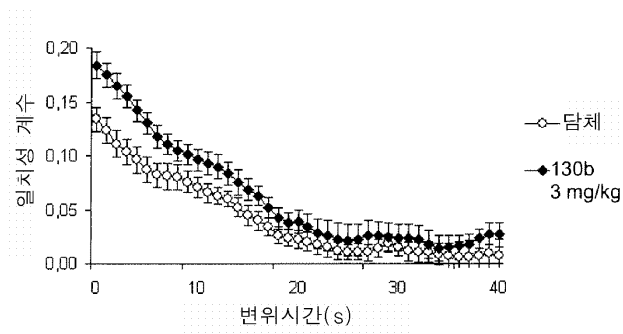
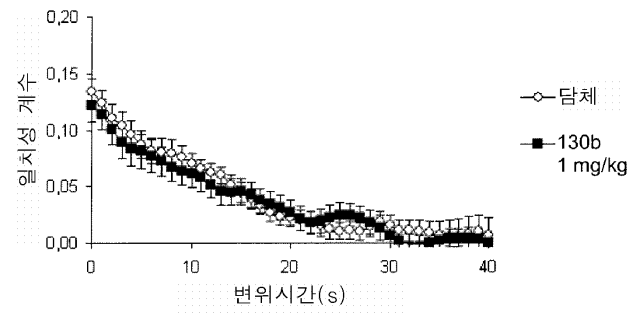
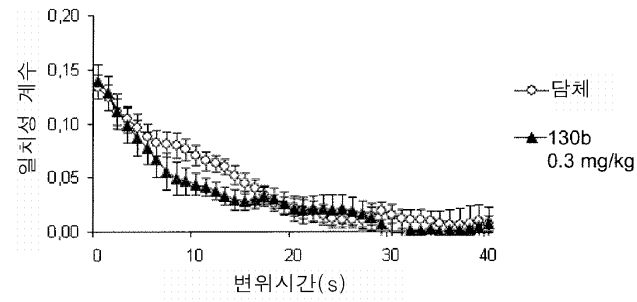


도면6



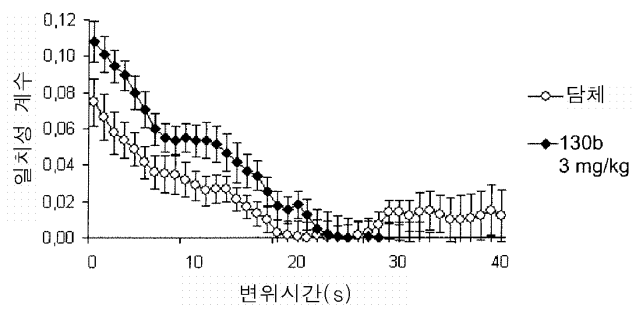
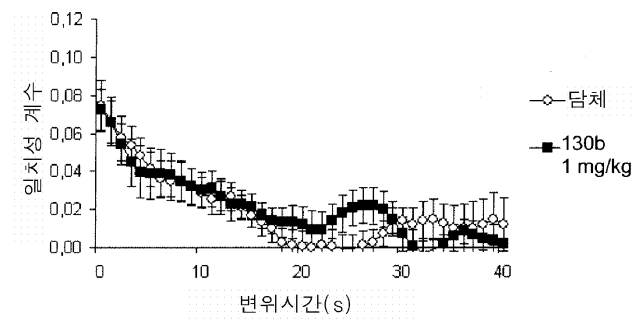
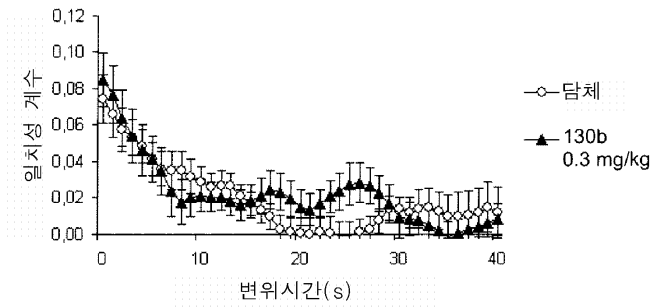
도면7

