



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월11일

(11) 등록번호 10-1784284

(24) 등록일자 2017년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A23L 33/00* (2016.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 8/49* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7027716
- (22) 출원일자(국제) 2012년03월28일
 심사청구일자 2017년03월06일
- (85) 번역문제출일자 2013년10월22일
- (65) 공개번호 10-2014-0025401
- (43) 공개일자 2014년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/055570
- (87) 국제공개번호 WO 2012/130912
 국제공개일자 2012년10월04일
- (30) 우선권주장
 61/468,163 2011년03월28일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(5),
 1899-1909, 2010.
 organic Letters, 12(18), 4086-4089, 2010.
 European Journal of Medicinal Chemistry,
 44(11), 4695-4701, 2009.
 US20100087415 A1

- (73) 특허권자
 에스제이티 몰레큘라 리서치, 에스.엘.
 스페인, 이-01005 비토리아, 다토 38 비
- (72) 발명자
 아그레다 나바야스, 후안 카를로스
 스페인, 이-0105 비토리아, 다토 38 비 1-엠와이
 2에이아이-에스제이티-제이, 에스.엘.
 미키오 카쑈야, 로베르토
 스페인, 이-0105 비토리아, 다토 38 비 1-엠와이
 2에이아이-에스제이티-제이, 에스.엘.
- (74) 대리인
 김영환

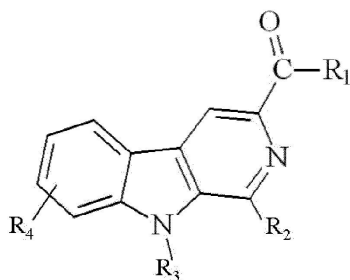
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 대사증후군 치료 화합물

(57) 요약

본 발명은 신규한 하기 일반식 I 또는 II의 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 대사증후군 치료제로서의 용도, 특히 1형 또는 2형 당뇨병 및/또는 대사증후군 또는 대사질환 또는 대사이상 치료제로의 용도에 관한 것이다:

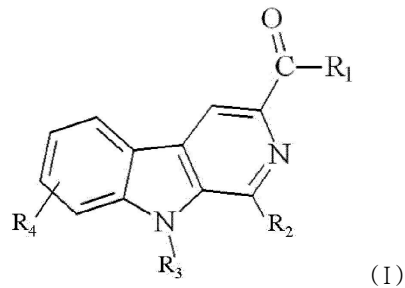


명세서

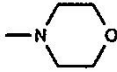
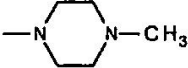
청구범위

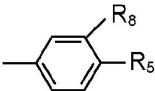

청구항 1

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염:



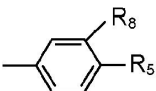
상기 식에서, 독립적으로,

R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임),  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_6 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_6 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

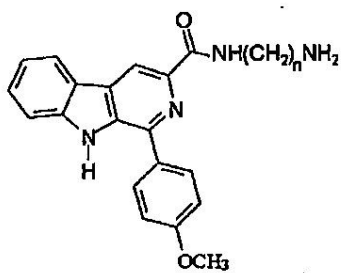
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는  이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_6 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

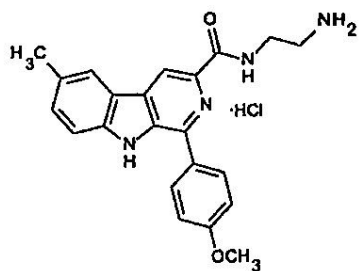
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 4a, 5a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 23f, 26a 또는 26b 중에서 선택되는 화합물:

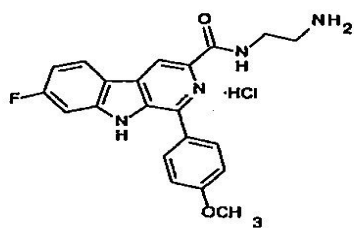


$n=2$ (4a)

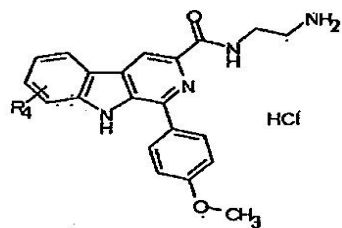
$n=3$ (5a)



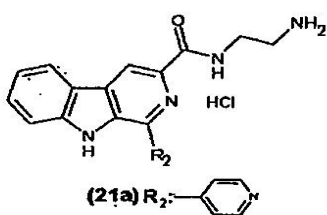
(17a)



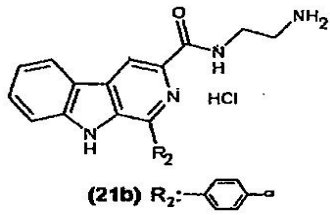
(17b)



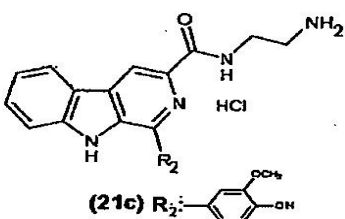
(17c) $R_4: 6\text{-OCH}_3$



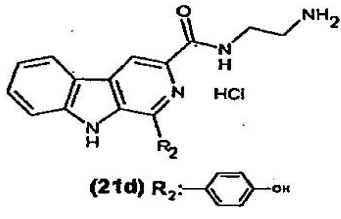
(21a) $R_2: \text{4-pyridyl}$



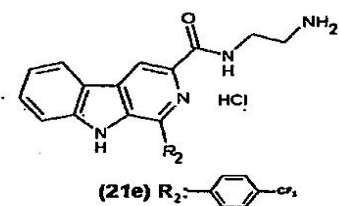
(21b) $R_2: \text{4-Cl-phenyl}$



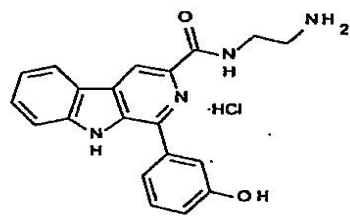
(21c) $R_2: \text{4-OCH}_3\text{-phenyl}$



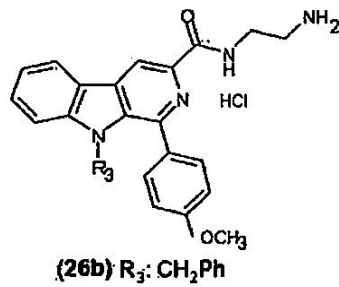
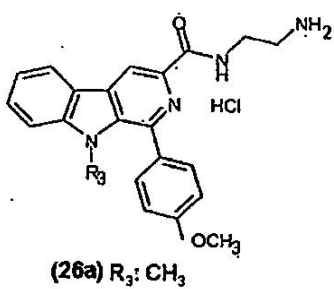
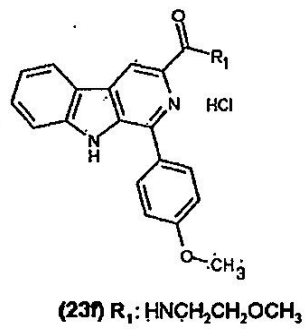
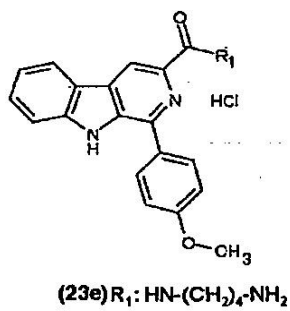
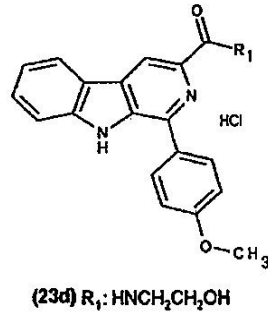
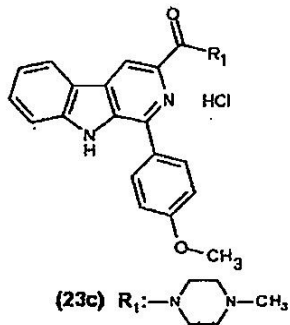
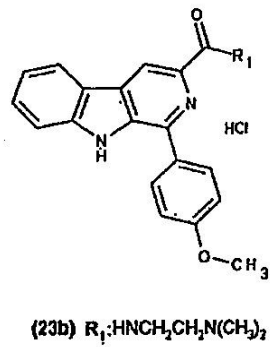
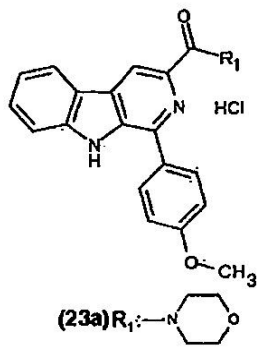
(21d) $R_2: \text{4-OH-phenyl}$



(21e) $R_2: \text{4-Cl-phenyl}$

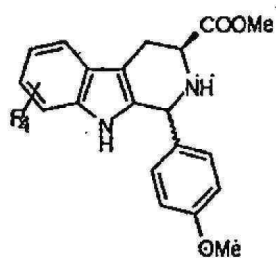


(21f)

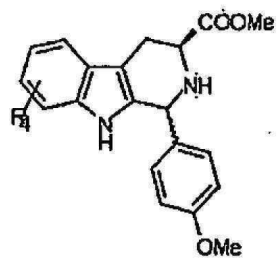


청구항 3

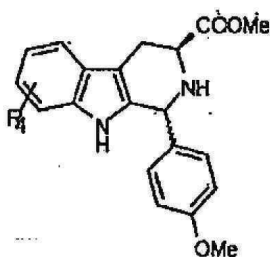
제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 데 있어서, 하기 화학식 14a, 14b, 14c, 15b, 15c, 16a, 16b, 16c, 18e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 22f, 24a, 24b, 25a 또는 25b 중에서 선택되는 중간체 화합물.



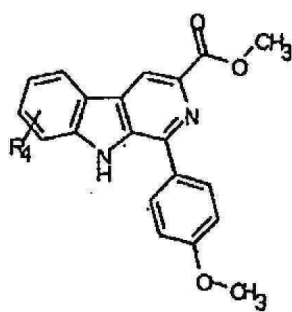
(14a) R_4 : 6-CH₃



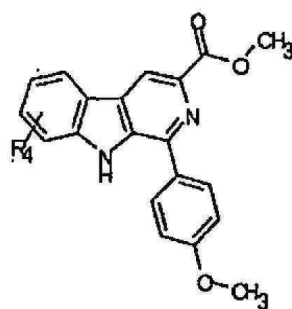
(14b) R_4 : 7-F



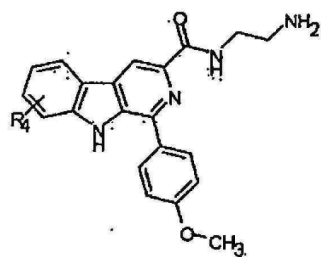
(14c) R_4 : 6-OCH₃



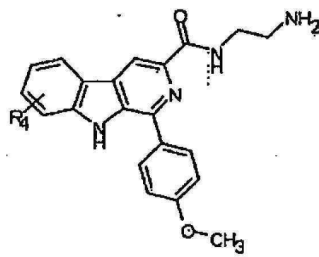
(15b) R_4 : 6-F



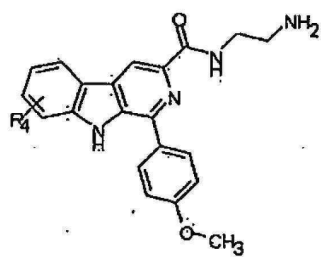
(15c) R_4 : 6-OCH₃



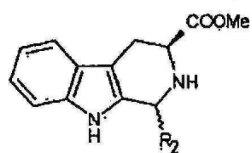
(16a) R₄: 6-CH₃



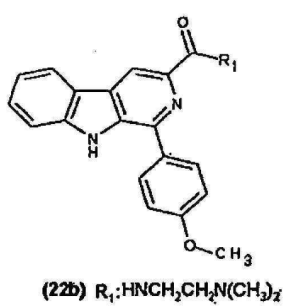
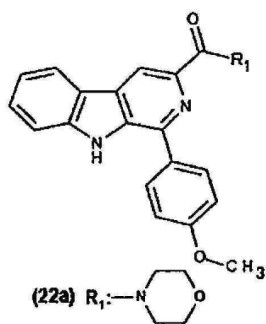
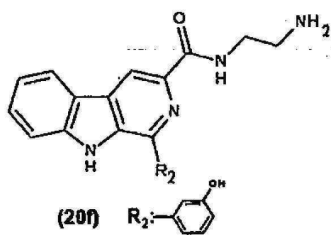
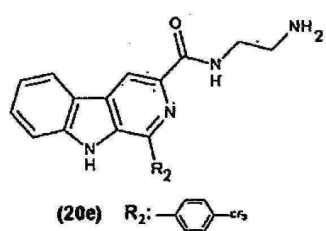
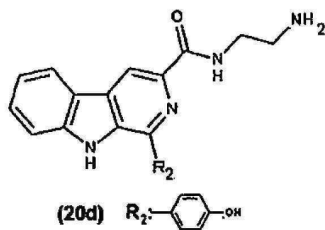
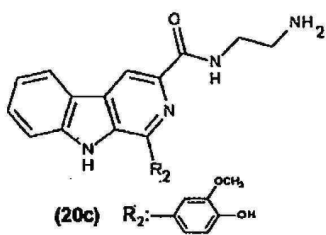
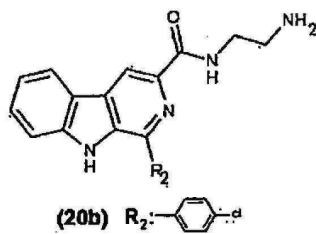
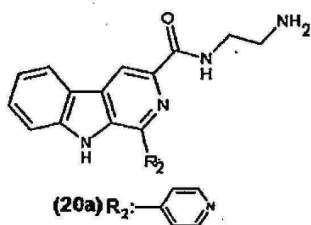
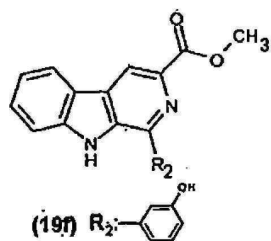
(16b) R₄: 7-F

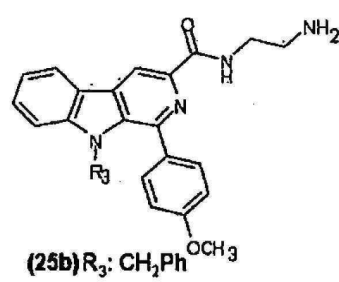
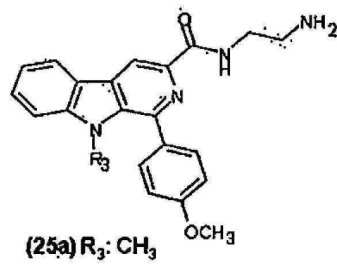
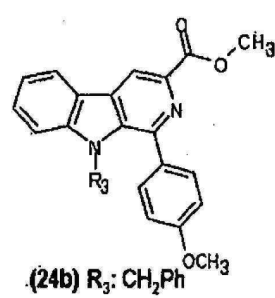
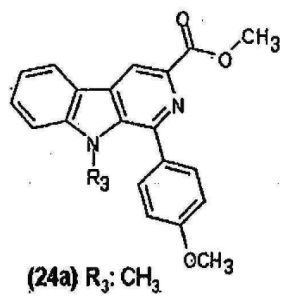
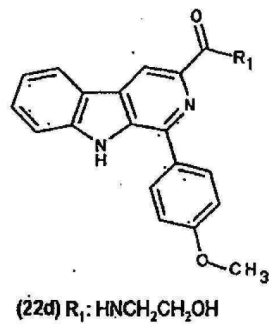
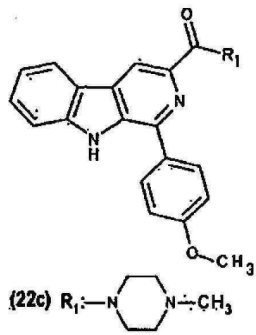


(16c) R₄: 6-OCH₃



(18e) R₂: -C₆H₄-CO₂Me





청구항 4

제 2 항에 따른 화합물 및 임의로 불활성 성분, 담체 또는 부형제를 포함하는 대사증후군 치료용 또는 예방용 의약 조성물.

청구항 5

제 2 항에 따른 화합물 및 임의로 불활성 성분, 담체 또는 부형제를 포함하는 화장 조성물.

청구항 6

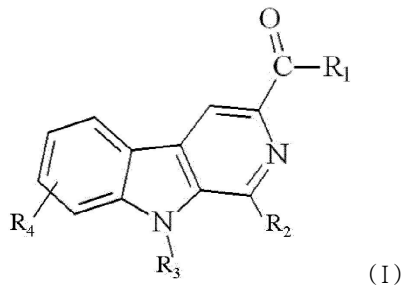
제 2 항에 따른 화합물 및 임의로 불활성 성분, 담체 또는 부형제를 포함하는 영양보조식품 조성물.

청구항 7

제 2 항에 따른 화합물 및 임의로 불활성 성분, 담체 또는 부형제를 포함하는 기능성 식품첨가제 조성물.

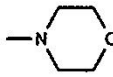
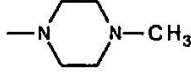
청구항 8

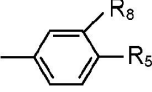

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 대사증후군 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

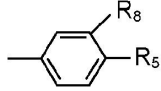
R₁은 HNCH₂CH₂N(CH₃)₂, HNCH₂CH₂OH, HNCH₂CH₂OCH₃, NH-(CH₂)_n-NH₂(이때 n은 2, 3 또는 4임), NH-N=CH-페닐-R₇(이때

R₇은 H 또는 NO₂임),  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R₂는  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R₅는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R₈은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R₅ 및 R₈은 모두 동시에 H일 수 없으며;

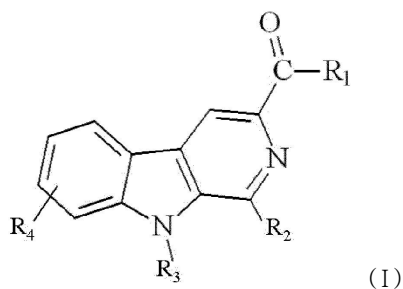
R₃는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R₄는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R₁이 HNCH₂CH₂N(CH₃)₂인 경우, R₂는  이고, 이때, R₅는 OCH₃이고, R₈은 H이며, R₃ 및 R₄는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

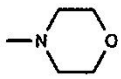
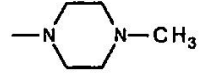
청구항 9

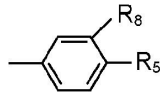

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 당뇨병 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

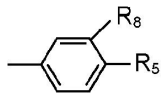
R₁은 HNCH₂CH₂N(CH₃)₂, HNCH₂CH₂OH, HNCH₂CH₂OCH₃, NH-(CH₂)_n-NH₂(이때 n은 2, 3 또는 4임), NH-N=CH-페닐-R₇(이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

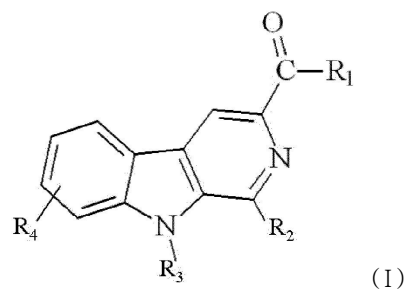
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는  이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화합식 I의 상기 화합물은 염산염임.

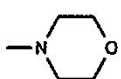
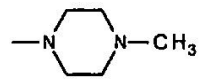
청구항 10

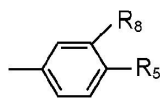

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 고혈압 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

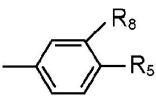
R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

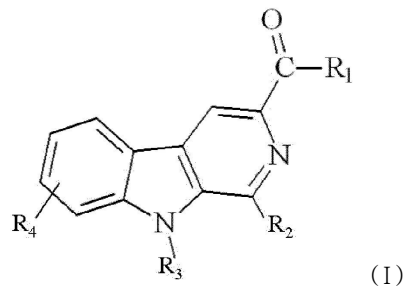
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

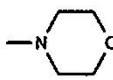
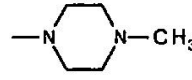
청구항 11

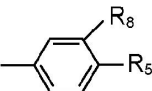

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 과지혈증 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

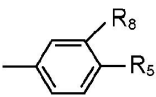
R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

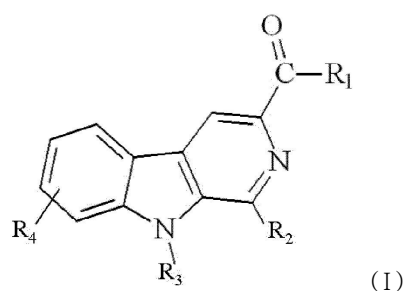
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

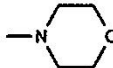
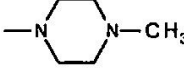
청구항 12

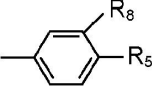

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 과콜레스테롤혈증 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

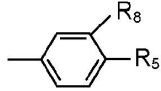
R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_6 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_6 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

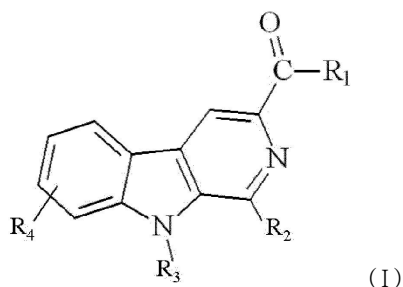
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는  이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_6 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

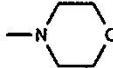
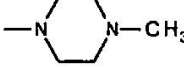
청구항 13

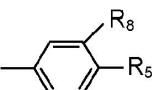

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 과트리글리세라이드혈증 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

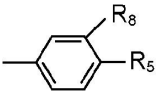
R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_6 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_6 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹

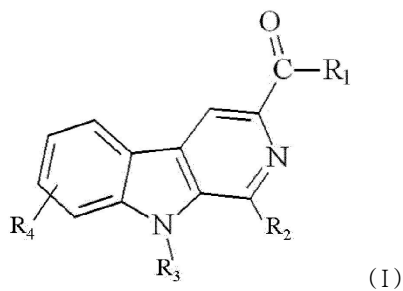
으로부터 선택되는 것이고;

R_1 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

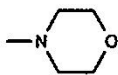
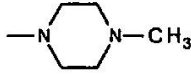
청구항 14

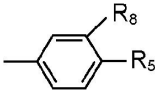

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 비만 또는 과체중 치료용 또는 예방용 의약 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

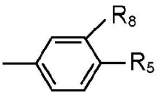
R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

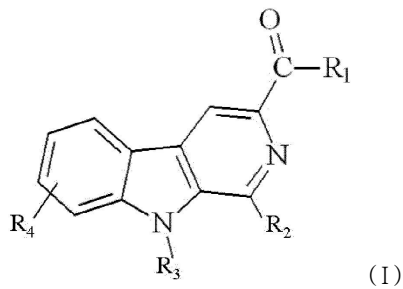
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

청구항 15

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는 비만 또는 과체중 개선용 화장 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임), 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

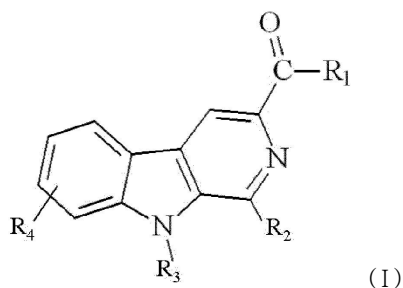
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

청구항 16

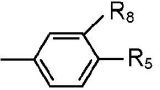

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는, 당뇨병, 혈당상승, 고혈압, 혈중콜레스테롤상승, 혈중트리글리세라이드상승, 또는 비만과 연관된 증상의 예방 또는 강하용 영양보조식품 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