행동 일치성 : 모든타입



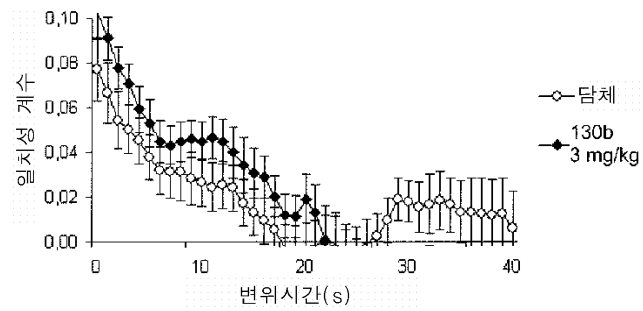
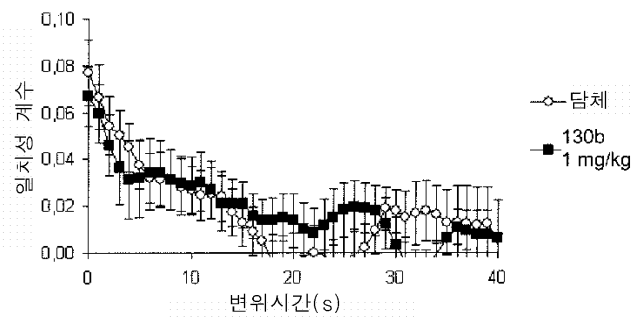
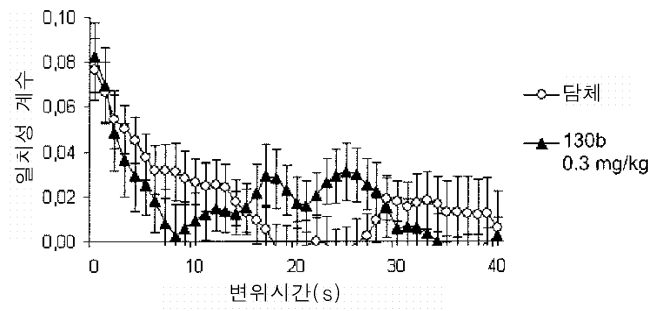
도면8

행동 일치성 : 사고행동



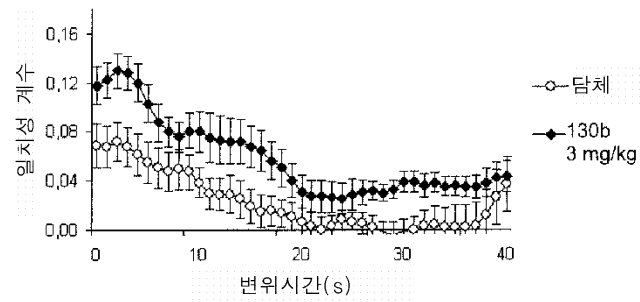
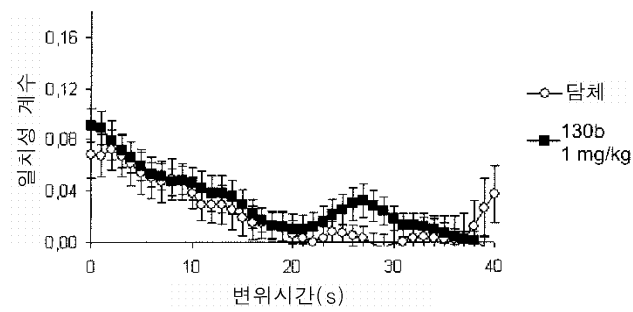
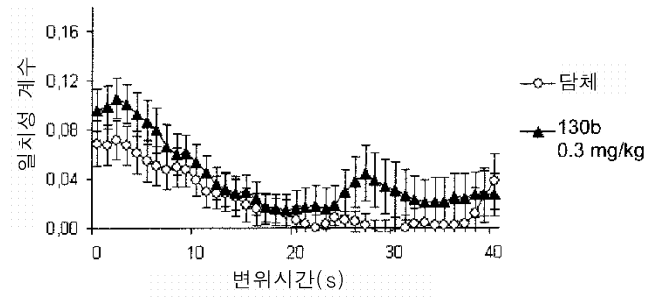
도면9