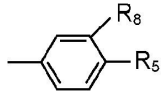
R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임), 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

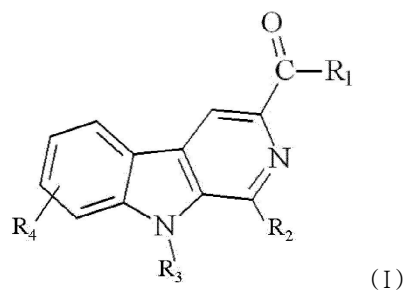
R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

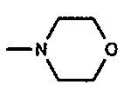
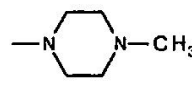
청구항 17

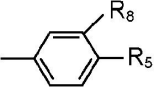

하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 허용되는 염을 포함하는, 당뇨병, 혈당상승, 고혈압, 혈중콜레스테롤상승, 혈중트리글리세라이드상승, 또는 비만과 연관된 증상의 예방 또는 강하용 기능성 식품첨가제 조성물:



상기 식에서, 독립적으로,

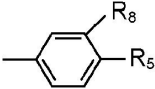
R_1 은 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ (이때 n 은 2, 3 또는 4임), $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ -페닐- R_7 (이때

R_7 은 H 또는 NO_2 임),  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_2 는  및 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, 이때 R_5 는 H, 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시, 할로젠, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 할로젠-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고, R_8 은 H, 하이드록시 및 탄소수 1 내지 6을 가지는 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며, R_5 및 R_8 은 모두 동시에 H일 수 없으며;

R_3 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이고;

R_4 는 H, 메틸, 탄소수 3 내지 5를 가지는 측쇄 알킬로부터 선택되는 탄화수소 라디칼, 메톡시 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이며;

R_1 이 $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 경우, R_2 는 이고, 이때, R_5 는 OCH_3 이고, R_8 은 H이며, R_3 및 R_4 는 H이고, 화학식 I의 상기 화합물은 염산염임.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 β -카르볼린 화합물 및 대사증후군, I형 및 II형 당뇨병과 같은 대사질환 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] β -카르볼린 화합물은 항균 및 항바이러스 활성, 대사 촉진 및 강력한 중양억제와 같은 광범위한 중요 생물학적 및 약물학적 특성을 나타내는 천연 및 합성 인돌 알칼로이드의 한 부류이다(1,2). β -카르볼린 골격의 1, 3 및 9 위치를 다른 기로 치환시켜 β -카르볼린 알칼로이드 유도체를 획득하고자 하는 몇 가지 연구가 시도되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

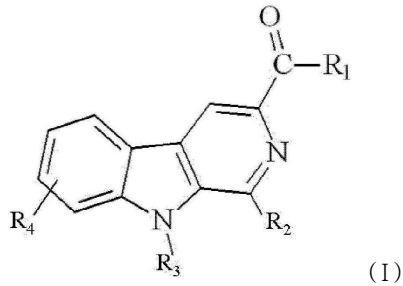
[0003] 따라서, 본 발명은 대사증후군, 특히 당뇨병의 치료에 유용하고 종래의 유사 화합물에 비하여 보다 낮은 용량에서 조차 향상된 치료 활성을 나타내는 새로운 β -카르볼린 유도체의 합성에 관한 것이다. 대사증후군은 심혈관 질환의 증가된 위험과 연관이 있는 것으로 무엇보다도 고혈압, 비만, 과지혈증 및 당뇨병(3)과 같은 복합적인 질환이다. 대사증후군은 주로 비만 발생이 증가함에 따라 날로 일반화되어 가고 있다. 생활방식을 바꾸는 것이 대사증후군의 최우선적인 임상적 개입이라고 하는 것이 일반적으로 동의되고 있지만, 그러한 변화만으로 많은 환자의 위험 인자가 정상화되기에는 충분치 않으며, 남아있는 위험 정도로도 약물 요법의 필요성은 너무도 당연할 수 있다. 다수의 위험 인자를 효과적으로 관리하고 그럼으로써 다중약물요법으로 문제점을 최소화하고자 하

는 치료 전략에 관심이 고조되고 있다(3,4).

W02010/080756은 체중을 감량하고, 체지방율을 감소시키고, 비만을 치료하고, 체중 감량을 촉진하고, 원하는 체중 유지를 촉진하고, 원치않는 체중 증가를 예방 또는 감소시키는 하르민 및 하르민 유도체에 관한 것이며 비만 및 정상보다 높은 체지방률과 연관된 장애, 예를 들어 II형 당뇨병, 당과민증, 관상동맥질환, 고혈압 및 동맥경화의 치료를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0004] 본 발명은 하기 일반식 I의 화합물 및 이의 의약용으로, 화장용으로 또는 식품용으로 허용되는 염을 포함한다:



[0005]

상기식에서, 독립적으로,

[0006]

R₁은 직쇄 또는 고리형 모노 또는 디알킬아민; 아미노알킬알코올 또는 아미노알킬에테르중에서 선택될 수 있고;

[0007]

R₂는 벤젠 또는 헤테로사이클 고리중에서 선택될 수 있으며;

[0008]

R₃은 H; 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 측쇄 알킬중에서 선택된 탄화수소 라디칼; 또는 벤질 기중에서 선택될 수 있고;

[0009]

R₄는 H; 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 측쇄 알킬중에서 선택된 탄화수소 라디칼; 하이드록시 또는 알콕시 라디칼; 또는 할로겐중에서 선택될 수 있다.

[0010]

도면의 간단한 설명

[0011]

도 1은 정상 랫트에서 포도당 과부하로 유도된 혈당증 증가(대조군) 및 메트포르민(MET)으로 유도된 혈당증 감소와 비교하여, 5 mg/kg 용량의 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 또는 ANIS-BZ)을 경구투여 1일후(A) 및 3일후(B)의 혈당강하 효과를 보여준다. 각 막대는 6마리의 평균±SEM을 나타낸다. *p<0.05, **p<0.01 (비히클 처리 대조군과 비교).

도 2는 정상 랫트에서 포도당 과부하로 유도된 혈당증 증가(대조군) 및 메트포르민(MET)으로 유도된 혈당증 감소와 비교하여, 0.5, 1 및 5 mg/kg 용량의 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 또는 ANIS-BZ)을 경구투여 3일후(B)의 혈당강하 효과를 보여준다. 각 막대는 6마리의 평균±SEM을 나타낸다. *p<0.05, **p<0.01 (비히클 처리 대조군과 비교).

도 3은 정상 랫트에서 포도당 과부하로 유도된 혈당증 증가(대조군) 및 메트포르민(MET)으로 유도된 혈당증 감소와 비교하여, 5 mg/kg 용량의 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2)을 경구투여 1일후(A) 및 3일후(B)의 혈당강하 효과를 보여준다. 각 막대는 6마리의 평균±SEM을 나타낸다. *p<0.05, **p<0.01 (비히클 처리 대조군과 비교).

도 4는 정상 랫트에서 포도당 과부하로 유도된 혈당증 증가(대조군) 및 메트포르민(MET)으로 유도된 혈당증 감소와 비교하여, 0.5, 1 및 5 mg/kg 용량의 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2)을 경구투여 3일후의 혈당강하 효과를 보여준다. 각 막대는 6마리의 평균±SEM을 나타낸다. *p<0.05, **p<0.01 (비히클 처리 대조군과 비교).

도 5는 비투여된 SHR 랫트(비히클 또는 대조군)의 혈중콜레스테롤 수준과 비교하여, 처음 4일간 5 mg/kg의 용량으로, 다음 4일간 10 mg/kg의 용량으로, 투여기간 최종일까지 15 mg/kg의 용량으로 4a 또는 5a 또는 7a가 투여된 또는 메트포르민(MET)(물에 300 mg/kg으로 용해된 양성 대조군)이 투여된 SHR 고혈압 랫트의 혈중콜레스테롤 수준을 보여준다. 각 막대는 6마리 랫트의 평균±SEM을 나타낸다. 비히클-투여된 대조군과 비교하여 *p<0.05 및

**p<0.001.


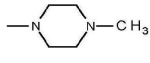
도 6는 비투여된 SHR 랫트(비히클 또는 대조군)의 혈중콜레스테롤 수준과 비교하여, 처음 4일간 5 mg/kg의 용량으로, 다음 4일간 10 mg/kg의 용량으로, 투여기간(25일) 최종일까지 15 mg/kg의 용량으로 4a가 투여된 또는 메트포르민(MET)(물에 300 mg/kg으로 용해된 양성 대조군)이 투여된 SHR 고혈압 랫트의 혈중콜레스테롤 수준을 보여준다. 각 막대는 6마리 랫트의 평균±SEM을 나타낸다. *비히클-투여된 대조군과 비교하여 p<0.05.

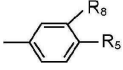

도 7는 정상 랫트(비히클-투여된 대조군)에 당부하에 의해 유도된 혈당증 증가 및 메트포르민(MET)로 달성된 혈당증 강하와 비교하여, 10 mg/kg 용량의 화합물 23b 또는 21a가 실험동물에 경구 투여된 후 3일 경과한 때 혈당 강하 효과를 보여준다. 각 막대는 6마리 동물의 평균을 나타내고, 수직선은 표준편차를 나타낸다. 비히클-투여된 대조군과 비교하여 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

도 8은 정상 랫트(비히클-투여된 대조군)에 당부하에 의해 유도된 혈당증 증가 및 메트포르민(MET)로 달성된 혈당증 강하와 비교하여, 10 mg/kg 용량의 화합물 21b, 21e, 23e, 23a, 23d 또는 26b가 실험동물에 경구 투여된 후 5일 경과한 때 혈당강하 효과를 보여준다. 각 막대는 5마리 동물의 평균을 나타내고, 수직선은 표준편차를 나타낸다. 별표는 비히클-투여된 대조군과 비교하여 유의수준을 나타낸다(일원배치분산분석 및 뉴먼-쿨스 검정).(*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 일반식 I의 바람직한 화합물은 독립적으로,

[0013] R₁이 직쇄 알킬아민인 경우 NH-(CH₂)_n-NH₂; NH-(CH₂)_n-R₆(여기서, n은 0 내지 4이다) 또는 NH=N=CH-페닐-R₇중에서 선택되고; R₁이 고리형 아민인 경우  또는  중에서 선택되며; R₁이 아미노알킬알코올 기인 경우 NHCH₂CH₂OH이고 아미노알킬에테르 기인 경우 HNCH₂CH₂OCH₃이며;

[0014] R₂가 벤젠 치환된 고리인 경우  이고, 헤테로사이클 고리인 경우  이며;

[0015] R₃이 탄소수 1 내지 5의 직쇄 알킬중에서 선택된 탄화수소인 경우 메틸이고;

[0016] R₄가 탄소수 1 내지 5의 직쇄 알킬중에서 선택된 탄화수소인 경우 메틸이고, 알콕시 라디칼인 경우 라디칼 메톡시이며, 할로겐인 경우 불소이고;

[0017] R₅가 H, 알콕시, 할로젠, 하이드록시 또는 할로젠-알킬중에서 선택될 수 있으며;

[0018] R₆이 알킬, 하이드록시 또는 알콕시 잔기중에서 선택될 수 있고;

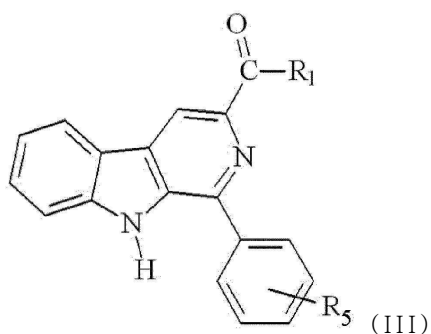
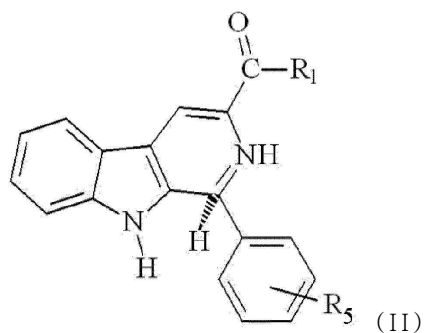
[0019] R₇이 H 또는 NO₂중에서 선택될 수 있으며;

[0020] R₈이 H, 하이드록시 또는 알콕시중에서 선택될 수 있는 화합물이다.

[0021] 바람직한 화합물은 R₅가 메톡시, 염소, OH 또는 트리플루오르메틸중에서 선택될 수 있고, 바람직하게는 R₅가 H인 경우 R₈이 OH이고 R₅가 OH인 경우 R₈이 OCH₃인 화합물이다.

[0022] 바람직한 화합물은 R₆이 OH, 에틸 또는 메톡시중에서 선택되는 화합물이다.

[0023] 추가로 바람직한 화합물은 하기 일반식 II 또는 III의 화합물이다:



상기식에서,

R₁은 OH, *p*-OCH₃, NH-(CH₂)_n-NH₂(여기서, n은 0 내지 3이다) 또는 NH-N=CH-페닐-R₆중에서 선택될 수 있고;

R₅는 OCH₃ 또는 H중에서 선택될 수 있으며;

R₇은 H 또는 *p*-NO₂중에서 선택될 수 있다.

특히 더 바람직한 화합물은 R₁이 OH이고, R₅가 H 또는 *p*-OH₃중에서 선택될 수 있는 화합물이다.

또한, 바람직한 화합물은 R₁이 OH이고, R₅가 *p*-OH₃인 일반식 1a 또는 R₁이 OH이고, R₅가 H인 일반식 1b중에서 선택된 일반식 II의 화합물이다.

또한, 바람직한 화합물은 R₁이 OCH₃이고, R₅가 H 또는 *p*-OCH₃중에서 선택되는 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 R₁이 OCH₃이고 R₅가 *p*-OCH₃인 일반식 2a 또는 R₁이 OCH₃이고 R₅가 H인 일반식 2b중에서 선택된 일반식 II의 화합물 또는 R₁이 OCH₃이고 R₅가 *p*-OCH₃인 일반식 3a 또는 R₁이 OCH₃이고 R₅가 H인 일반식 3b중에서 선택된 일반식 III의 화합물이다.

또한, 바람직한 화합물은 R₁이 NH-(CH₂)_n-NH₂(여기서, n은 2 또는 3이다)이고, R₅가 *p*-OCH₃인 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 R₁이 NH-(CH₂)_n-NH₂이고, R₅가 *p*-OCH₃인 일반식 4a 또는 R₁이 NH(CH₂)₃NH₂이고, R₅가 *p*-OCH₃인 일반식 5a중에서 선택된 일반식 III의 화합물이다.

본 발명의 더 바람직한 화합물은 R₁이 NH-(CH₂)_n-NH₂(여기서, n은 0이다)인 경우, R₅가 H 또는 *p*-OCH₃중에서 선택된 일반식(III)의 화합물이다.

또한, 본 발명은 R₁이 NHNH₂이고, R₅가 *p*-OCH₃인 일반식 6a 또는 R₁이 NHNH₂이고, R₅가 H인 일반식 6b중에서 선택된 일반식(III)의 화합물을 포함한다.

특히 더 바람직한 화합물은 일반식 III에서 R₁이 NH-N=CH-페닐인 경우 R₅가 *p*-OCH₃이고, R₁이 *p*-NO₂에 의해 치환된 NH-N=CH-페닐인 경우 R₅가 H인 화합물이다.

또한, 본 발명의 범위에 포함되는 화합물은 R₁이 NH-N=CH-페닐이고 R₅가 *p*-OCH₃인 일반식 7a 또는 R₁이 NH-N=CH-페닐-*p*-NO₂이고 R₅가 H인 일반식 7b중에서 선택된 일반식 III의 화합물이다.

[0040]

본 발명의 가장 바람직한 화합물은 표 1에 나타낸 화합물 4a, 5a, 7a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 2e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 23f, 26a 또는 26b중에서 선택된다.

표 1

화합물	구조식	화합물명
IFC-110248S (ANIS-NH ₂ or 4a)		N-(에틸아민)-1-벤젠치환된-β-카르볼린-3-카르복시아미드
IFC-1102-57S (5a)		N-(프로필아민)-1-벤젠치환된-β-카르볼린-3-카르복시아미드
IFC-1201-04 (ANIS-BZ or 7a)		3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르보하이드라지드
JHG-1117-26 (23b)		N-(2-디메틸아미노에틸)-1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복시아미드 하이드로클로라이드
JHG-1117-28 (23c)		[1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-일]-(4-메틸피페라진-1-일)메탄논 하이드로클로라이드
JHG-1117-29 (26a)		N-(2-아미노에틸)-1-(4-메톡시페닐)-9-메틸-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복시아미드 하이드로클로라이드
IFC-1102-79 (21a)		N-(2-아미노에틸)-1-(4-피리딜)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복시아미드 하이드로클로라이드
JHG-1117-24 (23a)		[1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-일]-4-모르폴리닐-메탄논 하이드로클로라이드
JHG-1117-27S2 (23e)		N-(4-아미노부틸)-1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복시아미드 하이드로클로라이드
JHG-1117-41 (23d)		N-(2-하이드록시에틸)-1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복시아미드 하이드로클로라이드
JHG-1117-43 (26b)		N-(2-아미노에틸)-9-벤질-1-(4-메톡시페닐)피리도[3,4-b]인돌-3-카르복시아미드 하이드로클로라이드

IFC-1102-92 (21b)		N-(2-아미노에틸)-1-(4-클로로페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드
IFC-1102-93 (21c)		N-(2-아미노에틸)-1-(4-하이드록시-3-메톡시-페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1102-96 (21e)		N-(2-아미노에틸)-1-[4-(트리플루오르메틸)페닐]-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1102-94 (21d)		N-(2-아미노에틸)-1-(4-하이드록시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1201-04 (21f)		N-(2-아미노에틸)-6-메틸-1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1201-07 (17c)		N-(2-아미노에틸)-6-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1201-05 (17b)		N-(2-아미노에틸)-7-플루오로-1-(4-메톡시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1201-06 (21f)		N-(2-아미노에틸)-1-(3-하이드록시페닐)-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드
IFC-1201-09 (23f)		N-(2-메톡시에틸)-1-페닐-9H-피리도[3,4-b]인돌-3-카르복스아미드 하이드로클로라이드

[0041] 또한, 본 발명은 상기된 화합물의 제조 과정에서 생성되는 모든 중간체 화합물을 포함한다. 특히, 본 발명은 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 6a, 6b, 7b, 8, 9, 13, 14a, 14b, 14c, 15a, 15b, 15c, 16a, 16b, 16c, 18a, 18b, 18c, 18d, 18e, 18f, 19a, 19b, 19c, 19d, 19e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 22f, 24a, 24b, 25a 또는 25b중에서 선택된 중간체 화합물을 포함한다.

[0042] 삭제

[0043] 본 발명은 상기된 일반식 I, II 및 III의 화합물 및 이의 의약용으로, 화장용으로 또는 식품용으로 허용되는 염 및 임의의 불활성 성분, 담체, 부형제 등과의 그의 혼합물중에서 임의의 것을 포함하는 의약, 화장, 기능성 식품첨가제 또는 영양보조식품 조성물에 관한 것이다.

[0044] 또한, 본 발명은 의약용으로서 또는 의약 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0045] 또한, 본 발명은 대사증후군, 대사질환 또는 대사이상의 치료 또는 예방용으로서 또는 대사증후군, 대사질환 또

는 대사이상 치료제 또는 예방제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0046] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 특히 대사증후군의 치료용 또는 예방용으로 적합하거나 대사증후군 치료제 또는 예방제의 제조용으로 적합한 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0047] 또한, 본 발명은 당뇨병의 치료 또는 예방용으로서 또는 당뇨병 치료제 또는 예방제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0048] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 특히 당뇨병의 치료용 또는 예방용으로 적합하거나 당뇨병 치료제 또는 예방제의 제조용으로 적합한 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0049] 또한, 본 발명은 고혈압의 치료용 또는 예방용으로서 또는 고혈압 치료제 또는 예방제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0050] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 특히 고혈압의 치료용 또는 예방용으로 적합하거나 고혈압 치료제 또는 예방제의 제조용으로 적합한 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 화합물 4a, 5a 또는 7a 또는 이를 함유한 의약 조성물이 고혈압의 치료용 또는 예방용으로서 또는 고혈압 치료제 또는 예방제의 제조용으로서 선택된다.

[0051] 또한, 본 발명은 대체로 과콜레스테롤혈증으로 진단되는 과지혈증의 치료용 또는 예방용으로서 또는 과지혈증 치료제 또는 예방제, 특히 과콜레스테롤혈증 치료제 또는 예방제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0052] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 대체로 과콜레스테롤혈증으로 진단되는 과지혈증의 치료용 또는 예방용으로 적합하거나 과지혈증 치료제 또는 예방제, 특히 과콜레스테롤혈증 치료제 또는 예방제의 제조용으로 적합한 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 화합물 4a, 5a 또는 7a 또는 이를 함유하는 의약 조성물이 대체로 과콜레스테롤혈증으로 진단되는 과지혈증의 치료용 또는 예방용으로서 또는 과지혈증 치료제 또는 예방제, 일반적으로 및 특히 과콜레스테롤혈증 치료제 또는 예방제의 제조용으로서 선택된다.

[0053] 또한, 본 발명은 대체로 파트리글리세라이드혈증으로 진단되는 과지혈증의 치료 또는 예방용으로서 또는 과지혈증 치료제 또는 예방제, 특히 파트리글리세라이드혈증 치료제 또는 예방제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 약제학적 조성물을 포함한다.

[0054] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 대체로 파트리글리세라이드혈증으로 진단되는 과지혈증의 치료용 또는 예방용으로 적합하거나 과지혈증 치료제 또는 예방제, 특히 파트리글리세라이드혈증 치료제 또는 예방제의 제조용으로 적합한 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 약제학적 조성물을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 화합물 4a 또는 이를 함유한 의약 조성물이 대체로 파트리글리세라이드혈증으로 진단되는 과지혈증의 치료용 또는 예방용으로서 또는 과지혈증 치료제 또는 예방제, 일반적으로 및 특히 파트리글리세라이드혈증 치료제 또는 예방제의 제조용으로서 선택된다.

[0055] 또한, 본 발명은 특히 비만 또는 과체중의 치료용 또는 예방용으로서 또는 특히 비만 또는 과체중 치료제 또는 예방제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함한다.

[0056] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 의약 조성물을 포함하며, 이들은 특히 비만 또는 과체중의 치료용 또는 예방용으로 적합하거나 비만 또는 과체중 치료제 또는 예방제의 제조용으로 적합하다. 더욱 바람직하게는, 화합물 5a 또는 이를 함유한 약제학적 조성물이며, 이들은 비만 또는 과체중의 치료용 또는 예방용으로 선택되거나 특히 비만 또는 과체중 치료제 또는 예방제의 제조용으로 선택된다.

[0057] 또한, 본 발명은 특히 비만 또는 과체중 감량 화장제용으로서 또는 특히 비만 또는 과체중 감량 화장제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 화장 조성물을 포함한다.

[0058] 바람직하게는, 본 발명은 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들

의 혼합물 또는 이를 함유한 화장 조성물을 포함하며, 이들은 특히 비만 또는 과체중 감량 화장제용으로 적합하거나 비만 또는 과체중 감량 화장제의 제조용으로 적합하다. 더욱 바람직하게는, 화합물 5a 또는 이를 함유한 화장 조성물이며, 이들은 특히 비만 또는 과체중 감량 화장제용으로 선택되거나 특히 비만 또는 과체중 감량 화장제의 제조용으로 선택된다.