행동 일치성 : 우호적 행동

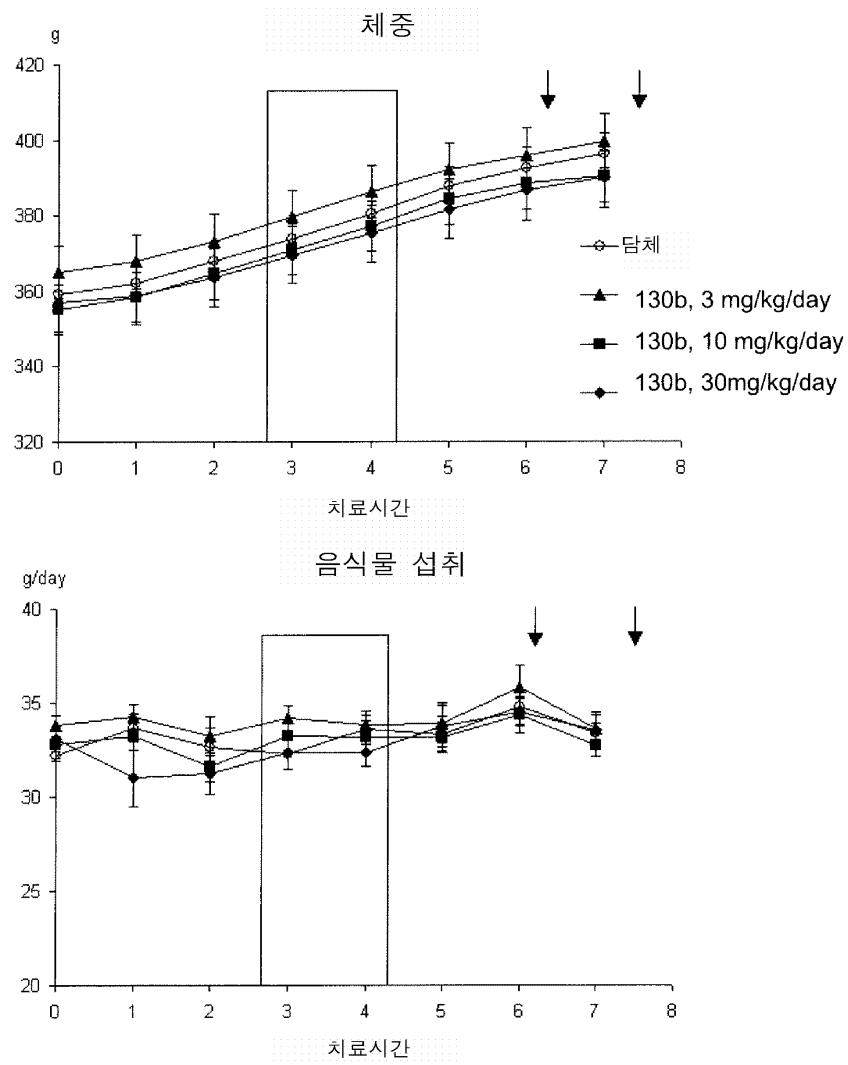


도면10

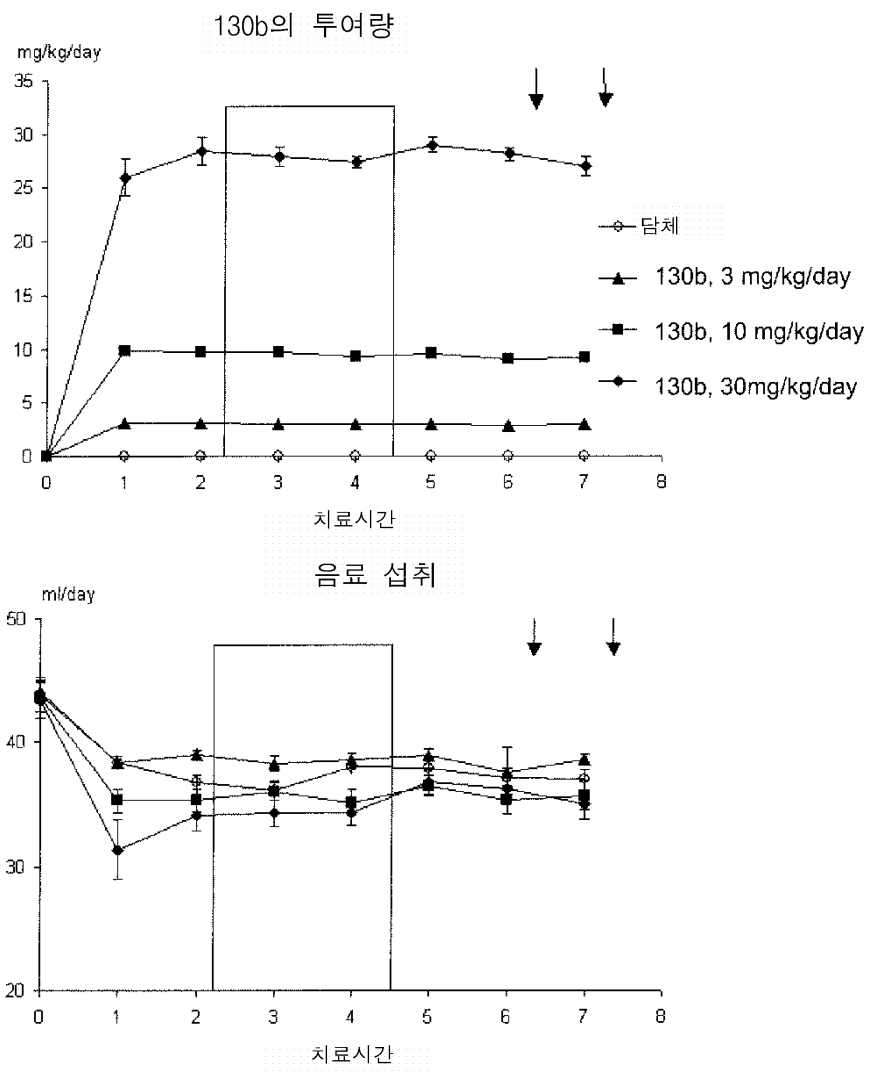
행동 일치성 : 공격적 행동



도면11

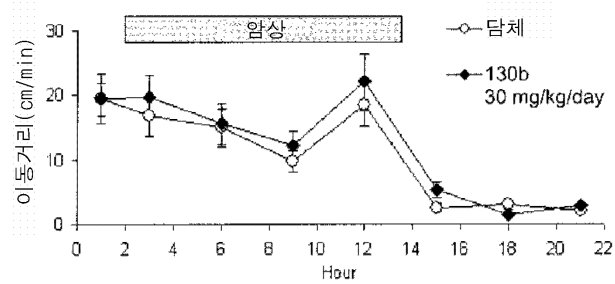
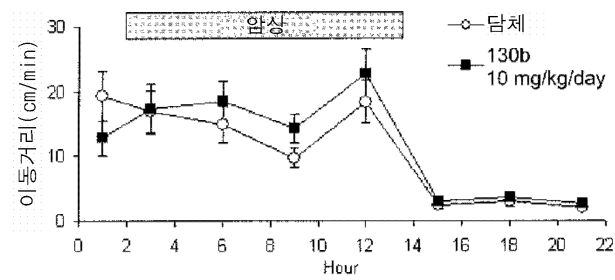
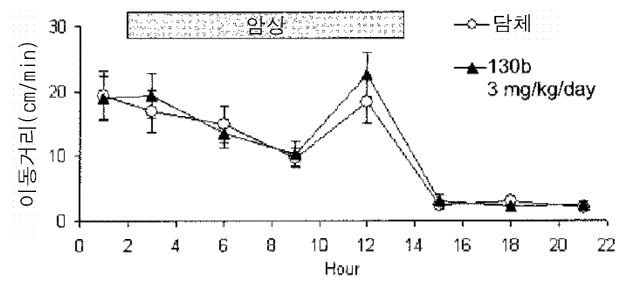


도면12



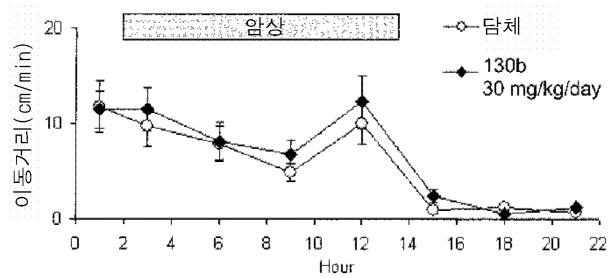
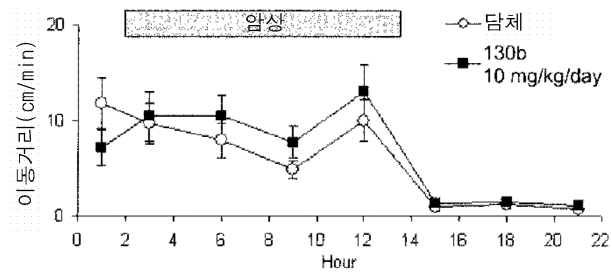
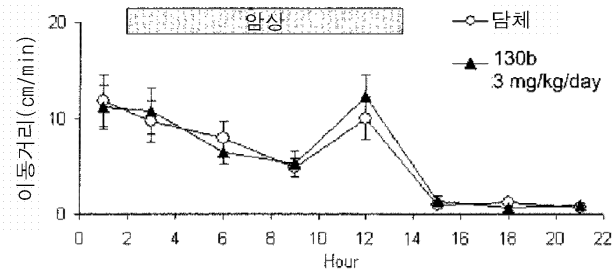
도면13