[0059] 또한, 본 발명은 특히 당뇨병, 혈당상승, 고혈압, 혈중콜레스테롤상승, 혈중트리글리세라이드상승, 비만 또는 과체중과 연관된 증상의 예방용 또는 강하용으로서 또는 특히 당뇨병, 혈당상승, 고혈압, 혈중콜레스테롤상승, 혈중트리글리세라이드상승, 비만 또는 과체중과 연관된 증상 예방제 또는 강하제의 제조용으로서의 상기된 일반식 I, II 또는 III의 화합물 또는 이를 함유한 기능성 식품첨가제 또는 영양보조식품 조성물을 포함한다.

[0060] 또한, 바람직하게는, 본 발명은 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f 또는 26b의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 이를 함유한 기능성 식품첨가제 또는 영양보조식품 조성물을 포함하며, 이들은 특히 당뇨병, 혈당상승, 고혈압, 혈중콜레스테롤상승, 혈중트리글리세라이드상승, 비만 또는 과체중과 연관된 증상의 예방용 또는 강하용으로 적합하거나 특히 당뇨병, 혈당상승, 고혈압, 혈중콜레스테롤상승, 혈중트리글리세라이드상승, 비만 또는 과체중과 연관된 증상 예방제 또는 강하제의 제조용으로 적합하다.

[0061] 또한, 본 발명은 일반식 I, II 또는 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0062] 특히, 본 발명은

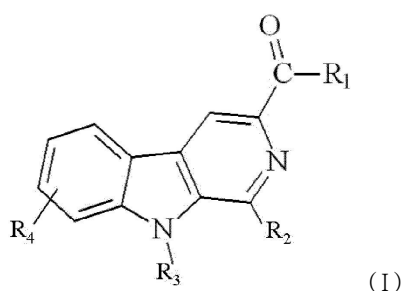
[0063] (i) L-트립토판을 아리스알데하이드 또는 벤즈알데하이드중에서 선택된 알데하이드와 축합반응시켜 각각 화합물 1a 또는 1b를 수득하고;

[0064] (ii) 화합물 1a 또는 1b를 각각 알코올중에 회석시키고, 회석액에 산을 첨가하고, 알코올을 증발시킨 후 생성물을 염기로 중화시키고, 유기상을 유기용매로 추출하고, 건조시키고 용매를 제거한 후 화합물 2a 또는 2b를 수득하고;

[0065] (iii) 화합물 2a 또는 2b를 유기용매중에 용해시키고 산을 첨가하여 침전물을 형성하고, 침전물을 여과하고 에테르로 세척하여 화합물 3a 또는 3b를 각각 수득하고;

[0066] (iv) 화합물 3a를 에틸렌디아민 또는 프로필렌디아민과 반응시켜 화합물 4a 또는 5a를 각각 수득하거나, 다른 방법으로서 화합물 3a 또는 3b를 알코올 용액중에서 하이드라진과 반응시켜 침전물을 형성하고, 침전물을 여과하고 알코올로 세척하여 화합물 6a 또는 6b를 각각 수득하고;

[0067] (v) 수증의 화합물 6a 또는 6b의 용액에 산을 첨가하고, 용해 후 알코올 용액중의 각각의 알데하이드(화합물 6a의 경우 벤즈알데하이드이고 화합물 6b의 경우 p-니트로벤즈알데하이드이다)를 첨가하고, 염기로 중화시켜 침전물을 형성하고, 침전물을 여과하고 알코올로 재결정하여 화합물 7a 또는 7b를 각각 수득함을 포함하는, 하기 일반식 I의 화합물 또는 이의 의약품, 화장용 또는 식품용으로 허용되는 염을 제조하는 방법을 제공한다:



[0068] 상기식에서, 독립적으로,

[0070] R₁은 직쇄 또는 고리형 모노 또는 디알킬아민; 아미노알킬알코올 또는 아미노알킬에테르중에서 선택될 수 있고;

[0071] R₂는 벤젠 또는 헤테로사이클 고리중에서 선택될 수 있으며;

[0072] R₃은 H; 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 측쇄 알킬중에서 선택된 탄화수소 라디칼; 또는 벤질 기중에서 선택될 수 있고;

[0073] R₄는 H; 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 측쇄 알킬중에서 선택된 탄화수소 라디칼; 하이드록시 또는 알콕시 라디

칼; 또는 할로겐중에서 선택될 수 있다.

[0074] 상기된 방법의 한 가지 양태는 단계 (iv)를 다음과 같은 단계 (iv')로 교체하는 것이다:

[0075] (iv') 화합물 3a를 1,30디아민프로판중에 용해시키고, 과량의 디아민을 제거하고, 형성된 고체를 아세톤으로 분쇄하고 여과하여 화합물 5a를 수득한다.

[0076] 상기된 방법의 다른 양태는 단계 (v)를 다음과 같은 단계 (v')로 교체하는 것이다:

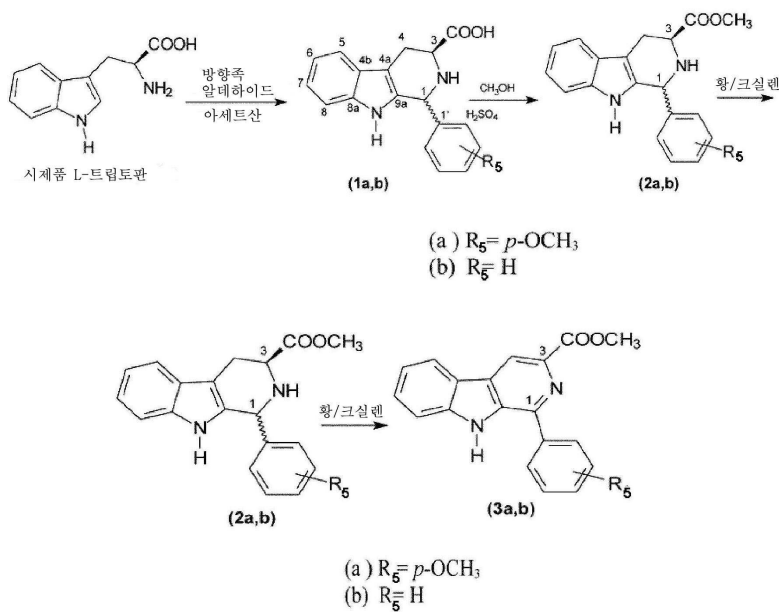
[0077] (v') 화합물 6a의 알코올 현탁액을 가열하고, 알코올 용액중에 벤즈알데하이드를 가하여 완전히 가용화하고, 조생성물을 농축하여 고체를 수득하고, 고체를 알코올로 재결정하여 화합물 7a를 수득한다.

[0078] 화합물의 제조 방법에 대한 상기된 바람직한 양태에서 추가 단계는 다음과 같다: 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a, 7a 또는 7b의 화합물을 염산과 반응시켜 상응하는 염산염을 형성한다.

[0079] 또한, 본 발명은 청구된 화합물을 제조하는 다른 방법을 제공한다.

[0080] 화합물 합성:

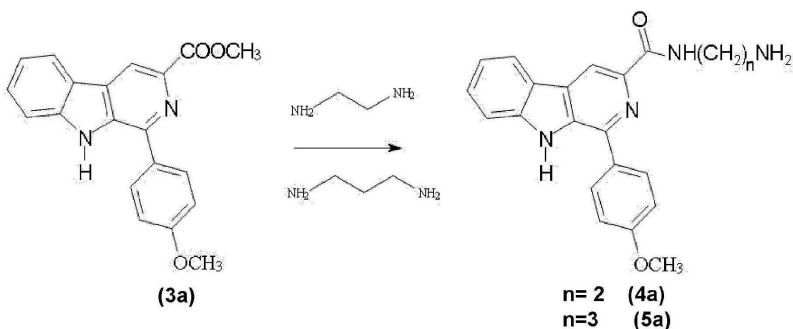
[0081] A. β -카르볼린 유도체의 합성 반응식 I:



[0082]

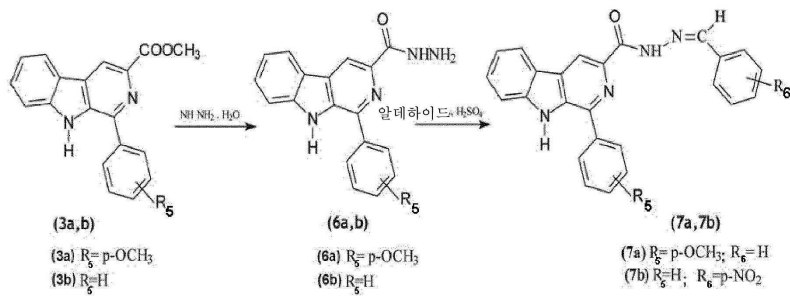
[0083] 본 발명의 목적상 물질 결합은 상응하는 치환체가 수직방향 또는 수평방향일 수 있음을 가리킨다.

[0084] B. 카르복시아미드 유도체의 합성 반응식 II:



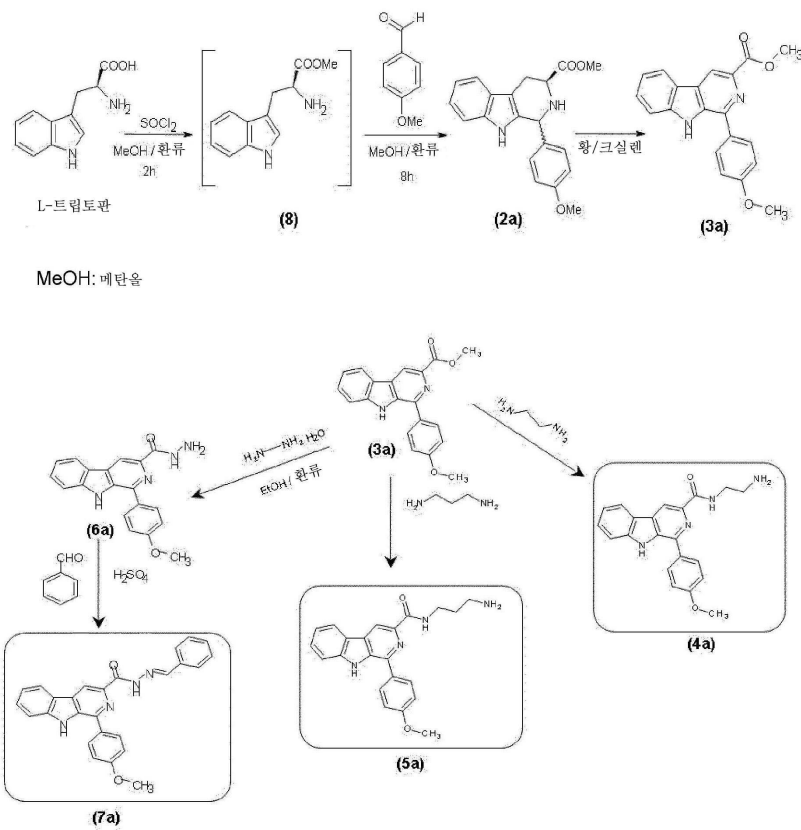
[0085]

[0086] C. 카르복시아미드 유도체의 합성 반응식 III:



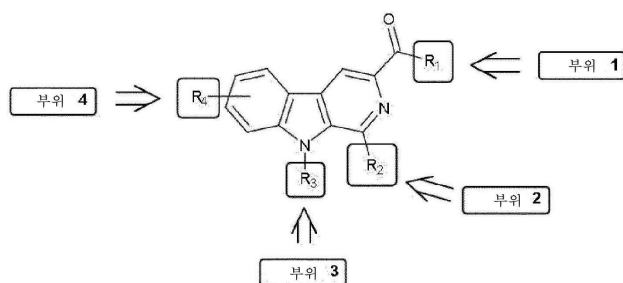
[0087]

[0088] D. 화합물 4a, 5a 및 7a의 다른 합성 반응식 IV:



[0089]

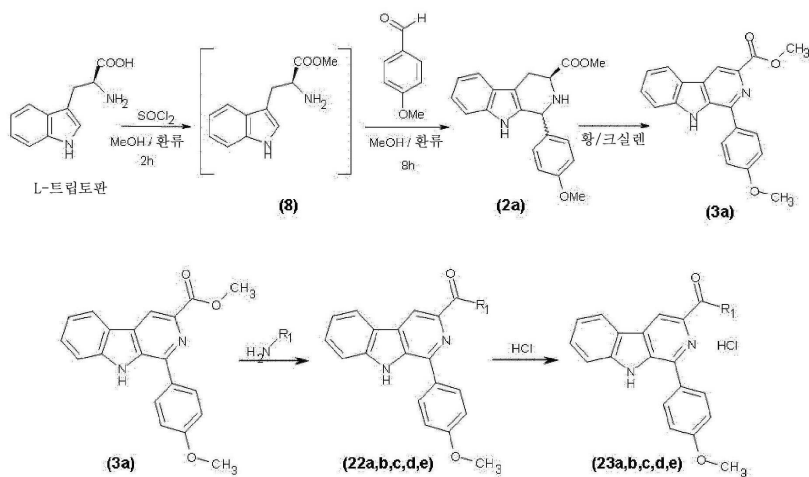
[0090] E. 일반식 I의 유도체의 합성 반응식 V. 아래 반응식 V는 상기된 유도체의 합성을 위해 변형되는 상이한 도메인을 보여준다.



[0091]




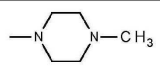




[0092] E1: 부위 1(R_1)의 변형

[0093] 부위 1의 변형은 마지막 단계에서 다른 아민과 반응시켜 달성한다. 이의 합성 반응식은 아래 반응식 VI와 같다:



[0094]

표 2

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
23a (JHG-1117-24)	 4-모르폴리닐	 1-(4-메톡시페닐)	H	H
23b (JHG-1117-26)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ N-(2-디메틸아미노에틸)	 1-(4-메톡시페닐)	H	H
23c (JHG-1117-28)	 4-메틸피페라진-1-일	 1-(4-메톡시페닐)	H	H
23d (JHG-1117-41)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ N-2-하이드록시에틸	 1-(4-메톡시페닐)	H	H
23e (JHG-1117-27S2)	$\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ N-(4-아미노부틸)	 1-(4-메톡시페닐)	H	H
23f (IFC-1201-09)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ N-(2-메톡시에틸)	 1-(4-메톡시페닐)	H	H

[0095]

[0096] 표 1: 부위 1(R₁)의 변형

[0097] E2: 부위 2(R₂)의 변형

[0098] L-트립토판 메틸 에스테르와 다른 알데하이드상의 반응은 다른 R₂를 갖는 화합물을 생성한다. 이의 합성 반응식은 아래 반응식 VII와 같다:

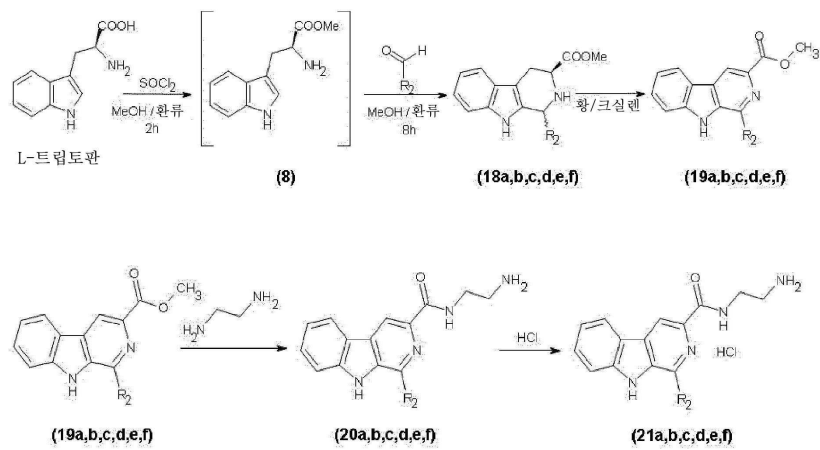






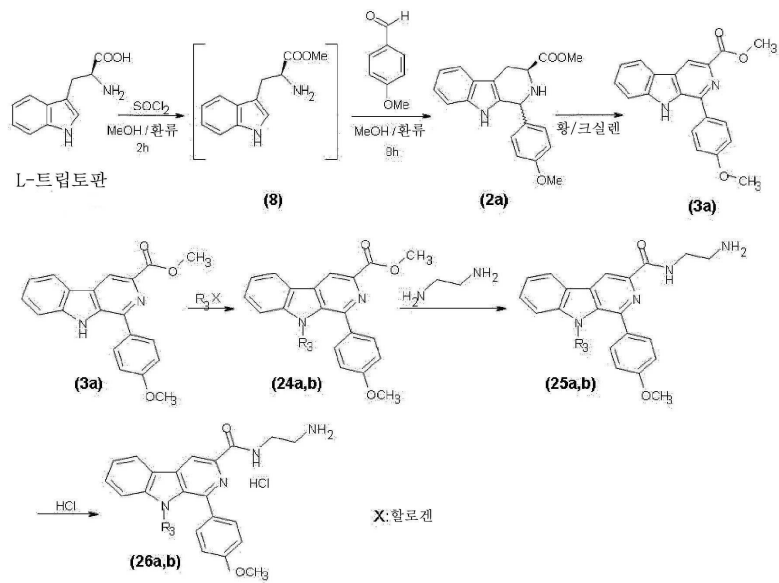


표 3

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
21a (IFC-1102-79)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-피리딜)	H	H
21b (IFC-1102-92)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-클로로페닐)	H	H
21c (IFC-1102-93)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)	H	H
21d (IFC-1102-94)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-하이드록시페닐)	H	H
21e (IFC-1102-96)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-트리플루오로메틸)페닐	H	H
21f (IFC-1201-04)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(3-하이드록시페닐)	H	H

[0103] 부위 3의 변형은 아래의 합성 반응식 VIII에 따라 달성된다:



[0104]

표 4

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
26a (JHG-1117-29)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 N-(2-아미노에틸)	CH ₃ 메틸	H
26b (JHG-1117-43)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 N-(2-아미노에틸)	CH ₂ Ph 벤질	H

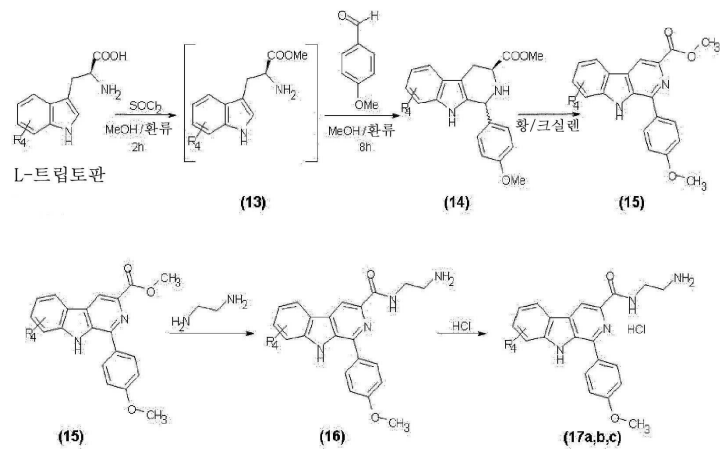
CH₂Ph: 벤질기

[0105]

[0106] 표 4: 부위 3(R₃)의 변형




[0107] E4: 도메인 4(R₄)의 변형

[0108] 출발물질로서 몇 가지 트립토판을 사용하여 다른 R₄를 갖는 화합물을 수득한다. 이의 합성 반응식은 아래 반응식 IX와 같다:



[0109]

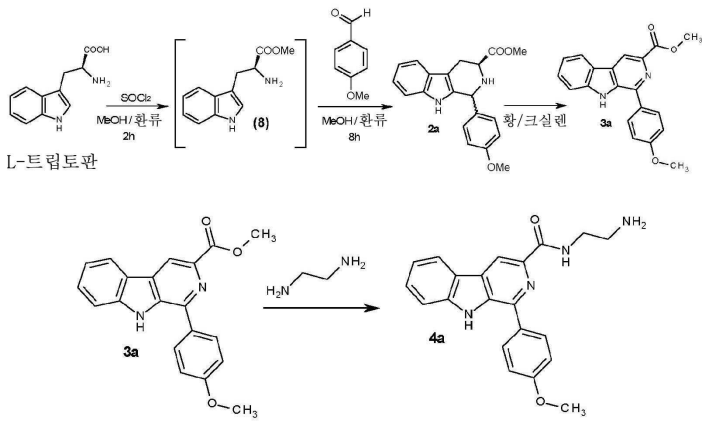
표 5

화합물	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
17a (IFC-1201-04)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-메톡시페닐)	H	CH ₃ 메틸
17b (IFC-1201-05)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-메톡시페닐)	H	F 플루오로
17c (IFC-1201-07)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-아미노에틸)	 1-(4-메톡시페닐)	H	OCH ₃ 메톡시

[0110]

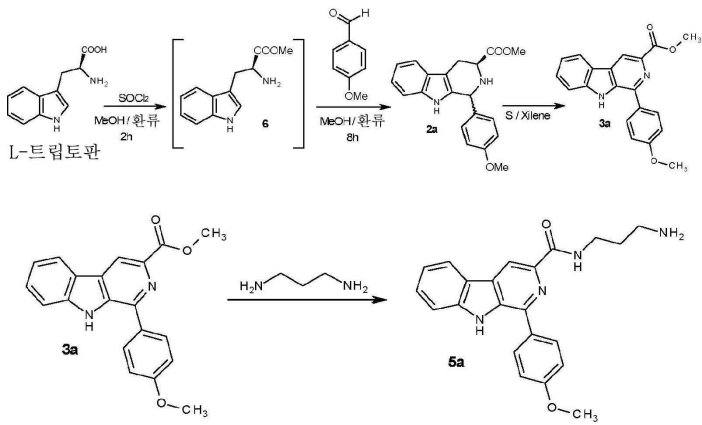
[0111] 표 5: 도메인 4(R₄)의 변형

[0112] F. 화합물 4a(IFC-110248S)의 다른 합성 반응식 X:



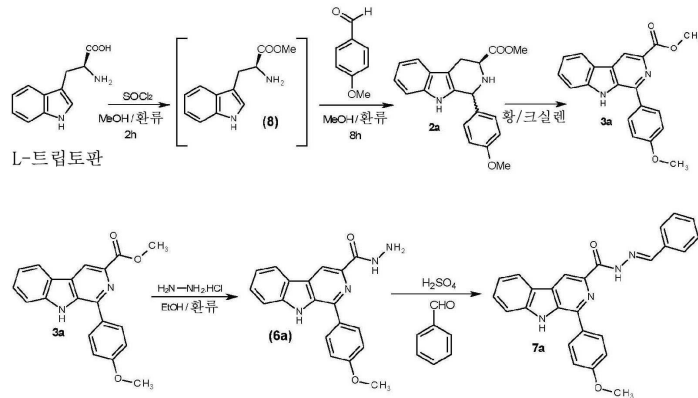
[0113]

[0114] G. 화합물 5a의 다른 합성 반응식 XI:



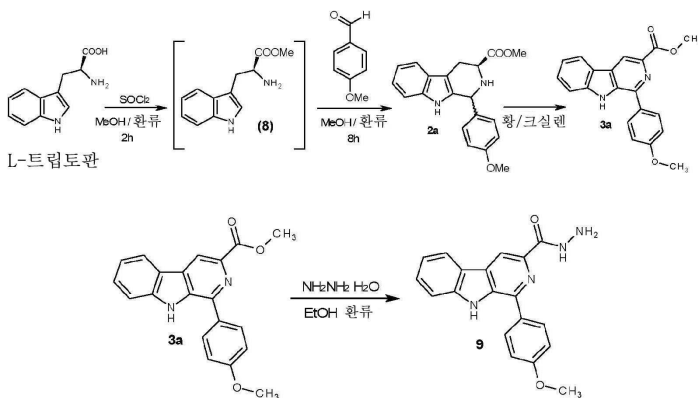
[0115]

[0116] H. 화합물 7a의 다른 합성 반응식 XII:



[0117]

[0118] H. 화합물 9의 다른 합성 반응식 XIII:



[0119]

[0120] 정의

[0121] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "대사증후군"은 심장혈관계 질환의 위험 증가와 연관된 것으로 대표적으로 고혈압, 비만, 과지질증, 당뇨병, 복부비만, 과혈당증, 고혈압 및 간지방증과 같은 질환의 총체적 증상(대사이상)을 가리킨다. 대사증후군은 주로 비만 출현이 증가함에 따라 점점 일반화되고 있다(4). 국제당뇨병재단은 대사증후군을 복부비만(체질량지수 $>30 \text{ kg/m}^2$) 및 (1) 트리글리세라이드 $>150 \text{ mg/dL}$; (2) 고밀도 지단백질(HDL) 남성의 경우 $<40 \text{ mg/dL}$, 여성의 경우 $<50 \text{ mg/dL}$ 또는 저 HDL을 위한 특별치료; (3) 혈압(BP)증가, 예를 들어 최대혈압 $>130 \text{ mmHg}$ 또는 최소혈압 $>85 \text{ mmHg}$ 또는 혈압증가의 치료 또는 혈압증가의 사전진단; 및 (4) 공복혈당 $>100 \text{ mg/dL}$ 또는 2형 당뇨병의 사전진단증 둘 이상인 경우로 정의한다. 본 발명의 목적상, "대사증후군", "대사 질환" 또는 "대사이상"은 동의어로 사용된다.