전체 이동 거리



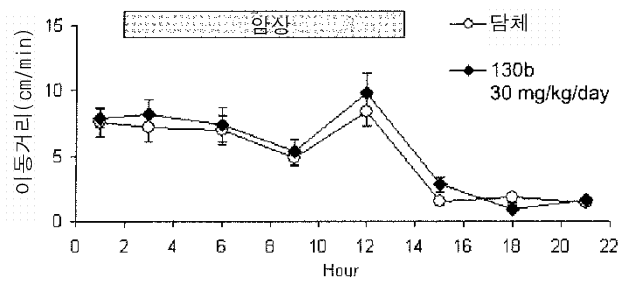
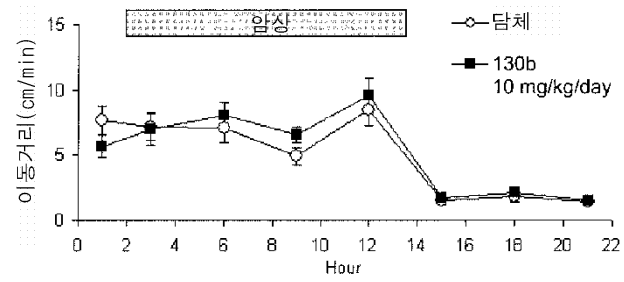
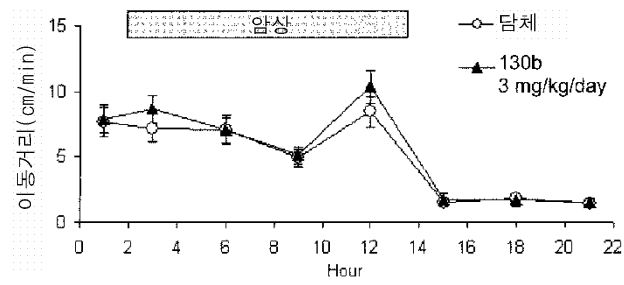
도면14

빠른이동



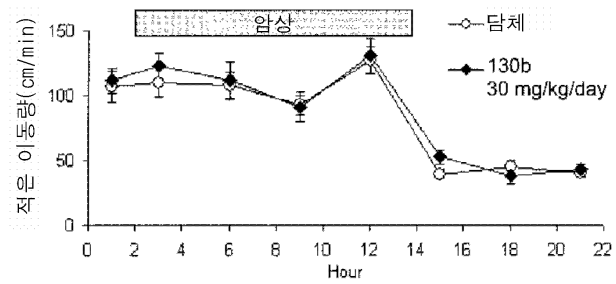
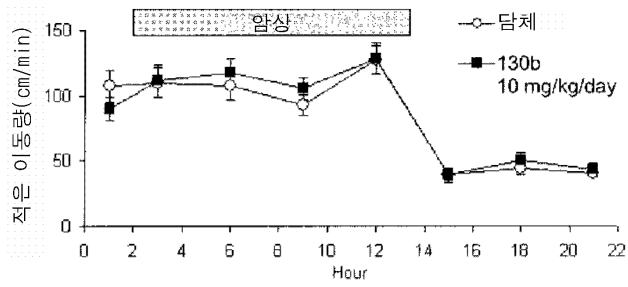
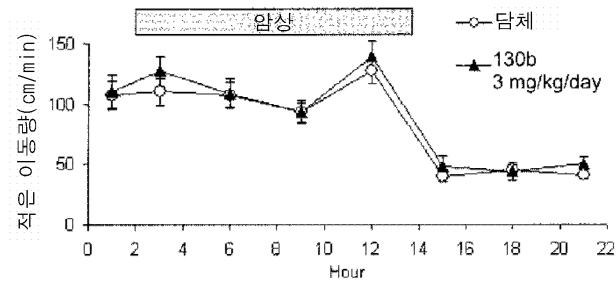
도면15

느린이동



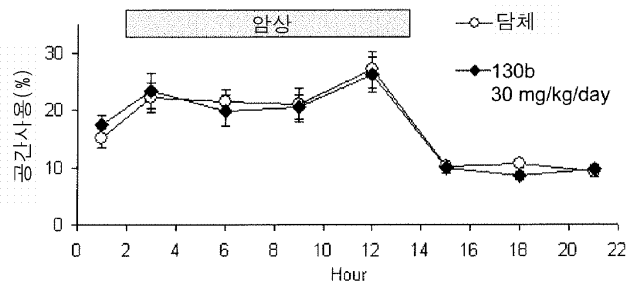
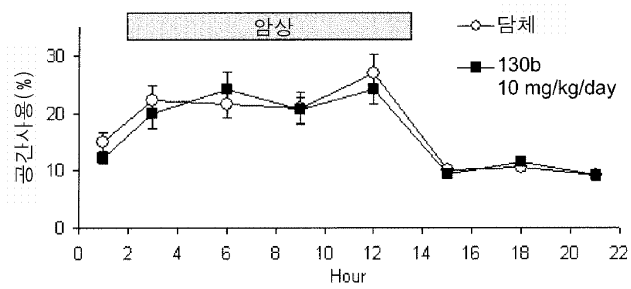
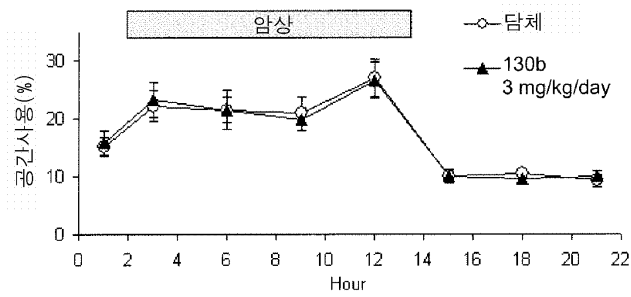
도면16

적은 이동량



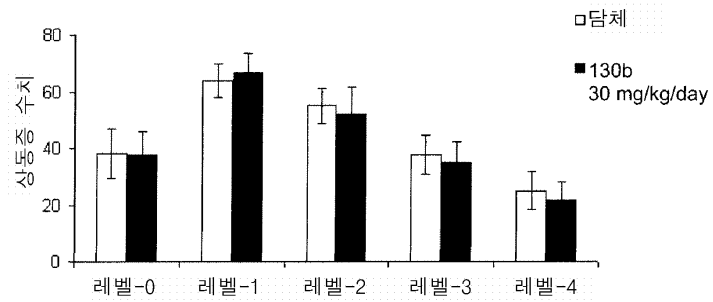
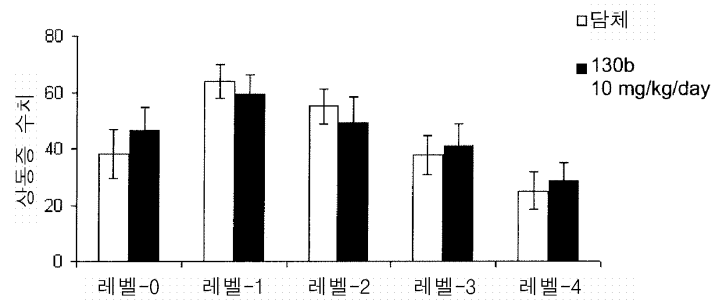
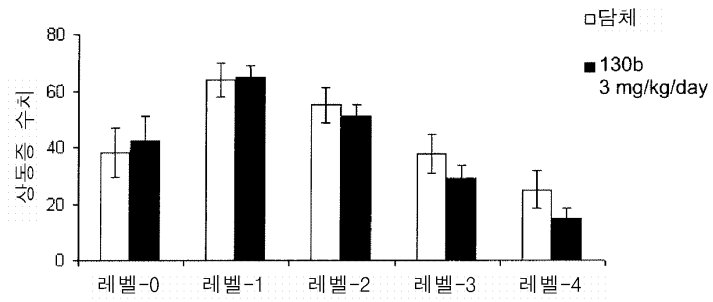
도면17