[0122] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "당뇨병"은 체내에서 충분한 인슐린을 생성하지 못하거나 세포가 생성된 인슐린에 반응하지 못하기 때문에 사람이 고혈당을 갖는 대사질환군을 가리킨다. 세가지 유형의 당뇨병이 있다: (1) 체내에서 인슐린을 생성하지 못해 인슐린을 투여받아야 하는 1형 당뇨병(T1D)(또한, 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM) 및 연소자형 당뇨병이라고도 한다); 인슐린 내성으로 세포가 인슐린을 적절히 이용하지 못하는 증세로 때때로 인슐린 절대결핍과 연관된 2형 당뇨병(T2D)(이전에는 비인슐린-의존성 당뇨병(NIDDM) 및 성인형 당뇨병이라고 했다); (3) 당뇨 병력이 없는 임산부가 임신기간중에 고혈당 수준을 갖는 임신성 당뇨병(GD). 이 유형은 T2D로 발전할 수 있다.

[0123] 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "과지혈증" 또는 "과지단백혈증"은 특정 유형 또는 모든 유형의 지질 및/또는 지단백질 수준이 혈액중에 비정상적으로 증가한 상태를 가리킨다.

[0124] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "과콜레스테롤혈증"은 혈액중에 콜레스테롤이 고수준으로 존재하는 것을 가리킨다. 이 증세는 "과지혈증"(혈액중에 지질수준이 증가된 상태) 및 "과지단백혈증"(혈액중에 지단백질 수준이 증가된 상태)와 밀접하게 관련되어 있다.

[0125] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "과트리글리세라이드혈증"은 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글

리세라이드를 포함한 각종 글리세라이드의 고수준을 가리킨다. 이 증세는 과콜레스테롤혈증(콜레스테롤 고수준)이 없을 때조차 심혈관계질환(즉, 동맥경화)과 연관이 있다.

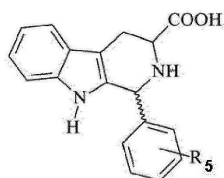
[0126] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "고혈압 또는 높은 혈액 압력 또는 동맥성 고혈압"은 동맥 혈압의 증가가 만성적인 의학 상태를 가리킨다. 이러한 상태는 혈액이 정맥으로 순환할 수 있도록 심장이 정상적인 작동보다 더 심하게 작동할 것을 요구한다. 휴식중의 정상혈압은 최대혈압이 100-140 mmHg이고 최소혈압이 60-90 mmHg이다. 고혈압은 혈압이 지속적으로 140/90 mmHg 이상인 경우이다. 고혈압은 발작, 심근경색(심장마비), 심부전, 동맥류(예, 대동맥류), 말초동맥질환의 주요 위험 인자이며 만성신장질환의 원인이다. 약간의 동맥혈압 증가조차 수명 단축과 연관이 있다.

[0127] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "비만 또는 복부비만"은 건강에 유해한 영향을 미쳐 수명 단축 및/또는 건강이상 증가를 유도할 수 있을 정도로 체지방이 축적된 의학적 상태를 가리킨다. 사람의 체중과 신장을 대비한 측정값으로 체질량지수(BMI)가 25 내지 30 kg/m²인 경우 과체중(비만전)으로 정의되고 30 kg/m²이상이면 비만으로 정의된다.

[0128] 본 발명에 따라 본원에 사용된 용어 "약효식품용 또는 약효식품"은 식품 또는 이의 일부일 수 있고 질병의 예방 및 치료를 포함하여 의학상 또는 건강상 이점을 제공하는 모든 물질을 가리킨다.

[0129] 본 발명은 아래 실시예를 통해 기술된다. 이들 실시예는 본 발명을 한정하는 것이 아니고 입증하는데 그 목적이 있다.

[0130] 실시예 1: 1-벤조치환된-테트라하이드로-β-카르볼리닉-3-카르복실산 유도체(화합물 1a 및 1b)의 제조



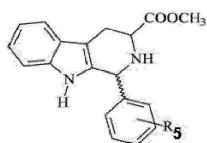
(1a) R₅ = p-OCH₃ (p=파라 위치)

(1b) R₅ = H

[0131]

[0132] 시제품 L-트립토판(5.0 mmol)을 1.1 당량의 아니스알데하이드(a) 및 벤즈알데하이드(b)와 축합반응시켜 유도체 3-카르복시-테트라하이드로-β-카르볼리닉-1-벤조치환된 화합물 1a 및 1b를 수득하였다. 혼합물을 빙초산(20 ml)중에서 약 2시간 환류한 후 진한 수산화암모늄으로 pH를 5로 조절하였고, 생성된 침전물을 물로 세척하고 부흐너(흡인) 깔대기로 여과하였다. 이 반응에 의해 시스 및 트랜스 (R-β 및 R-α 기)의 혼합물이 생성되었다. 생성물 1a 또는 1b가 각각 92% 및 87%의 수율로 수득되었다.

[0133] 실시예 2: 메틸-1-벤조치환된-테트라하이드로-β-카르볼리닉-3-카르복실레이트 유도체(화합물 2a 및 2b)의 제조



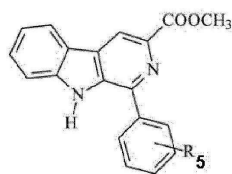
(2a) R₅ = p-OCH₃

(2b) R₅ = H

[0134]

[0135] 메탄올(10 ml)중의 3-카르복시-테트라하이드로-β-카르볼리닉-1-벤조치환된 화합물 1a 및 1b(3.5 mmol)의 용액에 1.0 ml의 진한 황산을 첨가하였다. 용액을 약 48시간 동안 환류 진탕하였다. 모든 메탄올의 증발 후 생성물을 10% 중탄산나트륨 용액으로 중화시켰다. 유기상을 에틸 아세테이트(3x10ml)로 추출하고 무수황산나트륨으로 건조시킨 후, 건조제를 여과하고 용매를 회전증발기로 제거하였다. 화합물(2a 또는 2b)를 각각 82 내지 87%의 수율로 수득하였다.

[0136] 실시예 3: 메틸-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르복실레이트 유도체(화합물 3a 및 3b)의 제조



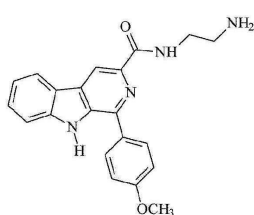
(3a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(3b) $R_5 = \text{H}$

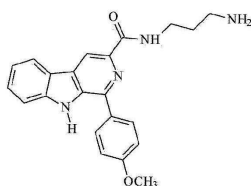
[0137]

[0138] 크실렌(25 ml)중의 메틸-테트라하이드로-β-카르볼리닉-3-카르복실레이트(화합물 2a 또는 2b) 2.0 mmol의 용액에 2.5 당량의 황을 첨가하였다. 용액을 12시간 동안 환류 진탕한 후 0℃에서 3시간 진탕하였다. 형성된 침전물을 부흐너 깔대기로 여과하고 석유에테르로 세척하였다. 생성물(3a 및 3b)가 70 내지 73%의 수율로 수득되었다.

[0139] 실시예 4: N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르복사미드(화합물 4a) 및 N(-프로필아민)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르복사미드(화합물 5a)의 제조



4a



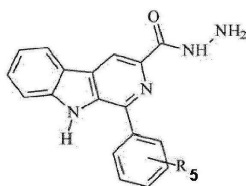
5a

[0140]

[0141] 화합물 3a(2.0 mmol)를 약 6.0 ml의 에틸렌디아민과 함께 실온에서 24시간 동안 진탕하였다. 아민을 증발시키고 메탄올로 재결정하여 화합물 4a를 55%의 수율로 수득하였다.

[0142] 메틸-β-카르볼리닉-3-카르복실레이트 유도체(화합물 3a)(1.7 mmol)에 CHCl₃/MeOH(1:1)중의 프로필렌디아민을 등몰량 약 32시간 동안 환류하에 첨가하여 프로필아민-β-카르볼리닉 유도체(화합물 5a)를 수득하였다. 회전증발기에서 모든 클로로포름 및 메탄올을 증발시킨 후 메탄올/아세톤으로 재결정하여 생성물을 68%의 수율로 수득하였다.

[0143] 실시예 5: N-(하이드라질)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 6a 및 6b)의 제조



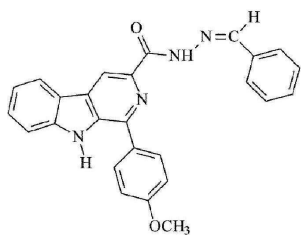
(6a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(6b) $R_5 = \text{H}$

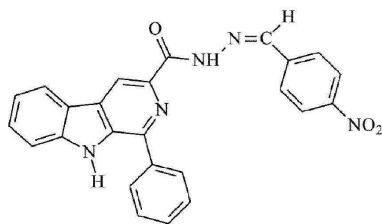
[0144]

[0145] 에탄올(40 ml)중의 화합물 3a 또는 3b(2.97 mmol)의 용액에 48.2 mmol의 수화하이드라진을 첨가하였다. 반응 혼합물을 72시간 동안 환류하였다. 형성된 침전물을 부흐너 깔대기로 여과하고 에탄올로 세척하였다. 생성물 6a 및 6b가 72 내지 76%의 수율로 수득되었다.

[0146] 실시예 6: 3-(카르보하이드라질-n'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 및 7b)의 제조



7a



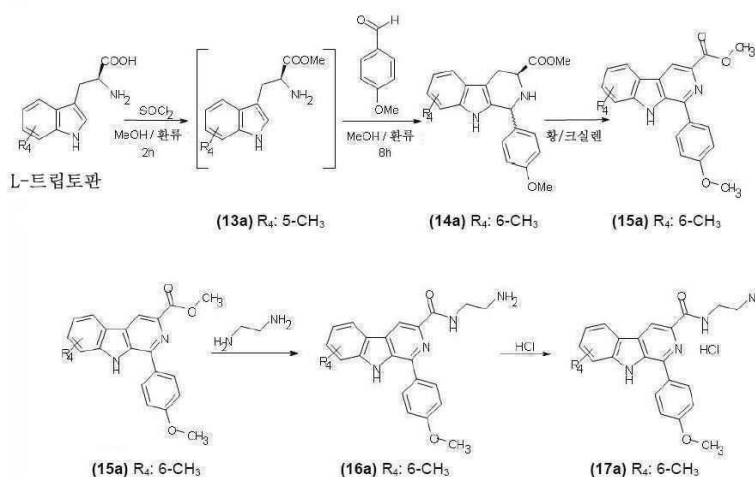
7b

[0147]

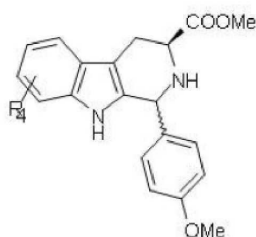
[0148]

물(10 ml)중의 N-하이드라질-β-카르볼리닉 유도체(화합물 6a 또는 화합물 6b)(1.0 mmol)의 용액에 2 방울의 진한 황산을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 진탕하여 완전히 용해시켰다. 이후 에탄올(10 ml)중의 각각의 방향족 알데하이드(화합물 6a의 경우 벤즈알데하이드이고 화합물 6b의 경우 p-니트로벤즈알데하이드이다) 1.50 mmol을 첨가하고 용액을 24시간 동안 환류하였다. 혼합물을 빙욕에 넣고 10% 중탄산나트륨 용액으로 중화시켰다. 형성된 침전물을 부호너 깔데기로 여과하고 메탄올로 재결정하여 생성물 7a 및 7b를 58 내지 60%의 수율로 수득하였다.

실시예 7: 화합물 17a(IFC-1201-04)의 제조



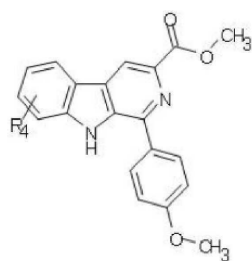
메탄올(10 mL)중의 5-메틸-DL-트립토판(1 g; 4.58 mmol)의 현탁액(0℃)에 티오닐 클로라이드(0.4 mL; 5.49 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 환류하였다(80℃). 4시간 후 끓는 용액에 p-아니스알데하이드(613 mg; 5.03 mmol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 10시간 후 HPLC-MS에서 2종의 부분입체이성질체가 나타났다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 조 생성물을 물(50 mL)에 용해시켰다. DCM(20 mL)을 첨가하고 NaHCO₃ 포화 용액을 pH가 7이될 때까지 첨가하였다. 층을 분리하고 수성상을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 추출하였다. 층을 분리하고 유기상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 건조로 농축시켰다. 잔사를 섬광크로마토그래피(SiO₂, 헥산/아세톤 20%)하여 부분입체이성질체의 혼합물 837 mg을 수득하였다. 수율:52%, HPLC-MS:99% (IFC-1201-01CF2).



(14a) R₄: 6-CH₃

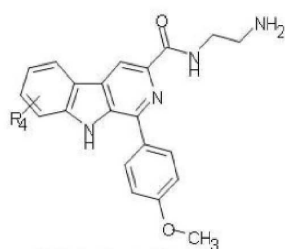
크실렌(혼합물; 40 mL)중의 화합물 14a(820 mg, 2.37 mmol)의 용액에 황(229 mg; 7.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하였다. 20시간 후 HPLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 반응액을 냉각시키고 2시간 환류하였다.

형성된 고체를 여과하였다. 이 고체를 석유에테르로 세척하여 597 g의 화합물(15a)을 수득하였다. 수율: 73%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-03S1) 융점(M.p.): 285-286℃



(15a) R₄: 6-CH₃

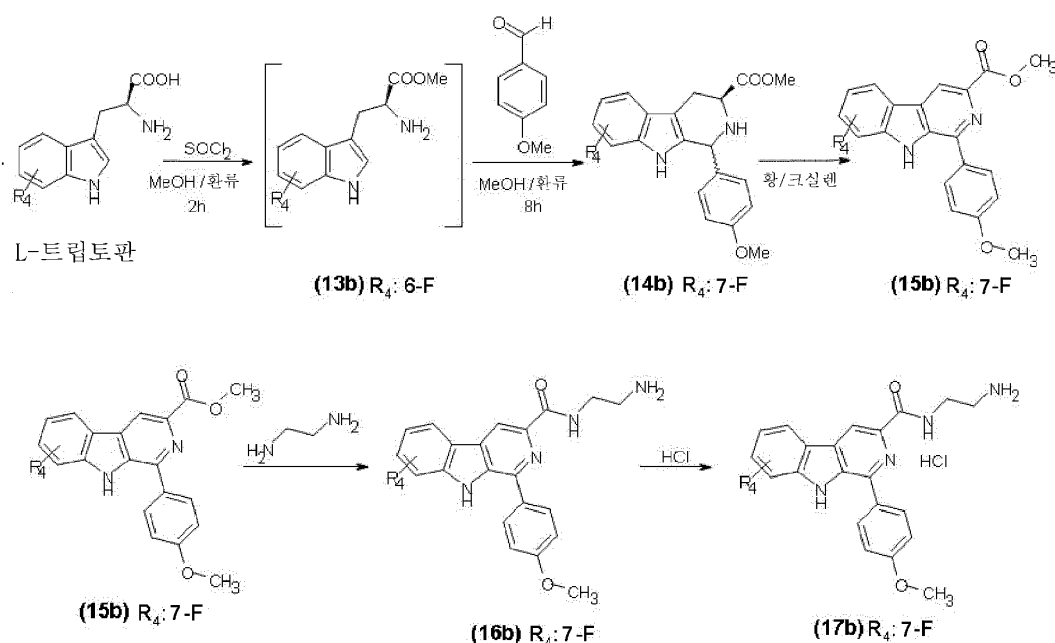
화합물 15a(597 mg, 1.72 mmol)을 에틸렌디아민(4.6 mL, 69 mmol)중에 용해시켰다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 용매를 건조로 증발시키고 수득된 고체를 45℃의 오븐에서 건조시켰다. 552.9 mg의 화합물 16a를 수득하였다. 수율: 86%, HPLC-MS:98%. (IFC-1201-04 유리 염기) 융점: 207-208℃.



(16a) R₄: 6-CH₃

마지막으로, 520 mg(1.39 mmol)의 화합물을 에탄올(13 mL)중에 용해시키고 에탄올(5 mL)중의 HCl 1.25 M을 실온에서 2시간 동안 적가하였다. 형성된 고체를 여과하여 489 mg의 화합물 17a(IFC-1201-04)를 수득하였다. 수율: 96%, HPLC-MS:98%. (IFC-1201-04) 융점:255-256℃.

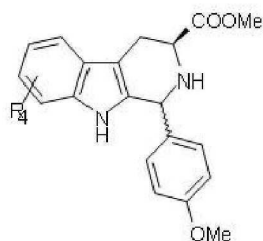
실시예 8: 화합물 17b(IFC-1201-05)의 제조



메탄올(7.5 mL)중의 6-플루오르-D,L-트립토판(1.5 g; 6.75 mmol)의 현탁액(0℃)에 티오닐 클로라이드(0.6 mL; 8.1 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. HPLC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났고 끓는 용액에 p-아니스알데하이드(756 mg; 1.1 당량)를 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 14시간 후 HPLC-MS 결

과 2종의 부분입체이성질체가 나타났다(66%).

혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 조 생성물을 물(50 mL)과 DCM(20 mL)으로 분배하고 NaHCO_3 포화용액을 pH가 7이 될때까지 첨가하였다. 층을 분리하고 수성상을 DCM(2x20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 건조로 농축시켰다. 잔사(1.9 g)를 섬광크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/AcOEt 2:1→1:2)로 정제하여 부분입체이성질체(14b 또는 JHG-1117-50CF2)의 혼합물 870 mg을 수득하였다. 수율: 36%. HPLC-MS: 91%.



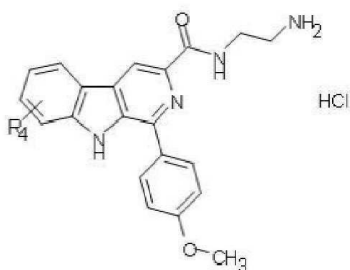
(14b) R_4 : 7-F

크실렌(혼합물; 31 mL)중의 화합물 14b(860 mg; 2.43 mmol)의 용액에 황(390 mg; 12.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 격렬하게 환류하였다. 16시간 후 HPLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 반응물을 냉장고에 넣어 밤새 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과하고 석유에테르(2x20 mL)로 세척하여 620 mg의 목적 화합물 15b(JHG-1117-54S)을 수득하였다. 수율: 73%, HPLC-MS: 100%. 융점: 275-276°C.



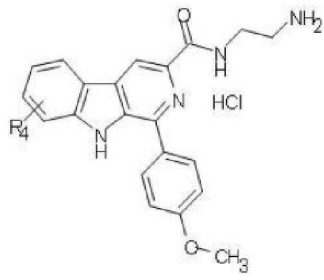
(15b) R_4 : 7-F

화합물 15b(580 mg; 16.57 mmol)을 에틸렌디아민(4.4 mL; 66.29 mmol)중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조로 농축시켰고 잔사를 밤새 물(25 mL)과 함께 교반하여 분쇄하였다. 백색 고체를 여과하고 건조시켜 550 mg(HPLC-MS 97%; 수율 88%)을 수득하였다. 화합물 16b(JHG-1117-57T)의 수율: 88%. 융점: 186-187°C



(16b) R_4 : 7-F

마지막으로, 화합물 16b(510 mg; 1.35 mmol)을 에탄올(13 mL)중에 용해시키고 에탄올(5 mL)중의 염산 1.25 M을 첨가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 여과하였다. 생성물은 황색 고체로서 수득되었다. 화합물 17b(IFC-1201-05); 528 mg; HPLC-MS 99%. 수율 97%. 융점: 249-250°C



(17b) R₄: 7-F

- [0149]
- [0150] 삭제
- [0151] 삭제
- [0152] 삭제
- [0153] 삭제
- [0154] 삭제
- [0155] 삭제
- [0156] 삭제
- [0157] 삭제
- [0158] 삭제
- [0159] 삭제
- [0160] 삭제
- [0161] 삭제
- [0162] 삭제
- [0163] 삭제

[0164] 삭제

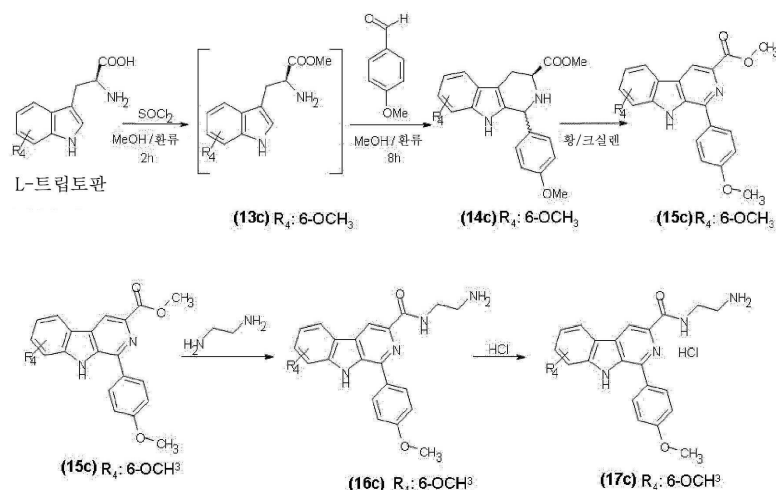
[0165] 삭제

[0166] 삭제

[0167] 삭제

[0168] 삭제

[0169] 실시예 9: 화합물 17c(IFC-1201-07)의 제조



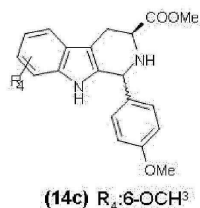
[0170]

[0171] 메탄올(5 mL)중의 5-메톡시-L-트립토판(1 g; 4.27 mmol)의 현탁액(0℃)에 티오닐 클로라이드(0.37 mL; 5.12 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. HPLC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 끓는 용액에 p-아니스알데하이드(756 mg; 1.1 당량)를 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 14시간 후 HPLC-MS 결과 2종의 부분입체이성질체(79%)가 나타났다.

[0172] 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 조 생성물을 물(50 mL)중에 용해시켰다. DCM(20 mL)을 첨가하고 NaHCO₃ 포화용액을 pH가 7이 될때까지 첨가하였다. 층을 분리하고 수성상을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 건조로 농축시켰다. 잔사(1.85 g)를 섬광 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/AcOEt 3:1)로 정제하여 화합물 14c(JHG-1117-49CF1)의 부분입체이성질체 혼합물 226 g을 수득하였다. 수율: 15%. HPLC-MS: 95%. 다른 미확인 불순물이 수득되었으며(800 mg) 이것은 아마도 분해에 의한 잔류물로 판단된다.

[0173]

[0174] 크실렌(혼합물; 7 mL)중의 화합물 14c(180 mg; 0.49 mmol)의 용액에 황(80 mg; 2.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하였다. 16시간 후 HPLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 반응물을 냉각시키고 MTBE를 첨가하였다. 용액을 냉장고에 2시간 동안 저장하였다. 생성된 고체를 여과하고 석유에테르로 세척하여 140 mg의 목적 화합물을

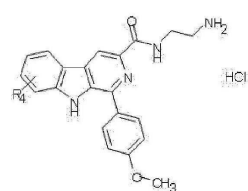


수득하였다. 여액을 농축하고 섬광크로마토그래피(SiO₂, DCM→DCM/AcOEt 9:1)하여 추가로 14 mg의 화합물 15c(JHG-1117-56S)를 수득하였다. 합친 두 고체는 154 mg이었다. 수율: 87%, HPLC-MS: 975.



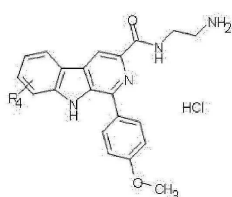
(15c) R₄:6-OCH₃

화합물 15c(155 mg; 0.428 mmol)을 에틸렌디아민(1.1 mL; 17.12 mmol)중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물에 물과 에탄올을 가하여 동시증발시켜 잔존하는 미량의 에틸렌디아민을 제거하면서 혼합물을 건조로 농축시켰다. 화합물 16c(IFC-1201-07 유리염기)을 수득하였다: 190 mg(HPLC-MS 97%).



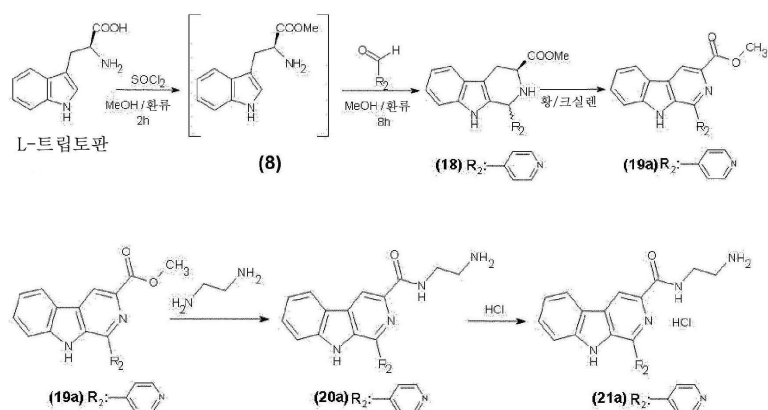
(16c) R₄:6-OCH₃

마지막으로, 화합물 16c(190 mg; 0.428 mmol)을 에탄올(4.2 mL)중에 용해시키고 에탄올(1.6 mL)중의 염산 1.25 M을 첨가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 여과하였다. 생성물은 황색 고체 17c(IFC-1201-07)로서 수득되었다: 160 mg; HPLC-MS 96%. 수율: 90%(IFC-1201-07) 융점:215-216℃.



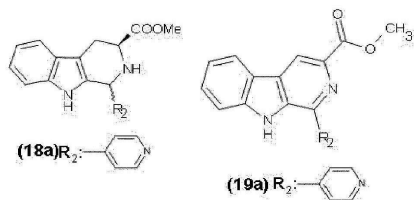
(17c) R₄:6-OCH₃

실시예 10: 화합물21a(IFC-1102-79)의 제조

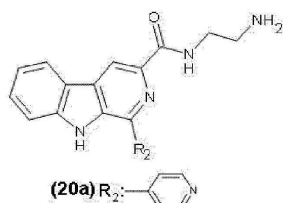


메탄올(7 mL)중의 L-트립토판(700 mg; 3.42 mmol)의 현탁액(0℃)에 티오닐 클로라이드(0.3 mL; 1.2 당량)를 첨가하였다. 완전한 용액이 관찰되었다. 혼합물을 환류하였다(80℃). 2시간 후 HPLC-MS (액체 크로마토그래피-질량분석) 결과 메틸 에스테르로의 완전한 변환으로 나타났다. 끓는 용액에 알데하이드를 조금씩 나누어 첨가하였다(403 mg; 1.1 당량). 혼합물을 9시간 이상 환류하였다. 교반을 허용하지 않는 황색 고체가 관찰되었다. 고체를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 390 mg의 황색 고체를 수득하였다. HPLC-MS 데이터는 이 고체가 염산염 형태의 화합물 19a(94%; M=303)에 해당함을 보여준다. 이 구조는 NMR(핵자기공명) 스펙트럼에 의해 검증되었다. 고

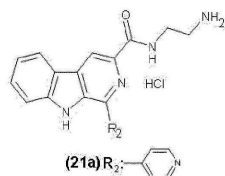
체를 물에 용해시키고 NaHCO_3 포화용액을 pH가 8이 될때까지 첨가하였다. 현탁액에 백색 고체가 관찰되었다. 이를 여과하여 생성물 19a(IFC-1102-75S2)를 수득하였다: 280 mg, HPLC-MS 99%; 수율: 27%. NMR 구조가 검증되었다. 반응물로부터의 일차 여과액을 건조로 농축시키고 물에 용해시킨 후 NaHCO_3 포화용액으로 pH를 8로 조정하였다. 베이지색 고체를 수득하였다. 이를 여과하여 화합물 18a(62%)와 19a(IFC-1102-75S2)(7%)의 혼합물을 수득하였다.



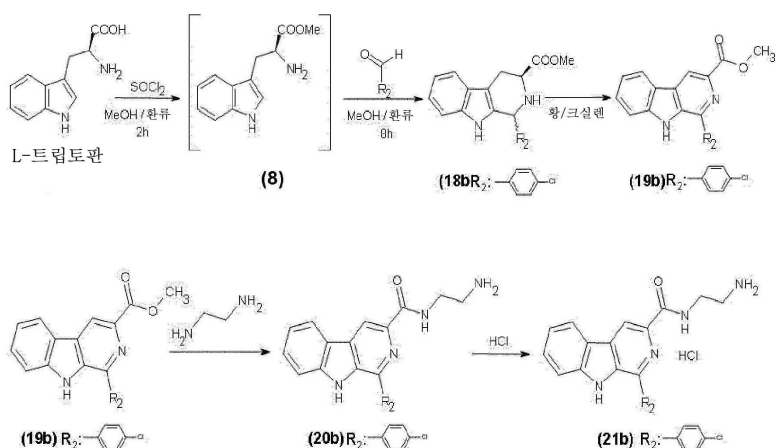
화합물 19a(180 mg; 0.59 mmol)을 에틸렌디아민(1.6 mL; 40.6 당량)중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC (박층 크로마토그래피) 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 건조로 농축시켰다. 베이지색 고체가 수득되었다: 191.5 mg; HPLC-MS 96% 생성물 20a(IFC-1102-79 유리염기); 수율: 98%.



마지막으로, 화합물 20a(188 mg)을 에탄올(5 mL)중에 용해시키고 에탄올(2.3 mL)중의 염산 1.25 M을 적가하였다. 황색 고체가 생성되었다. 현탁액을 실온에서 2시간 교반하고 여과하였다. 황색 고체 21a(IFC-1102-79)가 수득되었다: 197 mg; HPLC-MS 99%. 수율: 95%. 이 화합물은 2회분으로 나누어 사용되었다.



실시예 11: 화합물 21b(IFC-1102-92)의 제조



메탄올(10 mL)중의 L-트립토판(1 g; 4.89 mmol)의 현탁액(0°C)에 티오닐 클로라이드(0.43 mL; 1.2 당량)를 적가하였다. 완전한 용액이 관찰되었다. 혼합물을 환류하였다(80°C). 2시간 후 HPLC-MS 결과 메틸 에스테르로의 완전한 변환으로 나타났다. 끓는 용액에 알데하이드를 조금씩 나누어 첨가하였다(403 mg; 1.1 당량). 10시간 후 HPLC-MS 결과 목적하는 질량을 갖는 3개의 피크가 나타났다. 이들중 두개는 18b의 부분입체 이성질체에 해당하고 나머지 한개는 중간체 이민에 해당한다. 혼합물을 8시간 이상 환류하여 반응을 완료하였다. 8시간 후 HPLC 결과

30%의 이민외에 어떠한 것도 생성되지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 조 생성물을 물에 용해시키고 NaHCO_3 포화용액을 pH가 8이 될때까지 첨가하였다. 백색 고체가 생성되었다. 이를 DCM으로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하였다. 백색 고체가 수득되었다: 1.65 g (HPLC 결과 생성물 18b 및 이민으로 나타났다). 이 고체를 섬광크로마토그래피로 정제하여 440 mg의 18b(IFC-1102-82-C2F2)를 수득하였다. (HPLC-MS 96%); 수율: 28%.



[0191]

[0192]

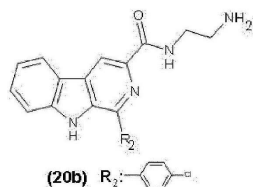
크실렌(혼합물; 12 mL)중의 화합물 18b(250 mg; 0.73 mmol)의 용액에 황(64 mg; 2.7당량)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하였다. 20시간 후 HPLC 결과 출발물질 18b의 양은 거의 나타나지 않았고 이에 황을 더 첨가하였다 (0.7 당량). 4시간 후 HPLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 반응물을 빙냉욕에서 3시간 동안 냉각시켰다. 담적색 고체를 수득하고, 여과한 다음, 석유에테르로 세척하였다. 생성물 19b(IFC-1102-88S1)이 갈색 고체로서 수득되었다: 189 mg; HPLC-MS 99%; 수율 77%.



[0193]

[0194]

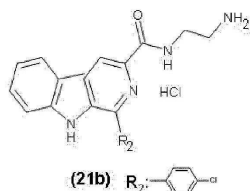
화합물 19b(169 mg; 0.50 mmol)을 에틸렌디아민(1.6 mL; 48당량)중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 건조로 농축시켰다. 생성물 20b가 베이지색 고체로서 수득되었다: 174 mg; HPLC-MS 98%. RMN 결과 소량의 에틸렌디아민이 나타났고, 이에 고체를 물로 세척하고, 여과한 다음, 건조시켰다. 순수 생성물 20b(IFC-1102-92 유리염기)를 수득하였다: 155 mg; 수율 77%.



[0195]

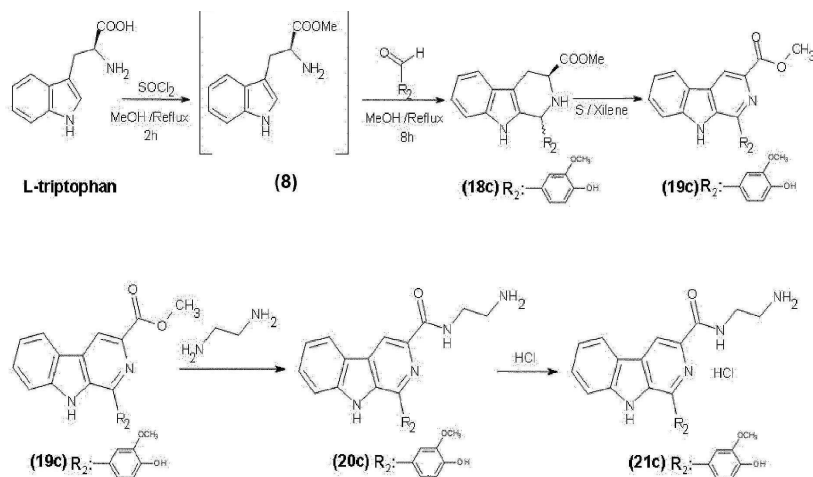
[0196]

화합물 20b(155 mg; 0.42 mmol)을 에탄올(5 mL)중에 용해시키고 에탄올(2 mL)중의 염산 1.25 M을 적가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 생성물은 황색 고체 21b(IFC-1102-92)로서 수득되었다: 125 mg; HPLC-MS 98%. 수율: 74%. 이 화합물은 2회분으로 나누어 사용되었다.



[0197]

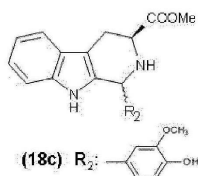
[0198] 실시예 12: 화합물 21c(IFC-1102-93)의 제조



[0199]

[0200]

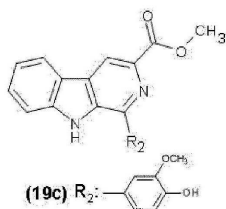
메탄올(10 mL)중의 L-트립토판(1 g; 4.89 mmol)의 현탁액(0℃)에 티오닐 클로라이드(0.43 mL; 1.2 당량)를 적 가하였다. 완전한 용액이 관찰되었다. 혼합물을 환류하였다(80℃). 2시간 후 HPLC-MS 결과 메틸 에스테르로의 완전한 변환으로 나타났다. 끓는 용액에 알데하이드를 조금씩 나누어 첨가하였다(818 mg; 1.1 당량). 10시간 후 HPLC-MS 결과 목적하는 질량을 갖는 3개의 피크가 나타났다. 이들중 두개는 18c의 부분입체이성질체에 해당하고 나머지 한개는 중간체 이민에 해당한다. 혼합물을 8시간 이상 환류하여 반응을 완료하였다. 8시간 후 HPLC 결과 12%의 이민외에 어떠한 것도 생성되지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 조 생성물을 물에 용해시키고 NaHCO₃ 포화용액을 pH가 8이 될때까지 첨가하였다. 백색 고체가 생성 되었다. 이를 여과하고 물로 세척하였다. 백색 고체가 수득되었다: 1.03 g (HPLC 결과 생성물 18c(80%) 및 이민 으로 나타났다). 이 고체를 실리카겔 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 810 mg의 18c(IFC-1102-83CF1)를 수득 하였다. (HPLC-MS 99%); 수율: 47%.



[0201]

[0202]

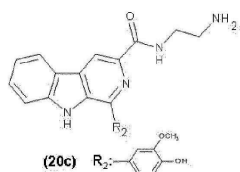
크실렌(혼합물; 12 mL)중의 화합물 18c(250 mg; 0.71 mmol)의 용액에 황(64 mg; 2.8당량)을 첨가하였다. 혼합 물을 환류하였다. 20시간 후 HPLC 결과 출발물질 18c의 양은 거의 나타나지 않았고 이에 황을 더 첨가하였다 (0.7 당량). 4시간 후 HPLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 반응물을 빙냉욕에서 3시간 동안 냉각시켰다. 담황 색 고체를 수득하고, 여과한 다음, 석유에테르로 세척하였다. 생성물 19c(IFC-1102-89S1)이 황색 고체로서 수득 되었다: 170 mg; HPLC-MS 92%; 수율 69%.



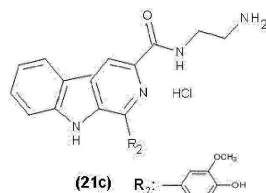
[0203]

[0204]

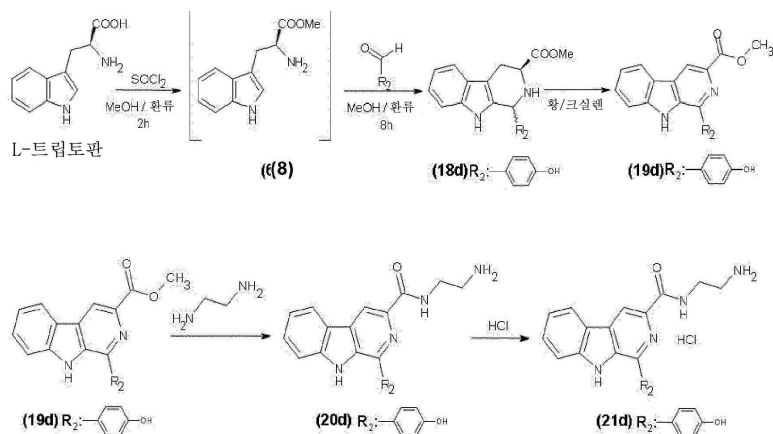
화합물 19c(155 mg; 0.44 mmol)을 에틸렌디아민(1.6 mL; 54당량)중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 건조로 농축시켰다. 생성물 20c(IFC-1102-93 유리염기)가 베이지색 고체로서 수득되었다: 160 mg; HPLC-MS 98%; 수율 97%.



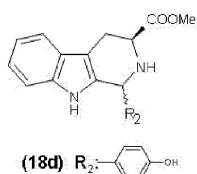
화합물 20c(150 mg; 0.40 mmol)을 에탄올(5 mL)중에 용해시키고 에탄올(2 mL)중의 염산 1.25 M을 적가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 생성물은 황색 고체 21c(IFC-1102-93)로서 수득되었다: 133 mg; HPLC-MS 97%. 수율: 72%. 이 화합물은 2회분으로 나누어 사용되었다.



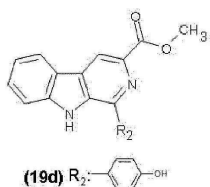
실시예 13: 화합물 21d(IFC-1102-94)의 제조



메탄올(30 mL)중의 L-트립토판(3 g; 14.69 mmol)의 현탁액(0℃)에 티오닐 클로라이드(1.3 mL; 17.9 mmol)를 적가하였다. 완전한 용액이 관찰되었다. 혼합물을 환류하였다(80℃). 2시간 후 HPLC-MS 결과 메틸 에스테르로의 완전한 변환으로 나타났다. 끓는 용액에 알데하이드를 조금씩 나누어 첨가하였다(1.97 g; 16.13 mmol). 28시간 후 HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 조 생성물을 물에 용해시키고 NaHCO₃ 포화용액을 pH가 8이 될때까지 첨가하였다. 백색 고체가 형성되었다. 이를 여과하고 물로 세척하였다. 갈색 고체가 수득되었다: 3.45 g(HPLC: 90%). 이 고체를 실리카겔 크로마토그래피 컬럼(SiO₂ 헥산/아세톤 30%)으로 정제하여 1.08 g의 18d(IFC-1102-85CF1)을 수득하였다. (HPLC-MS 99%); 수율 23%.



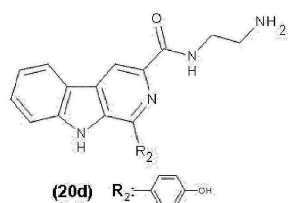
크실렌(혼합물; 25 mL)중의 화합물 18d(500 mg; 1.55 mmol)의 용액에 황(140 mg; 4.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하였다. 64시간 후 HPLC 결과 완전한 변환으로 나타났다. 반응물을 0℃로 밤새 냉각시켰다. 담황색 고체를 수득하고, 여과한 다음, 식유에테르로 세척하였다. 화합물 19d(IFC-1102-91S1)을 황색 고체로서 수득하였다: 170 mg; HPLC-MS: 96%; 수율 82%; 융점 260-261℃.



[0213]

[0214]

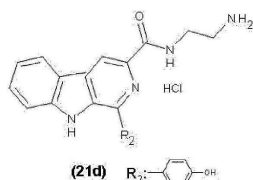
화합물 19d(372 mg; 1.17 mmol)을 에틸렌디아민(3.1 mL; 46.8 mmol)중에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 건조로 농축시켰다. 생성물 20d(IFC-1102-94 유리 염기)이 베이지색 고체로서 수득되었다: 417 mg; HPLC-MS 94%; 수율(정량); 융점 238-239℃.



[0215]

[0216]

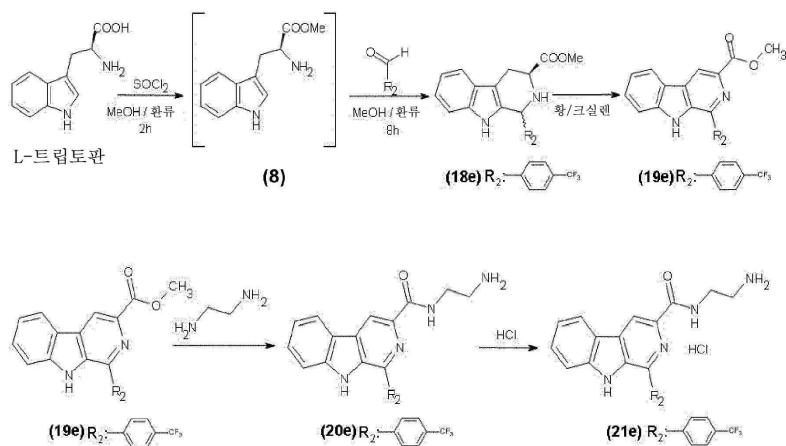
화합물 20d(400 mg; 1.15 mmol)을 에탄올(5 mL)중에 용해시키고 에탄올(5 mL)중의 염산 1.25 M을 첨가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 에탄올로 세척하고 45℃의 오븐에서 건조시켰다. 생성물은 황색 고체로서 수득되었다: 21d(IFC-1102-94); 309 mg; HPLC-MS 98%. 수율 70%. 융점: 301-303℃. 이 화합물은 2회 분량으로 나누어 사용되었다.



[0217]

[0218]

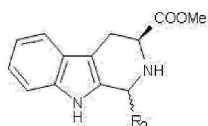
실시예 14: 화합물 21e(IFC-1102-96)의 제조



[0219]

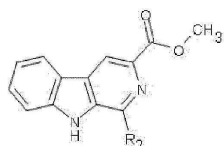
[0220]

L-트립토판(2.62 g, 12.84 mmol)을 메탄올(5.47 mL)중에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. SOCl₂(1.14 mL, 15.52 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하였다. LC-MS(액체 크로마토그래피-질량분석) 결과 출발물질은 나타나지 않았다. 4-(트리플루오로메틸)-벤즈알데하이드(2.03 mL, 11.89 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 6시간 동안 환류하에 교반하였다. 반응이 완료되었음을 점검한 후, 반응물을 건조로 증발시켰다. 잔사물을(27 mL)중에 용해시키고 NaHCO₃ 포화용액(17.28 mL)로 중화시킨 다음, EtOAc(3x54 mL)로 세척하였다. 상을 분리하고 유기층을 건조로 증발시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(헥산/EtOAc 5:1 내지 1:1을 용리제로 사용)로 정제하였다. 화합물 18e(AST-1112-83)(2.18 g, 수율 45.4%)을 맑은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS=95.6%.



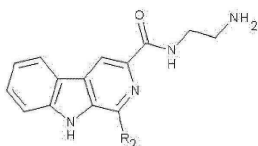
(18e) R₂:

화합물 18e(2.18 g, 5.82 mmol)을 크실렌 혼합물(81 mL)중에 현탁시키고, 황(0.465 g, 14.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류하였다. LC-MS 결과 출발물질이 없는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 4℃로 냉각시키고 고체를 여과한 다음 석유에테르(10 mL)로 세척하였다. 화합물 19e(AST-1112-84)(1.4 g, 수율 65%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS=98.5%.