이용가능한 공간의 사용



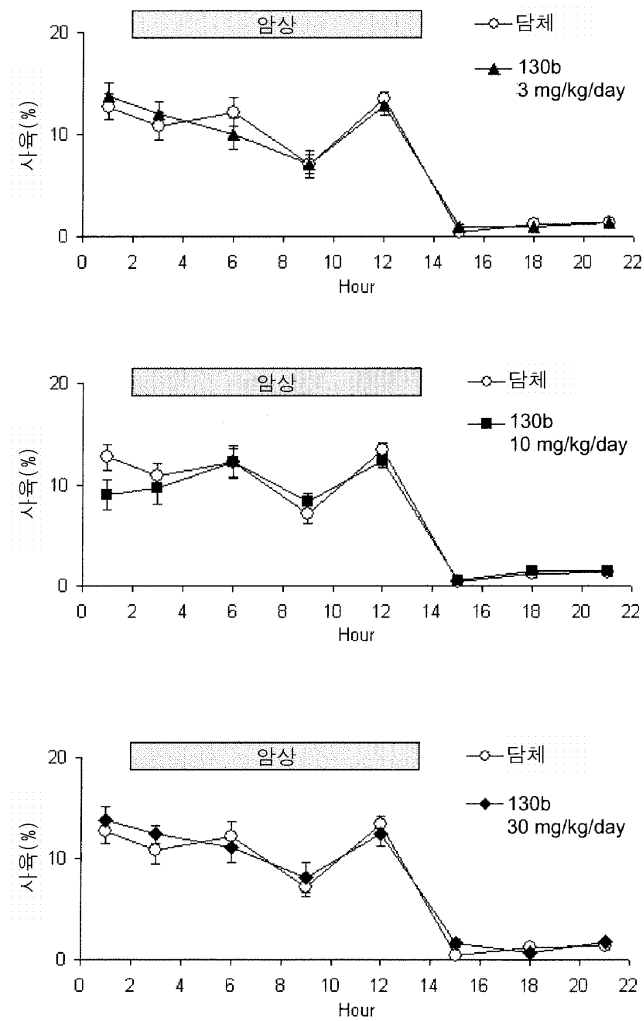
도면18

암상의 첫번째 시간 동안의 이동자의 상동증



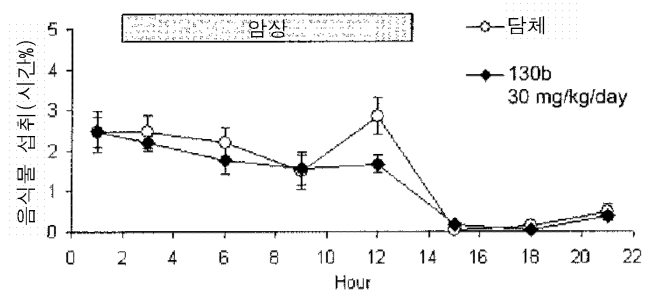
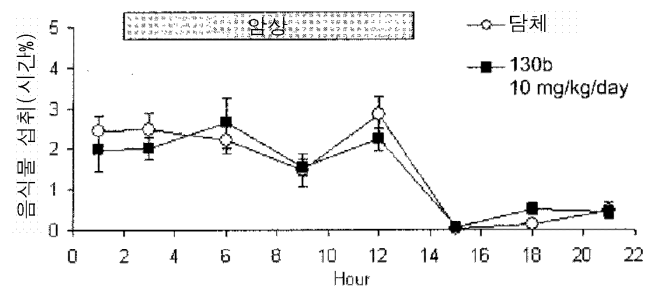
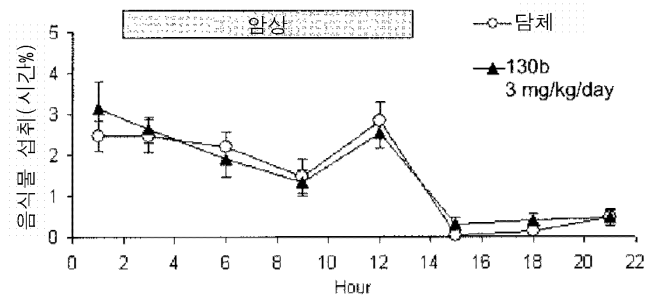
도면19

사육에 소비한 시간



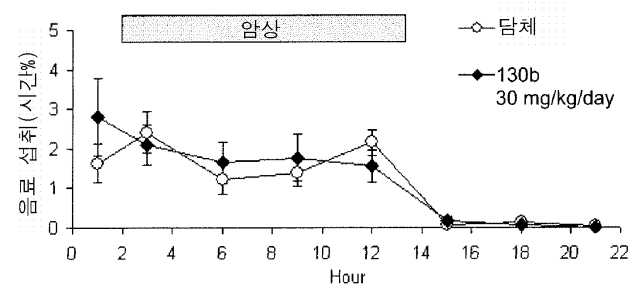
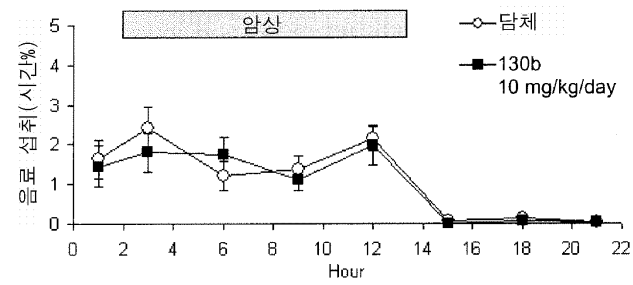
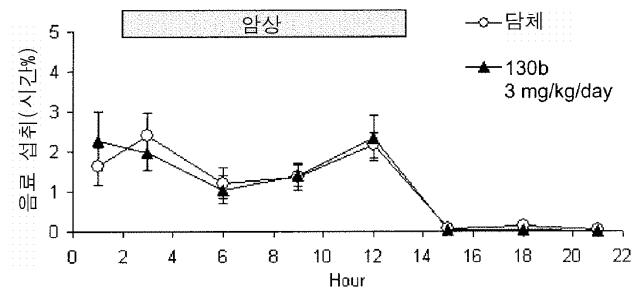
도면20