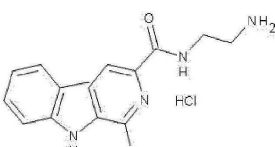
(19e) R₂:

화합물 19e(1.0 g; 2.7 mmol)을 에틸렌디아민(7.2 mL; 40 당량)중에 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 건조로 농축시켰다. 생성물 20e(IFC-1102-96)이 베이지색 고체로서 수득되었다: 1.07 g; HPLC-MS 98%; 수율 99%.



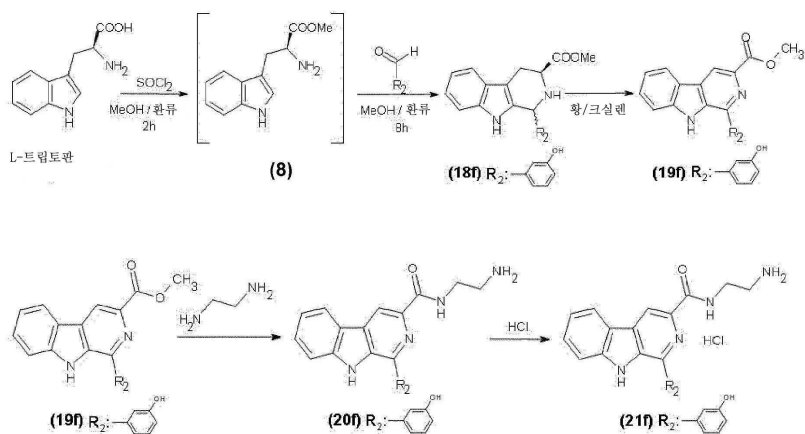
(20e) R₂:

화합물 20e(513 mg; 1.28 mmol)을 에탄올(13 mL)중에 용해시키고, 에탄올(5 mL)중의 염산 1.25 M을 적가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 생성물 21e(IFC-1102-96)이 황색 고체로서 수득되었다: 465 mg; HPLC-MS 98%; 수율 94%; 융점 283-284℃.



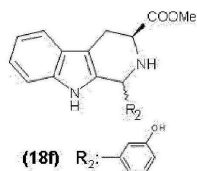
(21e) R₂:

실시예 15: 화합물 21f(IFC-1201-96)의 제조



L-트립토판(2.00 g, 9.88 mmol)을 메탄올(20 mL)중에 현탁시키고 0℃로 냉각시켰다. SOCl₂(0.87 mL, 12 mmol)을

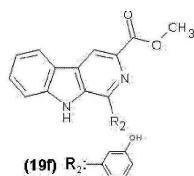
적가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류로 가열하였다. LC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 3-하이드록시벤즈알데하이드(1.31 g, 10 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 환류하에 교반하였다. 반응이 완료되었음을 점검한 후 반응물을 건조로 증발시켰다. 잔사를 물(27 mL)중에 용해시키고 NaHCO₃ 포화용액(17.28 mL)로 중화시켰다. 갈색 고체가 형성되었고, 이를 여과하였다. 이 고체를 섬광 크로마토그래피(용리제로서 헥산/아세톤 7:3을 사용)로 정제하였다. 화합물 18f(IFC-1102-90CF1)(945 mg, 수율 30%)을 담갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS=98%.



[0231]

[0232]

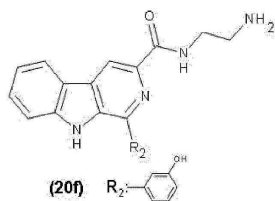
화합물 18f(445 mg, 1.38 mmol)을 크실렌 혼합물(25 mL)중에 현탁시키고 황(133 mg, 4.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 44시간 동안 환류하였다. LC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 4℃로 냉각시키고 고체를 여과한 다음, 석유에테르(10 mL)로 세척하였다. 화합물 19f(IFC-1201-02S1)(263 mg, 수율 60%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS=90%.



[0233]

[0234]

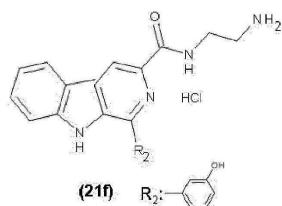
화합물 19f(263 mg; 0.82 mmol)을 에틸렌디아민(2.6 mL; 39 mmol)중에 용해시키고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 혼합물을 건조로 농축시켰다. 생성물 20f(IFC-1201-06)을 베이지색 고체로서 수득하였다: 196.8 mg; HPLC-MS 91%. 수율 75%.



[0235]

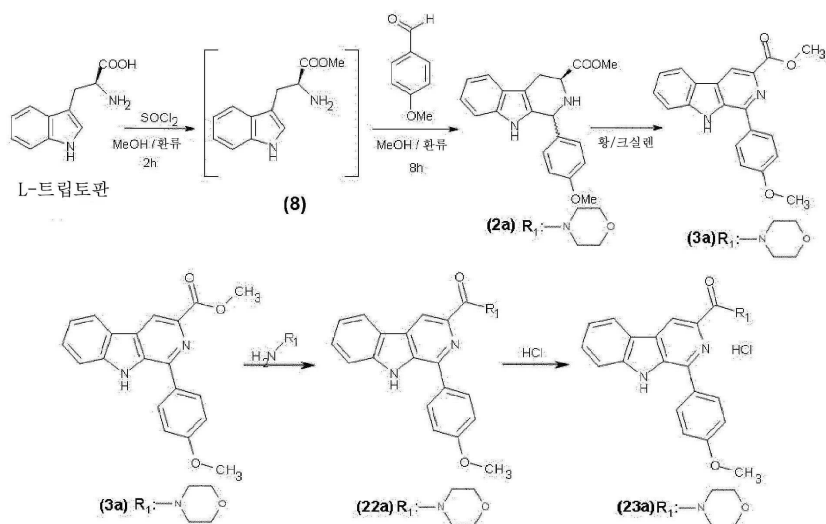
[0236]

화합물 20f(196 mg; 0.61 mmol)을 에탄올(4 mL)중에 용해시키고 에탄올(1.5 mL)중의 염산 1.25 M을 적가하였다. 황색 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 생성물 21f(IFC-1201-06)을 황색 고체로서 수득하였다: 108 mg; HPLC-MS 96%. 수율 52%.



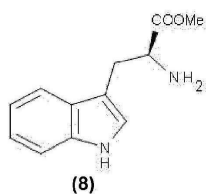
[0237]

[0238] 실시예 16: 화합물 23a(JHG-1117-24)의 제조



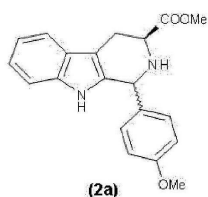
[0239]

[0240] L-트립토판(20 g, 0.098 mol)을 메탄올(100 mL)중에 현탁시켰다. 이 현탁액을 0℃로 냉각시키고 SOCl_2 (8.75 mL, 0.12 mol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 환류로 가열하였다. 이 시간 동안에 출발물질은 완전히 용해되고 용액은 어두운 오렌지색이었다. 2시간 후 분액을 건조로 농축시키고 HPLC-MS 및 ^1H -NMR로 분석하였다 (99%의 화합물 6(IQT-11-37)). 출발물질은 없는 것으로 나타났다.



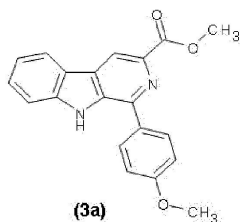
[0241]

[0242] 앞서 제조된 용액에 p-아니스알데하이드(32.5 mL, 0.28 mol)을 첨가하고 혼합물을 15시간 동안 환류하였다. 이 시간 후 반응물을 HPLC-MS로 분석하였다. 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 건조로 농축시켰다. 잔사를 물(250 mL)중에 용해시키고 pH가 7이 될때까지 NaHCO_3 포화용액(약 100 mL)으로 중화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트(3x400 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(2x400mL) 및 NaCl 포화용액(2x200 mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 건조로 농축시켜 30 g의 조 화합물 2a(IQT-11-37)(수율 91%)을 수득하였다. HPLC-MS 순도 94% 2중 부분입체이성질체의 혼합물. 이 조 화합물은 다음 단계에서 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.



[0243]

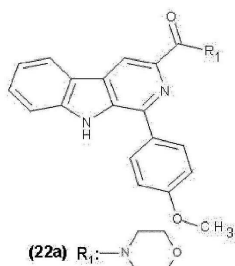
[0244] 화합물 2(29.22 g, 0.087 mol)을 크실렌 혼합물(1080 mL)중에 현탁시키고 황(13.9 g, 0.43 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 22시간 동안 환류하였다. TLC 및 LC-MS 결과 출발물질이 관찰되지 않았다. 이 시간 후 반응물을 3℃로 냉각시키고 밤색 교반하였다. 갈색 고체를 여과하고 석유에테르로 세척하였다. HPLC-MS(94% 3a 및 3% 크실렌) 및 ^1H -NMR로 분석 결과 순수 화합물 3a이 없는 것으로 나타났다. 섬광 크로마토그래피에 의해 실리카겔($\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}-\text{AcOEt}$ 9:1)로 갈색 고체(21.5 g)를 정제하여 순수 화합물 3a(IQT-11-37)(15.1 g; 수율 52%)을 수득하였다.



[0245]

[0246]

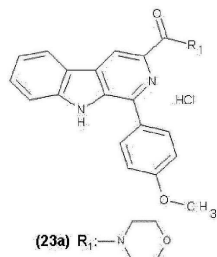
실온에서 에탄올(4 ml)중의 화합물 3a(400 mg, 1.20 mmol)의 현탁액에 모르폴린(0.5 ml; 6 mmol)을 첨가하였다. 출발물질용 용해시키고 혼합물을 환류로 가열하였다. 43시간 후 LC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다(42%의 화합물 22a). 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(15 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 수득된 크림색 고체(260 mg)를 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카겔(헥산:AcOEt 1:1)로 정제하여 순수 화합물 22a(JHG-1117-11-CF1)(140 mg; LC-MS: 100%, 수율 30%)을 수득하였다.



[0247]

[0248]

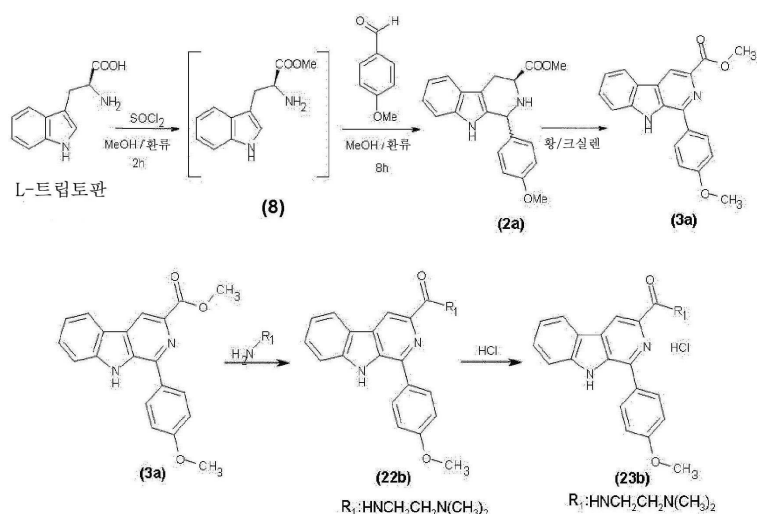
화합물 22a(136 mg, 0.340 mmol)을 에탄올(13.6 ml; 17.0 mmol)중의 HCl의 1.25 M 용액과 혼합하고 밤새 교반하였다. 침전된 담황색 고체를 여과하고 냉 EtOH로 세척하여 순수 화합물 23a(JHG-1117-24)(130 mg; LC-MS 99%; 수율 83%)를 수득하였다. 118 mg이 2회 분량으로 나누어 사용되었다.



[0249]

[0250]

실시예 17: 화합물 23b(JHG-1117-24)의 제조



[0251]

[0252]

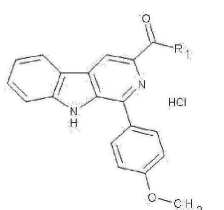
실온에서 화합물 3a(0.60 g, .180 mmol)(실시예 16 참조)을 N,N-디메틸에틸렌디아민(8.2 mL, 75.1 mmol)중에 용해시키고 밤새 교반하였다. 15시간 후 TLC 결과 남아 있는 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 혼합물을 50℃로 가열하였고, 4시간 후에 반응이 완료되었다. 혼합물을 건조로 농축시켜 과량의 디메틸에틸렌디아민을 제거하

였다. 조 화합물을 물에서 분쇄하고 여과하여 490 mg의 갈색 고체를 수득하였다. 이 고체를 섬광 크로마토그래피에 의해 실리카겔(아세톤→아세톤:EtOH 9:1)로 정제하였다. 순수 화합물 22b(JHG-1117-CF1)을 담황색 고체(240 mg; LC-MS 100%; 수율 34%)로서 수득하였다.



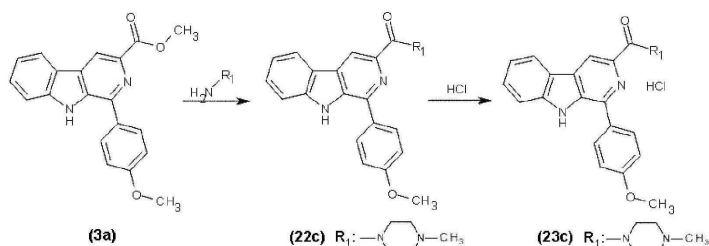
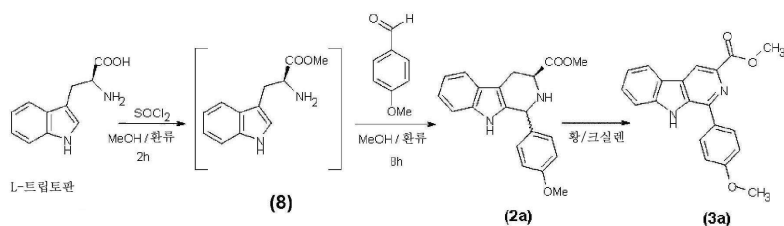
(22b) R₁: HNCH₂CH₂N(CH₃)₂

화합물 22b(240 mg; 0.618 mmol)을 에탄올(24.7 ml; 30.9 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액과 혼합하였다. 형성된 오렌지색 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 적색 오일 생성물을 iPrOH로 2시간 동안 분쇄하였다. 수득된 고체를 여과하고 MTBE로 세척하여 순수 화합물 23b(JHG-1117-26)(170 mg; LC-MS 100%; 수율 65%)를 수득하였다. 120 mg이 2회분으로 나누어 사용되었다.

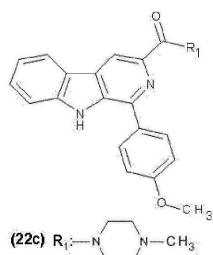


(23b) R₁: HNCH₂CH₂N(CH₃)₂

실시예 18: 화합물 23c(JHG-1117-28)의 제조



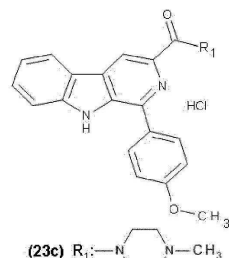
실온에서 에탄올(4 ml)중의 화합물 3a(실시예 16 참조)(400 mg, 1.20 mmol)의 현탁액에 N-메틸피페라진(5.4 ml; 48.7 mmol)을 첨가하였다. 출발물질이 용해되어 생성된 황색 용액을 환류로 가열하였다. 137시간 후 LC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다(27%의 화합물 22c). 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조로 농축시켰다. 흑색 오일 생성물을 물(10 ml)에 침전시키고 수득된 밝은 갈색 고체를 여과한 다음, 물로 세척하고 건조시켰다. 이 고체(330 mg; LC-MS 결과 49%의 22c)를 섬광 크로마토그래피에 의해 실리카겔(아세톤→아세톤:에탄올 10:1)로 정제하여 순수 화합물 22c(JHG-1117-10-CF1)(147 mg; LC-MS 96%; 수율 30%)을 수득하였다.



[0259]

[0260]

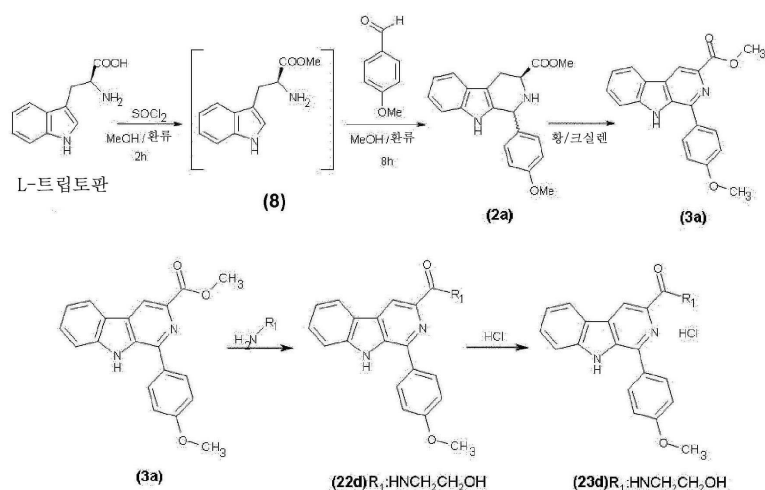
화합물 22c(136 mg; 0.340 mmol)을 에탄올(13.6 ml; 17.0 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액과 혼합하고 밤새 교반하였다. 침전된 담황색 고체를 여과하고 냉 EtOH로 세척하여 순수 화합물 23c(JHG-1117-28)(148 mg; LC-MS 97%; 수율 99%)을 수득하였다. 132 mg이 2회분으로 나누어 사용되었다.



[0261]

[0262]

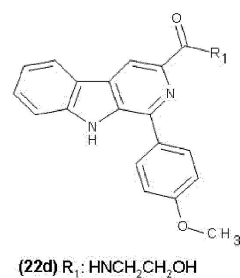
실시예 19: 화합물 23d(JHG-1117-30S)의 제조



[0263]

[0264]

화합물 3a(실시예 16 참조)(0.50 g, 1.50 mmol)과 2-아미노에탄올(2.7 ml, 45 mmol)의 혼합물을 100℃로 가열하고 5시간 동안 교반하였다. TLC 결과 출발물질이 없는 것으로 나타났다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(20 ml)을 첨가하였다. 10분 후 침전된 백색 고체를 여과하고 진공에서 건조시켜 화합물 22d(JHG-1117-30S)(500 mg; LC-MS 99%; 수율 92%)을 수득하였다.

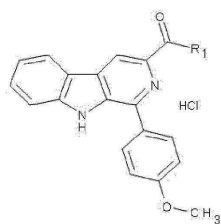


[0265]

[0266]

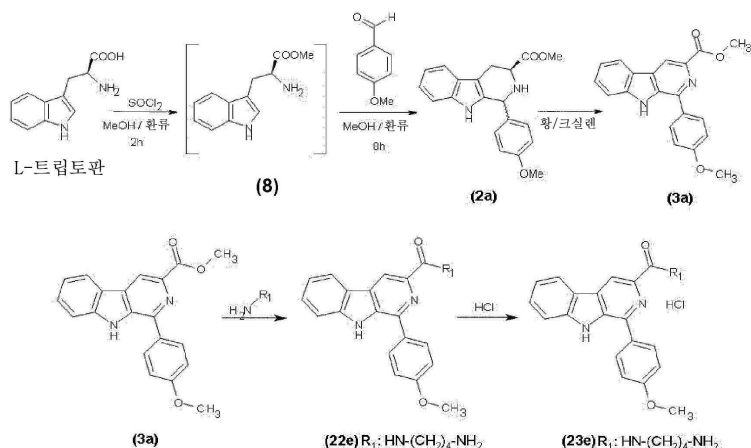
화합물 22d(370 mg; 1.02 mmol)을 에탄올(24.6 ml; 30.72 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액과 혼합하고, 생성된 현탁액을 5시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 TLC 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 침전된 고체 화합물 23d(JHG-1117-41)을 여과하고 진공에서 밤새 건조시켰다(330 mg; LC-MS 100%; 수율 81%). 126 mg이 2회분으로

나누어 사용되었다.

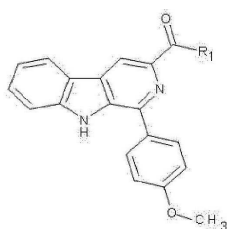


(23d) R_1 : $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

실시예 20: 화합물 23e(JHG-1117-8)의 제조

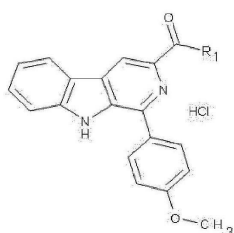


DCM(5 ml)중의 화합물 3a(실시예 16 참조)(0.50 g, 1.50 mmol)의 용액에 1,4-디아미노부탄(2.65 g, 30 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 22시간 후 TCL 결과 잔류하는 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 물(15 ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 유기상을 물(8x30 ml) 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음 건조로 농축시켰다. 수득된 황색 오일(700 mg)을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카겔(아세톤→아세톤:에탄올 9:1)로 정제한 후 MTBE와 혼합하고 건조로 농축시켜(이 과정은 2회 반복하였다) 화합물 22e(JHG-1117-8)를 녹색 고체(420 mg; LC-MS 97%; 수율 72%)로서 수득하였다.



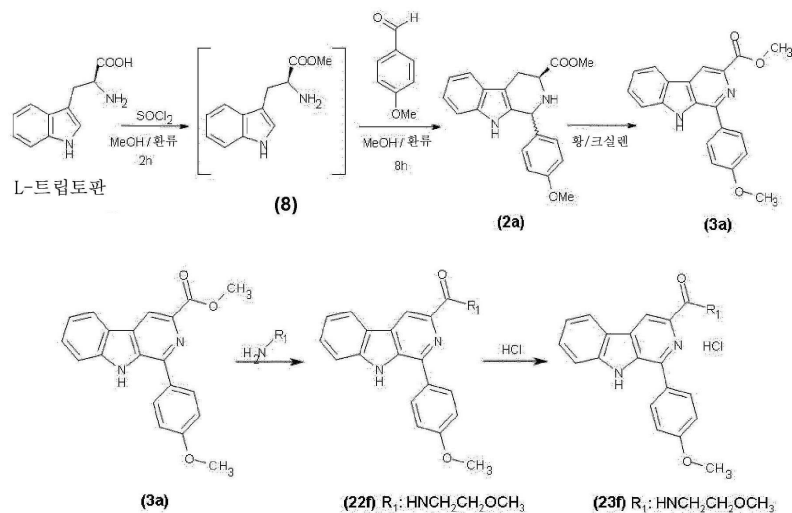
(22e) R_1 : $\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$

화합물 22e(390 mg; 1.00 mmol)을 에탄올(35 ml; 43.7 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 적색 오일 생성물을 iPrOH로 2시간 동안 분쇄한 다음, 혼합물 iPrOH-MTBE 1:1로 세척하여 담갈색 고체(LC-MS 87% 23e)를 수득하였다. 이 고체를 뜨거운 iPrOH(15 ml)중에 현탁시키고 3시간 동안 교반하였다. 따뜻한 현탁액을 여과하고 건조시켜 순수 화합물 23e(JHG-1117-27-S2)를 베이지색 고체(160 mg; LC-MS 97%; 수율 38%)로서 수득하였다. 124 mg의 화합물 23e가 2회 분량을 나누어 사용되었다.



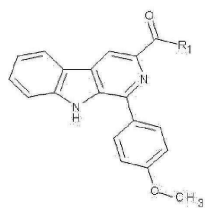
(23e) R_1 : $\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$

[0274] 실시예 21: 화합물 23f(IFC-1201-09)의 제조



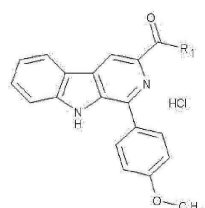
[0275]

[0276] 실시예 16에 기술된 방법에 의해 수득된 화합물 3a(1.0 g, 3.0 mmol)을 2-메톡시에틸아민(6.7 ml, 78 mmol)중에 용해시키고 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이 시간 후 백색 고체가 형성되었다. 이 고체를 여과하고 물로 세척한 다음 45°C의 오븐에서 건조시켰다. 616 mg의 화합물 22f(IFC-1201-09 유리염기)을 수득하였다 (LC-MS 98%; 수율 55%; 융점 200-201°C).



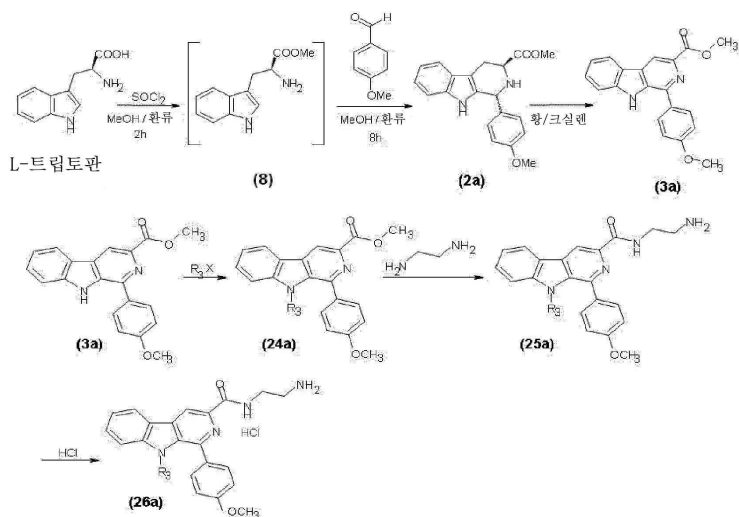
[0277]

[0278] 화합물 22f(362 mg, 0.93 mmol)을 에탄올(9 mL)중에 용해시키고 에탄올(3.5 mL)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 황색 고체가 형성되었고, 이를 여과하고 에탄올로 세척하여 300.7 mg의 황색 고체(수율 75%; LC-MS 87% 23f)를 수득하였다. 화합물 IFC-1201-09가 2회 분량으로 사용되었다. 융점: 109-110°C.



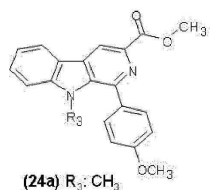
[0279]

[0280] 실시예 22: 화합물 26a(JHG-1117-29)의 제조



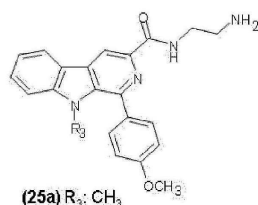
[0281]

[0282] N₂하에 실온에서 무수 DMF(5 ml)중의 화합물 3a(실시예 15 참조)의 용액에 광유(55 mg, 1.35 mmol)중의 NaH 60% 현탁액을 첨가하였다(혼합물은 적색 용액을 변했다). 혼합물을 10분 동안 교반하고 MeI(0.17 ml, 2.7 mmol)을 적가하였다. 이 온도에서 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. LC-MS 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 물(25 ml)과 AcOEt(25 ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 유기상을 물(2x) 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고 건조로 농축시켰다. 생성된 황색 오일(370 mg)을 섬광 크로마토그래피에 의해 실리카겔(헥산→AcOEt 2:1→1:1)로 정제하여 화합물 24a(JHG-1117-14-CF1)을 담황색 고체(260 mg; LC-MS 100%; 수율 84%)로서 수득하였다.



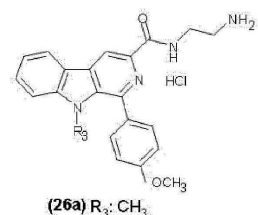
[0283]

[0284] DCM(3 ml)중의 화합물 24a(0.50 g, 1.50 mmol)의 용액에 에틸렌디아민(2 ml, 30 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 15시간 후 TLC 결과 잔류하는 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 물(10 ml)을 첨가하고 DCM을 증발시켰다. 침점된 크림색 고체를 여과하고 물로 수회 세척하여(3x10 ml) 과량의 에틸렌디아민을 제거하였다. 순수 화합물 25a(JHG-1117-19-S)를 베이지색 고체(270 mg; LC-MS 98%; 수율 96%)로서 수득하였다.



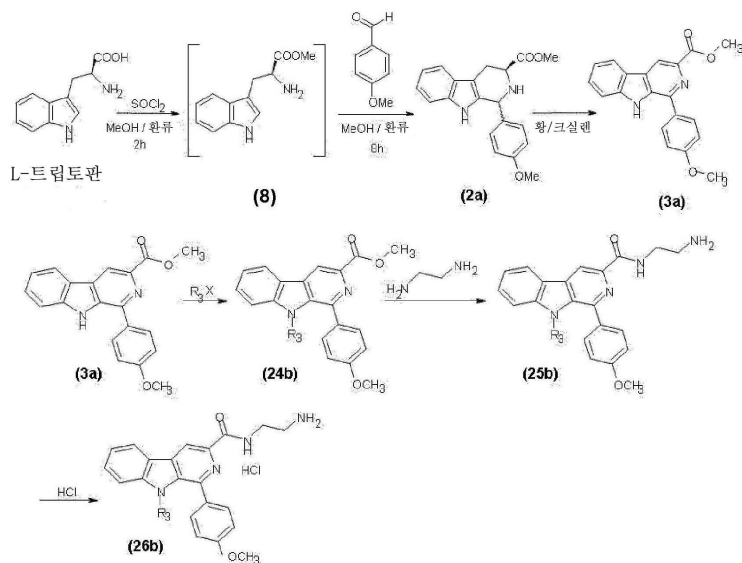
[0285]

[0286] 실온에서 화합물 25a(260 mg, 0.694 mmol)을 에탄올(18 ml, 22.5 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액과 혼합하고 처음 용액을 5분 동안 교반하면서 현탁액을 형성하였다. 이 온도에서 15시간 후 혼합물을 여과하고 더욱 차가운 에탄올로 세척한 다음, 진공에서 밤새 건조시켰다(285 mg; LC-MS 98%; 수율 정량). 132 mg의 화합물 26a(JHG-1117-29)이 2회 분량으로 나누어 사용되었다.



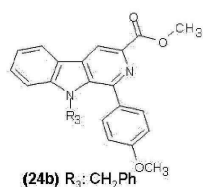
[0287]

[0288] 실시예 23: 화합물 26b(JHG-1117-43)의 제조



[0289]

[0290] N₂하에 실온에서 무수 DMF(10 ml)중의 화합물 3a(실시예 16 참조)(500 mg, 1.5 mmol)의 용액에 광유(90 mg, 2.25 mmol)중의 NaH 60% 분산액을 첨가하였다(혼합물은 적색 용액으로 변했다). 혼합물을 10분간 교반하고 벤질 브로마이드(0.72 ml; 6.02 mmol)를 적가하였다. 이 온도에서 반응 혼합물을 4.5 시간 동안 교반하였다. TLC 결과 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 물(50 ml)과 AcOEt(20 ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 유기층을 물(3x), NH₄Cl 포화용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고 건조로 농축시켰다. 생성된 고체(1.5 g)를 아세톤으로 분쇄하여 백색 고체(210 mg; LC-MS 99%; JHG-1117-31-S)를 수득하였다. 여액을 농축시키고(900 mg) 섬광 크로마토그래피에 의해 실리카겔(헥산-AcOEt 4:1→3:1)로 정제하여 다른 백색 고체(280 mg; LC-MS 100%; JHG-1117-31-CF1)을 수득하였다. 두 고체를 합쳐 490 mg(수율 77%)의 화합물 24b(JHG-1117-31)을 수득하였다.



CH₂Ph: 벤질 기

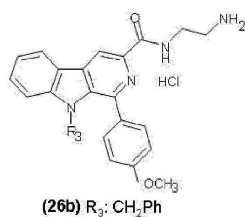
[0291]

[0292] DCM(7 ml)중의 화합물 24b(450 mg, 1.066 mmol)의 용액에 에틸렌디아민(2 ml; 30 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 15시간 후 TLC 결과 잔류하는 출발물질은 없는 것으로 나타났다. 물(15 ml)을 첨가하고 DCM을 증발시켰다. 물에 현탁된 오렌지색 고체를 고체가 형성될 때까지 분쇄하였다. 이 고체를 여과하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 순수 화합물 25b(JHG-1117-37-S2)(404 mg; LC-MS 99%; 수율 84%)을 수득하였다.



[0293]

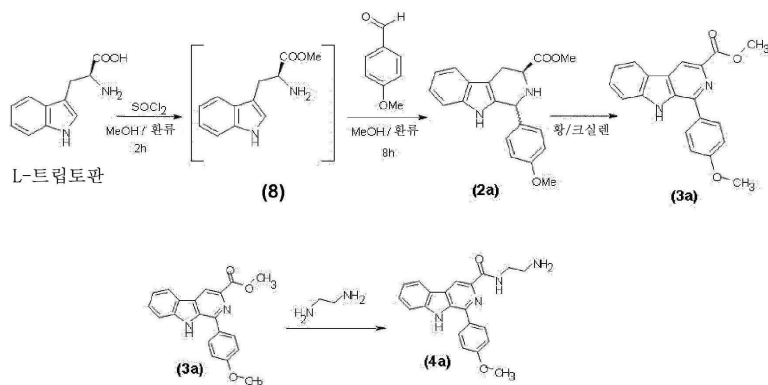
[0294] 실온에서 화합물 25b(400 mg; 0.889 mmol)을 에탄올(21.3 ml; 26.67 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액과 혼합하고 5분간 교반하였다. 처음 용액은 현탁액으로 변했다. 이 온도에서 2시간 후, 혼합물을 여과하고 더욱 차가운 에탄올로 세척한 다음, 진공에서 밤새 건조시켰다(230 mg; LC-MS 100%; 수율 53%). 127 mg(JHG-1117-43)이 2회 분량으로 나누어 사용되었다.



[0295]

[0296]

실시예 24: 화합물 4a(IFC-1102-48S)의 다른 제조



[0297]

[0298]

화합물 8을 수득하기 위해, L-트립토판(50 g, 0.24 mol)을 메탄올(100 ml)중에 현탁시켰다. 이 현탁액을 0℃로 냉각시키고 SOCl₂(21.5 mL, 0.29 mol)을 적가하였다. 이 시간 동안에 출발물질은 완전히 용해되었고 용액은 검정색이 되었다. 2시간 후 분액을 건조로 농축시키고 HPLC-MS 및 ¹H-NMR로 분석하였다. 화합물 6a가 수득되었고 출발물질은 없는 것으로 나타났다.

[0299]

화합물 2a를 수득하기 위해, 앞서 제조된 용액에 아나스알데하이드(32.5 mL, 0.28 mol)을 첨가하고 혼합물을 8 시간 동안 환류하였다. 이 시간 후 반응액을 HPLC-MS로 분석하였다. 출발물질은 없었다. 반응 혼합물을 건조로 농축시켰다. 잔사를 물(500 mL)에 용해시키고 NaHCO₃ 포화용액(약 320 mL)로 중화시켰다. 이 용액을 에틸 아세테이트(3x1L)로 추출하였다. 유기상을 물(2x1L) 및 NaCl 포화용액(2x500mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 건조로 농축시켜 82.9 g의 2종의 부분입체이성질체 조 혼합물(HPLC-MS (순도) 76%)를 수득하였다. 이 조 생성물을 섬광 크로마토그래피에 의해 SiO₂(용리제: 헥산/EtOAc 3:1 → EtOAc)로 정제하였다. 반드시 필요한 것은 아니지만, 두 부분입체이성체를 분리하여 분석하였다. 화합물 3a를 제조하기 위해 이들을 합쳤다. 54.88 g(수율 67%)의 부분입체이성질체 혼합물이 90% 이상의 순도로 수득되었다.

[0300]

화합물 3a를 수득하기 위해, 앞서 제조된 화합물 2(50.0 g, 0.148 mol)을 크실렌 혼합물(1800 mL)에 현탁시키고 황(23.68 g, 0.74 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 22시간 동안 환류하였다. 이 시간 후 반응액을 4℃로 냉각시키고 밤새 진탕시켰다. 밝은 갈색 고체가 수득되었다. 이 고체를 석유에테르로 세척하고 HPLC-MS 및 ¹H-NMR로 분석하였다. 39.11 g(수율 79%)의 화합물 3a가 수득되었다.

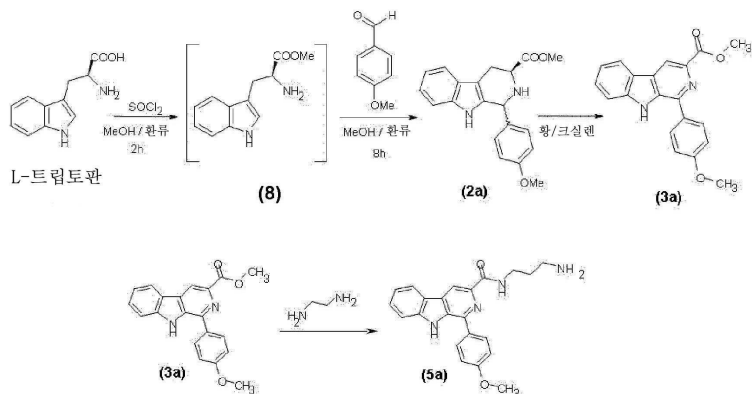
[0301]

마지막으로, 화합물 4a를 수득하기 위해, 앞서 제조된 화합물 3a(5.6 g, 0.017 mol)을 에틸렌디아민(51 mL, 0.73 mol)에 현탁시키고 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 TLC로 분석하였다. 반응 혼합물을 건조로 농축시켜 과량의 에틸렌디아민을 제거하였다. 7.4 g의 화합물 4a를 수득하였다. 이 화합물을 메탄올(90 mL)로 재결정하고 밤새 차갑게 두었다. 수득된 고체를 여과하였다. 마지막으로, 4.8 g(수율 78%)의 화합물 4a(IFC-102-48S)를 본원에 기술된 방법에 따라 98.6%의 순도로 수득하였다.

[0302]

화합물 4a 하이드로클로라이드(4a HCl)를 수득하기 위해, 화합물 4a(0.1 g, 0.27 mmol)을 실온에서 에탄올(0.43 mL, 0.54 mmol)중의 HCl(g)의 1.25 M 용액과 혼합하고 5시간 동안 교반하였다. 처음 용액은 현탁액으로 변했다. 백색 고체(57 mg의 화합물 4a HCl)이 형성되었다. 이를 여과하고 냉 EtOH로 세척하였다. 필요한 경우 수득된 화합물 4a HCl이 모노하이드로클로라이드 또는 디하이드로클로라이드인지를 확인하기 위해 예를 들어 HPLC, LC-MS 등과 같은 원소 분석을 수행하였다. 수득된 화합물은 물에 용해되었고 NMR에 의해 구조가 확인되었다.

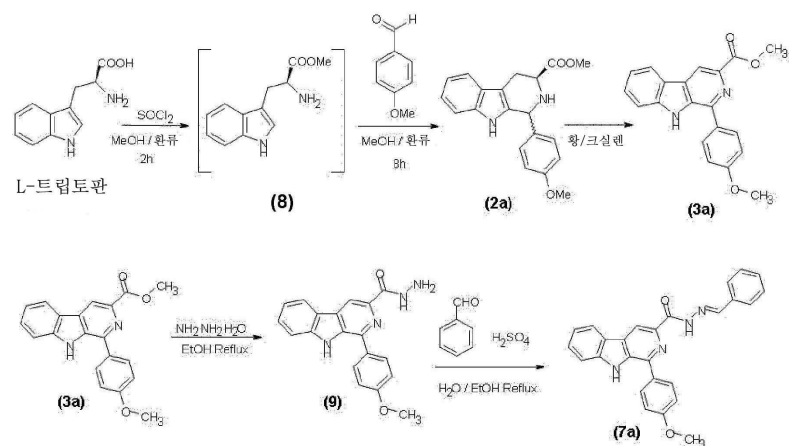
[0303] 실시예 25: 화합물 5a(IFC-1102-57S)의 다른 제조



[0304]

[0305] 실시예 24에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물 3a(6.0 g; 18 mmol)을 1,3-디아민프로판(60 mL; 40 당량)중에 용해시키고 실온에서 밤새 교반시켰다. 18시간 후 HPLC-MS 결과 완전한 변환으로 나타났다. 회전증발기에서 과량의 디아민을 제거하였다. 갈색 고체를 수득하였다. 이 고체를 아세톤으로 2시간 동안 분쇄한 다음, 여과하여 화합물 5a(HPLC-MS (순도) 98%)에 상응하는 백색 고체를 수득하였다. 이 고체의 ¹H-NMR 결과 디아민이 잔류하는 것으로 나타났으며, 이에 추가의 물로 세척하였다. 고체를 여과하고 40℃의 진공 오븐에서 건조시켰다. 고체를 다시 아세톤으로 세척하고, 여과한 다음, 건조시켰다. 5.42 g(수율 80%)의 화합물 5a를 백색 고체(HPLC-MS 순도 99%)로서 수득하였다.

[0306] 실시예 26: 화합물 7a(PGP-11048SR1)의 다른 제조



[0307]

[0308] 실시예 24에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물 3a(13 g; 39.15 mmol)을 에탄올(500 mL)중에 현탁시키고 하이드라진 일수화물(20 mL; 626.4 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 29시간 동안 교반시켰다. 이 시간 후 반응액을 냉각시키고 조 생성물을 여과하였다. 수득된 고체를 에탄올(70 mL)로 세척하고 건조시켜 12.2 g(수율 94%)의 화합물 9(HPLC-MS 순도 93%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0309] 방법 A:

[0310] 실온에서 화합물 9(12 g; 36.14 mmol)을 물(360 mL) 및 황산(0.6 mL; 0.011 mmol)중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다(T_{ext}: 100℃). 완전한 용해가 관찰되지 않았다. 이어서, 에탄올(360 mL)중의 벤즈알데하이드(5.5 mL; 54.21 mmol)의 용액을 40분간 적가하였다. 반응액을 20시간 동안 환류하였다. 조 생성물을 0℃로 냉각시키고 NaHCO₃(10%)(pH ~7)으로 중화시켰다. 조 생성물을 여과하고 건조시켰다. 수득된 고체를 MeOH로 재결정하여(1.85 L 메탄올중의 15.9 g) 10.5 g의 화합물 7a(HPLC-MS 순도 99%; 수율 69%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0311] 방법 B:

[0312] 화합물 9(400 mg; 1.2 mmol)을 EtOH(12 mL)중에 현탁시키고 환류로 가열하였다. 에탄올(12 mL)중의 벤즈알데하이드(0.18 mL; 1.8 mmol)을 서서히 첨가하였다 (첨가가 끝났을 때 완전한 용해가 이루어졌다). 반응액을 18시간

동안 환류하였다. 조 생성물을 농축하여 고체(700 mg)를 수득하였다. 이 고체를 MeOH(70 ml MeOH중의 700 mg)에서 재결정하여 418 g의 화합물 7a(HPLC-MS 순도 99%; 수율 83%)을 백색고체로서 수득하였다.

- [0313] 실시예 27: 실험동물 임상전 연구. 정상혈당 랫트에 수행된 경구 당부하 검사에서 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드 유도체(화합물 7a 또는 ANIS-BZ)의 효과.
- [0314] Mato Grosso do Sul's Federal University's Biothrium에서 제공받은 숫컷 위스타 랫트를 사용하였다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 22±2℃로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다.
- [0315] 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0316] 당부하검사가 당뇨병 또는 당내능(5)의 진단을 위한 표준 참조 방법이다.
- [0317] 0.5, 1 또는 5 mg/kg 용량의 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 또는 ANIS-BZ) 또는 비히클(대조용)을 독립된 랫트군에 3일간 매일 1회 경구 투여하였다. 또한, 다른 랫트군에 메트포르민(혈당 강하에 사용되는 기준약물)을 300 mg/kg의 용량으로 3일간 매일 1회 경구 투여하였다. 당용액(체중 kg당 2 g)을 투여하여 경구당부하시험을 실시하였다. 혈당증을 0시간(경구투여전) 및 당부하후 60분에 결정하였다.
- [0318] 도 1A는 경구 투여로 당을 부하한 랫트에 5 mg/kg 용량으로 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 또는 ANIS-BZ)를 경구 투여하고 1일 후에 실험 랫트를 대조군과 비교했을 때 혈당강하를 보여준다. 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당 수준의 강하를 유도하지만 60배의 고용량이다.
- [0319] 도 1B는 경구 투여로 당을 부하한 랫트에 5 mg/kg 용량으로 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 또는 ANIS-BZ)를 경구 투여하고 3일 후에 실험 랫트를 대조군과 비교했을 때 혈당강하를 보여준다. 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당 수준의 강하를 유도하지만 60배의 고용량이다.
- [0320] 도 2는 경구 투여로 당을 부하한 랫트에 단지 1 및 5 mg/kg 용량으로 3-(카르보하이드라질-N'-페닐치환된)-1-벤조치환된-β-카르볼리닉-3-카르보하이드라지드(화합물 7a 또는 ANIS-BZ)를 경구 투여하고 3일 후에 실험 랫트를 대조군과 비교했을 때 통계적으로 유의적인 혈당강하를 보여준다. 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당 수준의 강하를 유도하지만 60배의 고용량이다.
- [0321] 실시예 28: 실험동물 임상전 연구. 정상혈당 랫트에 수행된 경구 당부하 검사에서 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2)의 효과.
- [0322] 0.5, 1 또는 5 mg/kg 용량의 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2) 또는 비히클(대조용)을 독립된 랫트군에 3일간 매일 1회 경구 투여하였다. 또한, 다른 랫트군에 메트포르민을 300 mg/kg의 용량으로 3일간 매일 1회 경구 투여하였다. 당용액(체중 kg당 2 g)을 투여하여 경구당부하시험을 실시하였다. 혈당증을 0시간(경구투여전) 및 당부하후 60분에 결정하였다.
- [0323] 도 3A는 경구 투여로 당을 부하한 랫트에 5 mg/kg 용량으로 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2)를 경구 투여하고 1일 후에 실험 랫트를 대조군과 비교했을 때 혈당강하를 보여준다. 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당 수준의 강하를 유도하지만 60배의 고용량이다.
- [0324] 도 3B는 경구 투여로 당을 부하한 랫트에 5 mg/kg 용량으로 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2)를 경구 투여하고 3일 후에 실험 랫트를 대조군과 비교했을 때 혈당강하를 보여준다. 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당 수준의 강하를 유도하지만 60배의 고용량이다.
- [0325] 도 4는 경구 투여로 당을 부하한 랫트에 단지 1 및 5 mg/kg 용량으로 N(-에틸아민)-1-벤조치환된-β-카르볼린-3-카르복사미드(화합물 4a 또는 ANIS-NH2)를 경구 투여하고 3일 후에 실험 랫트를 대조군과 비교했을 때 통계적으로 유의적인 혈당강하를 보여준다. 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당 수준의 강하를 유도하지만 60배의 고용량이다.
- [0326] 실시예 29: 실험동물 임상전 연구. SHR 고혈압 랫트에 수행된 최대혈압 검사에서 화합물 4a(IFC-1002-48S), 5a(IFC-1102-57S) 및 7a(PGP-11048SR1)의 효과