음식물 섭취



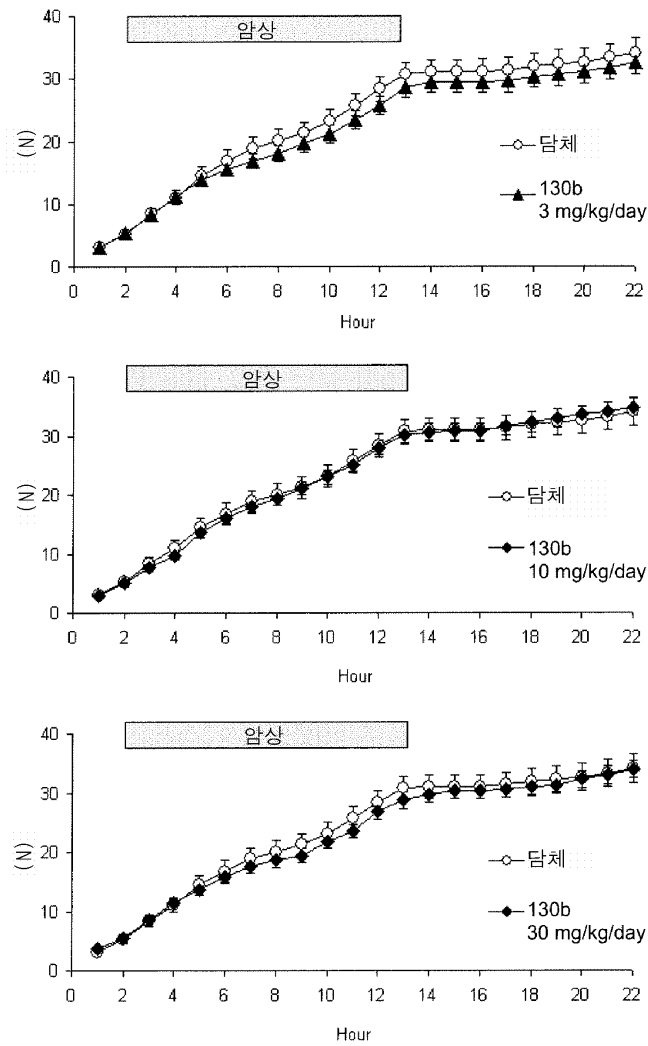
도면21

음료 섭취



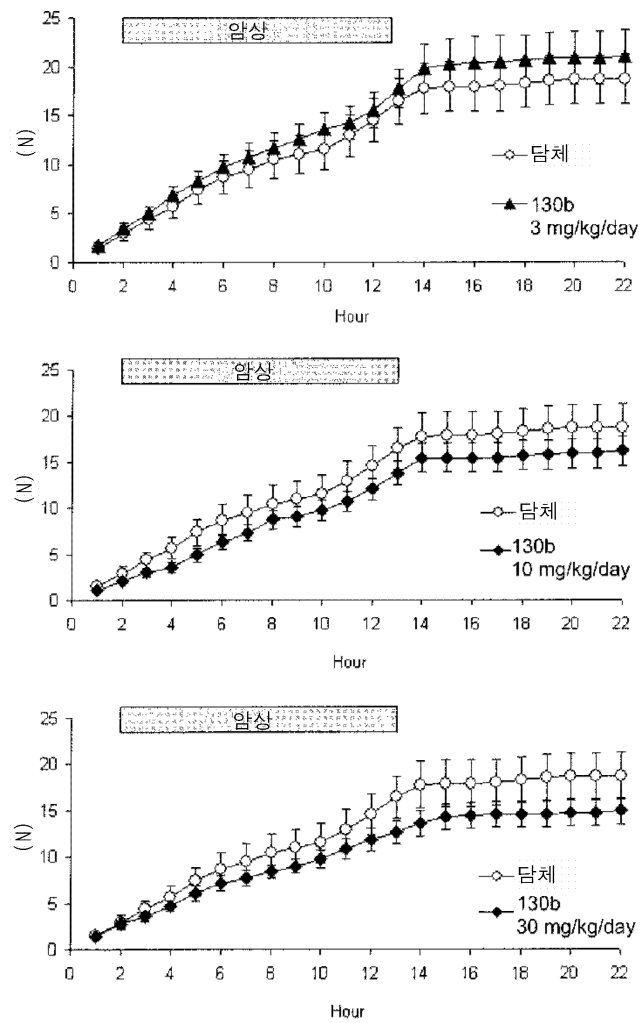
도면22

음식섭취 발작의 누적수

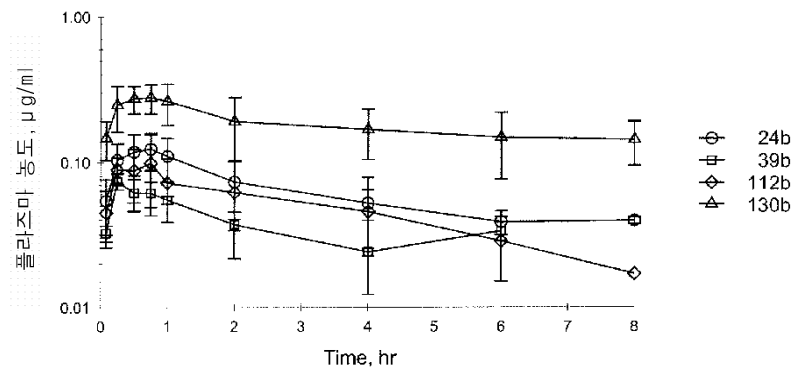


도면23

음료섭취 발작의 누적수



도면24



도면25