- [0327] 자연발생 고혈압 스킷렛트(SHR)를 Charles River Laboratories(USA)로부터 공급받았다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다. 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0328] 독립된 랫트군에 화합물 4a 또는 5a 또는 6a를 처음 4일간 5 mg/kg, 다음 4일간 10 mg/kg, 투여 기간 마지막까지 15 mg/kg을 매일 1회 경구 투여하였고, 또한, 같은 날에 비히클을 대조군에 투여하였다. 마찬가지로, 다른 랫트군에 300 mg/kg 용량의 메트포르민(MET)(혈당 강하에 사용되는 기준약물)을 1일부터 투여 마지막날까지 경구 투여하였다. 혈중콜레스테롤 수준은 콜레스테롤 옥시다제/퍼옥시다제 방법(BioSystems S.A, Barcelona, Spain)에 의해 약물 투여 후 12시간 경과한 때 3회 측정하였다. 혈액 샘플은 대퇴정맥에서 주사기로 채취하였다. 이 방법을 선택한 이유는 비침습적이기 때문이며, 이로 인해 실험 기간 내내 같은 랫트로부터 매일 측정하는 것이 가능하다.
- [0329] 본 발명에 따른 화합물 4a, 5a 및 7a(보다 낮은 정도로)는 다른 투여 시간 및 용량에서 SHR 랫트의 최대 혈압에 억제 효과를 나타낸다. 5-15 mg/kg에 의한 이 효과는 300 mg/kg의 메트포르민에 의한 효과보다 더 높다. 화합물 4a($p<0.001$), 5a($p<0.001$) 및 7a($p<0.05$)를 투여받는 랫트는 비히클 대조군에 비하여 통계상 유의적인 5 내지 7% 정도로 최대혈압을 강하하였다.
- [0330] 실시예 30: 실험동물 임상전 연구. SHR 고혈압 랫트에 수행된 혈중콜레스테롤량 검사에서 화합물 4a(IFC-1002-48S), 5a(IFC-1102-57S) 및 7a(PGP-11048SR1)의 효과
- [0331] 스킷 SHR을 Charles River Laboratories(USA)로부터 공급받았다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다. 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0332] 독립된 랫트군에 화합물 4a 또는 5a 또는 6a를 처음 4일간 5 mg/kg, 다음 4일간 10 mg/kg, 투여 기간 마지막까지 15 mg/kg을 매일 1회 경구 투여하였고, 또한, 같은 날에 비히클을 대조군에 투여하였다. 마찬가지로, 다른 랫트군에 300 mg/kg 용량의 메트포르민(MET)(혈당 강하에 사용되는 기준약물)을 1일부터 투여 마지막날까지 경구 투여하였다. 온기를 받고 차분하고 의식이 뚜렷한 랫트에 약물 투여 후 4시간 경과한 때 테일-커팅 방법에 의해 자동심박기(Nyprem system 645, Cibertec)로 혈압을 3회 측정하였다. 이 방법을 선택한 이유는 비침습적이기 때문이며, 이로 인해 실험 기간 내내 같은 랫트로부터 매일 측정하는 것이 가능하다.
- [0333] 본 발명에 따른 화합물 4a, 5a 및 7a(15 mg/kg)는 SHR 랫트에 투여 25일째에 혈중콜레스테롤 수준을 메트포르민(300 mg/kg)과 비슷하게 억제하는 것으로 나타났다(도 5). 그러나, 메트포르민은 훨씬 더 고농도(20배 정도)에서 유사한 효과를 나타냈다. 이 결과는 본 발명의 화합물이 과콜레스테롤혈증 또는 대사증후군 치료제의 후보물질을 가리킨다. 화합물 5a 및 7a는 혈중콜레스테롤 수준에 대한 효과가 더욱 탁월하였다(도 5).
- [0334] 실시예 31: 실험동물 임상전 연구. SHR 고혈압 랫트에 수행된 혈중트리글리세라이드량 검사에서 화합물 4a(IFC-1102-48S)의 효과
- [0335] 스킷 SHR을 Charles River Laboratories(USA)로부터 공급받았다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다. 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0336] 독립된 랫트군에 화합물 4a를 처음 4일간 5 mg/kg, 다음 4일간 10 mg/kg, 투여 기간 마지막까지 15 mg/kg을 매일 1회 경구 투여하였고, 또한, 같은 날에 비히클을 대조군에 투여하였다. 마찬가지로, 다른 랫트군에 300 mg/kg 용량의 메트포르민(MET)(혈당 강하에 사용되는 기준약물)을 1일부터 투여 마지막날까지 경구 투여하였다. 약물 투여 후 12시간 경과한 때 글리세롤 포스페이트 옥시다제/퍼옥시다제 방법(BioSystems S.A., Barcelona, Spain)에 의해 혈중트리글리세라이드 수준을 3회 측정하였다. 혈액 샘플은 대퇴정맥에서 주사기로 채취하였다. 이 방법을 선택한 이유는 비침습적이기 때문이며, 이로 인해 실험 기간 내내 같은 랫트로부터 매일 측정하는 것이 가능하다.
- [0337] 도 6에서 보는 바와 같이, 본 발명의 화합물 4a(5-15 mg/kg)는 SHR 랫트에 투여 25일째에 혈중트리글리세라이드 수준의 통계상 유의적인($p<0.05$) 억제를 나타낸다.
- [0338] 실시예 32: 실험동물 임상전 연구. SHR 고혈압 랫트에서 체중에 대한 화합물 5a(IFC-1102-57S)의 효과
- [0339] 스킷 SHR을 Charles River Laboratories(USA)로부터 공급받았다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다. 전과정은 동물실험윤리위원회에 제

출되었다.

- [0340] 독립된 랫트군에 화합물 5a를 처음 4일간 5 mg/kg, 다음 4일간 10 mg/kg, 투여 기간 마지막까지 15 mg/kg을 매일 1회 경구 투여하였고, 또한, 같은 날에 비히클을 대조군에 투여하였다. 마찬가지로, 다른 랫트군에 300 mg/kg 용량의 메트포르민(MET)(혈당 강하에 사용되는 기준약물)을 1일부터 투여 마지막날까지 경구 투여하였다. CHYO MK2000B 정밀계체실에서 랫트의 체중을 잴다.
- [0341] 화합물 5a는 비투여된 대조 랫트에 비하여 SHR 체중 감량에서 통계상 유의적인 효과를 나타냈다($p < 0.05$)
- [0342] 실시예 33: 실험동물 임상전 연구. SHR 고혈압 랫트에 수행된 혈당량에 대한 화합물 4a(IFC-1102-48S)의 효과
- [0343] 숫컷 SHR을 Charles River Laboratories(USA)로부터 공급받았다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 당 결정 12시간 전에 먹이 공급을 중단하였다. 실온은 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다. 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0344] 독립된 랫트군에 화합물 4a를 처음 4일간 5 mg/kg, 다음 4일간 10 mg/kg, 투여 기간 마지막까지 15 mg/kg을 매일 1회 경구 투여하였고, 또한, 같은 날에 비히클을 대조군에 투여하였다. 마찬가지로, 다른 랫트군에 300 mg/kg 용량의 메트포르민을 1일부터 투여 마지막날까지 경구 투여하였다. 약물 투여 후 12시 경과했을 때 GLUCOCARD TM G 미터(GT-1810)를 이용하여 혈당 수준을 3회 측정하였다. 이 결과를 동일한 용량의 메트포르민에 의한 효과와 비교하였다. 혈액 샘플은 대퇴정맥에서 주사기로 채취하였다. 이 방법을 선택한 이유는 비침습적이기 때문이며, 이로 인해 실험 기간 내내 같은 랫트로부터 매일 측정하는 것이 가능하다.
- [0345] 화합물 4a는 5 내지 15 mg/kg의 용량 범위에서 4 내지 15일의 투여 기간 이후에 비히클 대조군에 비하여 5 내지 7%의 통계상 유의적인($p < 0.01$) 혈당 강하를 나타냈다. 메트포르민(23일 동안 300 mg/kg)은 혈당 강하 수준에 대한 효과를 약간 나타냈지만 용량이 피검 화합물의 용량에 비하여 훨씬 더 높았다. 비록 SHR이 혈당증 연구에 최상의 모델은 아니지만, 상기 수득된 결과는 다른 당뇨병 동물 모델에서 이전에 얻은 결과와 비슷하였고, 본 발명의 피검 화합물이 혈당 수준의 조절에 양성 효과를 나타냄을 입증한다.
- [0346] 실시예 34: 드로소필라 멜라노가스터(Oregon-R 스트레인) 모델에 대한 화합물 4a(IFC-1102-48S), 5a(IFC-1102-57S) 및 7a(PGP-11048SR1)의 독성 연구
- [0347] 본 연구의 목적은 드로소필라 멜라노가스터(Oregon-R) 초파리의 유충에서 성체로의 생존력 및 발생 시간에 대한 화합물 5a, 6a 및 7a의 잠재적 독성 효과를 검사하고 비교하는데 있다. 이들 결과는 동물, 바람직하게는 포유동물을 이용한 전임상 연구 동안에 발생할 수 있는 유해한 독성 효과 가능성을 예상하는데 일정 역할을 한다. 추가로, 제공된 데이터는 상당히 정량적이다.
- [0348] 연구 과정은 유럽연합 및 Institutional Committee for Animal Research of the University of the Balearic Islands(Spain)의 동물보호 가이드라인에 의해 점검되고 승인되었다.
- [0349] 드로소필라 멜라노가스터(Oregon-R) 초파리는 University of the Balearic Islands(Spain)으로 부터 제공받았다. 처리 기간 동안 성충은 먹이를 자유롭게 공급받았다. 성충은 적당한 용량의 피검 화합물이 보충된 표준 먹이에서 자랐다. 표준 먹이에 용해된 각 피검 화합물의 용량은 1, 10, 100, 1000 및 2000 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.
- [0350] 드로소필라 멜라노가스터(Oregon-R) 초파리는 25°C 및 65% 습도하에 주야 주기로, 효모 배지(물, 한천, 염, 당 및 불활성 효모) 30 ml를 함유하고 이 표면에 살진균제(메틸-4-하이드록시벤조에이트), 항균제(프로피온산) 및 활성 효모 분말이 보충된 150 ml 병에 연속적으로 이전하여 보존하였다. 일련의 이전 시스템으로부터 새로운 먹이가 함유된 병으로 초파리 성체를 24시간 동안 이전해 두었다. 5일령 성체는 한천, 물, 아세트산 및 에틸 알코올의 혼합물을 함유하고 그 위에 한 방울의 활성 효모가 적하된 채란 도구(충유리)상에 올려놓았다. 매 2시간마다 충유리를 교체하였다. 이러한 방식 충유리의 난은 최대 차이가 2시간인 비슷한 나이를 갖는다. 충유리는 페트리디쉬안에 넣고 성충이 부화할 때까지 적어도 22시간 동안 25°C 로 유지하였다. 입체현미경으로 관찰하면서 란셋으로 50마리 성충을 뽑아 5 ml 먹이가 든 10x2 바이알에 접종하였다. 바이알에 4a, 5a 및 7a를 1, 10 및 100 $\mu\text{g/ml}$ 로 보충하였다. 양성 대조군으로서 350 $\mu\text{g/ml}$ 의 초산제이구리(독성)를 사용하였다.
- [0351] 배양물이 고갈될 때까지 각 바이알에서 출현한 성체 초파리를 매일 계수하였다. 연구된 매개변수는 성충에서 성체로의 생존력(V) 및 발생 시간이었다.
- [0352] 생존력은 $V = NA/NL$ (여기서, NL은 접종된 성충수(본 실시예의 경우 25마리)이고 NA는 NL 성충으로부터 출현된 성체수이다)으로 표시된다. 발생 시간은 공식 $DT = \sum Nidi / \sum Ni$ (여기서, Ni 는 성충을 배지에 넣은 후의 경과일(di)에

출현한 초과리수이다)에 의해 계산된 일수이다.

[0353] 데이터는 3중 바이알을 이용한 독립적인 3회 실험에서 초과리수의 평균±표준편차로서 표시된다.

[0354] 대조 성충의 V 및 DT는 각각 약 85% 및 12일이었다. 이 결과에 따르면, 성충에서 성체로의 생존력 및 발생 시간이 화합물 4a, 5a 및 7의 시험 농도에서 영향을 받지 않은 것으로 나타났다(표 6, 7 및 8). 이들 결과는 비록 화합물 5a 및 7a의 안전성 프로필이 2000 µg/mL의 용량에 이를 수 있으나 시험 용량에서 화합물 4a, 5a 및 7a의 잠재적 안전성 프로필을 가리킨다.

표 6

[0355]

화합물 4a (µg/ml)	성충에서 성체로의 생존력(성체초과리출현률)	성충에서 성체로의 발생일수
0	85.46±2.5	11.90±0.2
1	86.19±2.2	10.96±0.2
10	79.96±3.9	10.37±0.6
100	85.91±1.9	10.70±0.1
초산제이구리 (350 µg/ml)	0	해당없음

[0356] 표 6: 드로소필라 멜라노가스터의 성충에서 성체로의 생존력 및 발생 시간에 대한 화합물 4a(IFC-1102-48S)의 효과

표 7

[0357]

화합물 5a (µg/ml)	성충에서 성체로의 생존력(성체초과리출현률)	성충에서 성체로의 발생일수
0	85.46±2.2	11.90±0.2
1	86.91±6.2	12.96±0.6
10	93.48±3.0	12.12±0.2
100	80.74±4.6	11.81±0.5
초산제이구리 (350 µg/ml)	0	해당없음

[0358] 표 7: 드로소필라 멜라노가스터의 성충에서 성체로의 생존력 및 발생 시간에 대한 화합물 5a(IFC-1102-57S)의 효과

표 8

[0359]

화합물 7a (µg/ml)	성충에서 성체로의 생존력(성체초과리출현률)	성충에서 성체로의 발생일수
0	85.46±2.5	11.90±0.2
1	92.23±3.0	11.03±0.2
10	92.32±2.6	10.51±1.6
100	99.51±4.9	11.52±0.4
초산제이구리 (350 µg/ml)	0	해당없음

[0360] 표 8: 드로소필라 멜라노가스터의 성충에서 성체로의 생존력 및 발생 시간에 대한 화합물 7a(PGP-11048SR1)의 효과

[0361] 실시예 35: 마우스 모델에 대한 화합물 4a(IFC-1102-48S), 5a(IFC-1102-57S) 및 7a(PGP-11048SR1)의 독성 연구

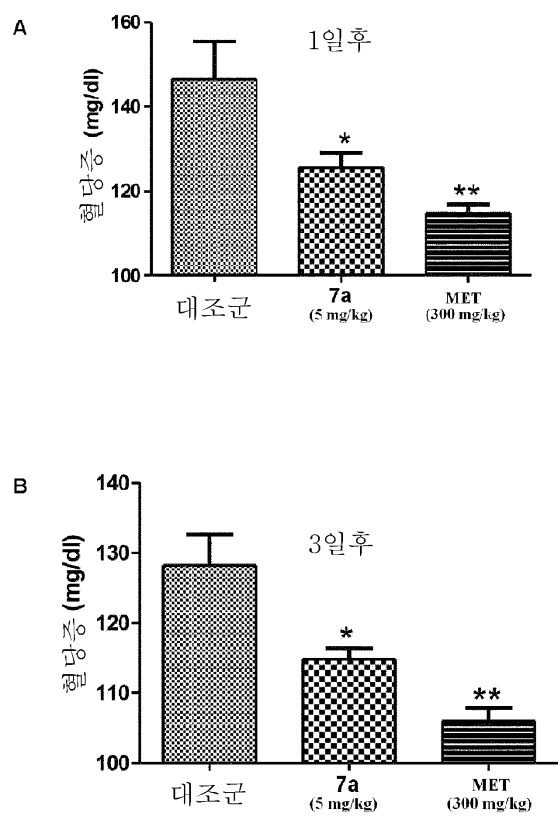
[0362] 본 실험은 암컷 Swiss 마우스(20-30 g)를 사용하여 수행했고 이들 마우스는 12시간 명암 주기, 습도 60 내지 80% 및 온도 22±1℃하에 수용되었다. 먹이와 물은 마우스가 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

[0363] 14일간 급성 독성 징후를 관찰하기 위해 1회 용량의 4a, 5a 및 7a를 암컷 마우스(n=6)에 경구 투여하였다(2000 mg/kg). 투여 후 처음 1시간 동안 동물을 관찰하고, 이어서 6시간까지 매 시간 마다, 이후 14일간 매일 관찰하였다. 관찰은 독성에 따른 행동 및 징후를 포함하였고 경제협력개발기구(OECD, 2008)의 가이드라인에 따라 실시하였다.

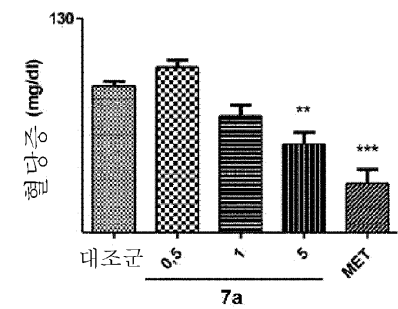
- [0364] 모든 화합물은 멸균 염수에 용해시키고 위관영양법에 의해 마우스에 체중을 기준으로(예, 20 g인 경우 20 μ l) 투여하였다.
- [0365] 데이터는 다수 실험의 평균±표준편차로서 나타냈다. 통계적 유의성은 일원배치분산분석(one-way ANOVA) 및 Newman-Keuls 검정으로 결정하였다. 통계상 유의값은 $p < 0.05$ 이다. 윈도우용 GraphPad Prism 버전 5.00(GraphPad Software, San Diego, San Diego, CA, USA)을 사용하여 그래프를 작성하고 통계 분석하였다.
- [0366] 마우스에 화합물 4a, 5a 또는 7a의 경구 투여(2000 mg/kg)는 14일간의 관찰 후 치사 또는 어떠한 행동 이상도 유발하지 않았다.
- [0367] 실시예 36: 정상혈당 랫트에 수행된 경구 당부하 검사에서 화합물 23b 또는 21a의 효과
- [0368] Mato Grosso do Sul's Federal University's Biethrium에서 제공받은 스킷 위스타 랫트를 사용하였다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 유지하였고 명암주기는 12시간이었다.
- [0369] 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0370] 당부하시험은 Al-Awaki 등(6)에 의해 기술된 바와 같이 실시하였다. 랫트를 무작위로 4마리씩 6개 군으로 나누었다(염수 용액만 투여받은 대조군, 화합물 23b 군(10 mg/kg), 화합물 21a 군(10 mg/kg) 및 메트포르민 300 mg/kg 군). 각 군은 5일간 매일 경구 투여되었다.
- [0371] 1일, 3일 및 5일에 다른 랫트 군은 시험전에 물만 먹고 밤새(적어도 12시간) 굶었다. Al-Awadi 등(6)에 따라 당 용액을 투여하여(체중 kg당 2 g) 경구당부하검사를 실시하였다. -30분(경구 투여 직전), 0시간(당부하전) 및 당 부하후 60분에 꼬리 정맥으로부터 채혈하고 혈당증을 결정하였다. 시제품 키트(Accuchadper forma(Roche))를 사용하여 제조사의 지침에 따라 글루코즈 옥시다제 방법(7)에 의해 혈당 농도를 측정하였다.
- [0372] 일일 1회용량으로 10 mg/kg 용량의 화합물 23b 또는 21a를 랫트에 투여하고 3일째에 화합물 23b 및 21a에 의해 유도된 유의적인 혈당강하가 나타났다(도 7). 마찬가지로, 메트포르민의 경구 투여도 혈당강하를 유도하였으나 용량이 30배 더 높았다(도 11). 5일째에, 단지 화합물 23b 및 메트포르민(30배 고용량에서)만이 대조군에 비하여 당 수준을 강하시켰다.
- [0373] 실시예 37: 정상혈당 랫트에 수행된 경구 당부하 검사에서 화합물 21b, 21e, 23e, 23a, 23d 또는 26b의 효과
- [0374] Mato Grosso do Sul's Federal University's Biethrium에서 제공받은 스킷 위스타 랫트를 사용하였다. 실험을 실시하기까지 랫트에게 먹이와 물은 자유롭게 공급하였다. 실온은 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 로, 습도는 60-80%로 유지하였고 명암 주기는 12시간이었다. 전과정은 동물실험윤리위원회에 제출되었다.
- [0375] 당부하검사를 Al-Awaki 등(6)에 의해 기술된 바와 같이 실시하였다.
- [0376] 화합물 21b, 23a 및 23d를 20 μ l의 에탄올에 희석시키고 이어서 980 μ l의 염수에 희석시켰다. 화합물 21e, 23e 및 26b를 멸균 염수중에 용해시키고 위관영양법에 의해 마우스에 체중을 기준으로(예, 200 g인 경우 200 μ l) 투여하였다.
- [0377] 58마리의 랫트를 무작위로 7개 군으로 나누었다(비히클 용액만 투여받은 대조군(n=8), 화합물 21b 군(n=5)(10 mg/kg), 화합물 23e 군(n=5)(10 mg/kg), 화합물 23a(n=5)(10 mg/kg), 화합물 23d 군(n=5)(10 mg/kg), 화합물 26b(n=5)(10 mg/kg) 및 메트포르민(n=6) 300 mg/kg 군). 각 군은 5일간 매일 경구 투여되었다.
- [0378] 1일, 3일 및 5일에 다른 랫트 군은 시험전에 물만 먹고 밤새(적어도 12시간) 굶었다. Al-Awadi 등(6)에 따라 당 용액을 투여하여(체중 kg당 2 g) 경구당부하검사를 실시하였다. -30분(경구 투여 직전), 0시간(당부하전) 및 당 부하후 60분에 꼬리 정맥으로부터 채혈하고 혈당증을 결정하였다. 시제품 키트(Accuchadper forma(Roche))를 사용하여 제조사의 지침에 따라 글루코즈 옥시다제 방법(7)에 의해 혈당 농도를 측정하였다.
- [0379] 일일 1회용량으로 10 mg/kg 용량의 화합물 21b, 21e, 23e, 23d 또는 26b를 랫트에 투여하였다. 첫날 화합물 21e, 3e 및 23a에 의해 유도된 유의적인 혈당강하가 나타났으나 용량이 30배로 높았다. 3일째에 화합물 21e 및 23e 및 양성 대조 메트포르민에 의해 유도된 유의적인 혈당강하가 나타났다. 5일째에, 화합물 21b, 21e, 23e, 23d 또는 26b 및 메트포르민(30배의 고용량에서)이 대조군에 비하여 당 수준을 강하시켰다(도 8).

도면

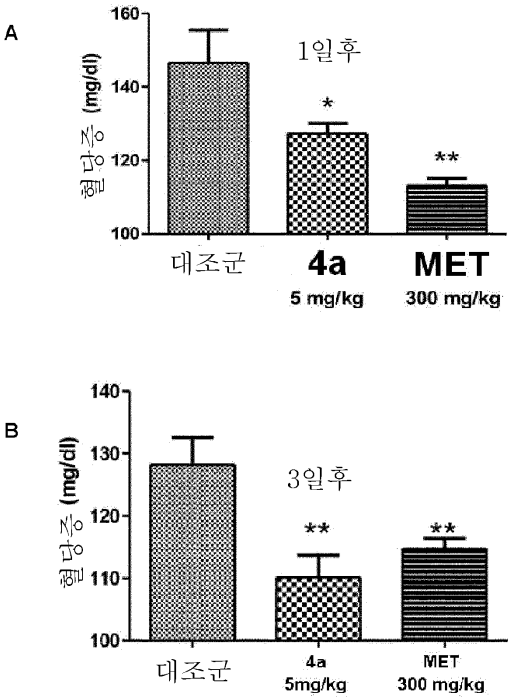
도면1



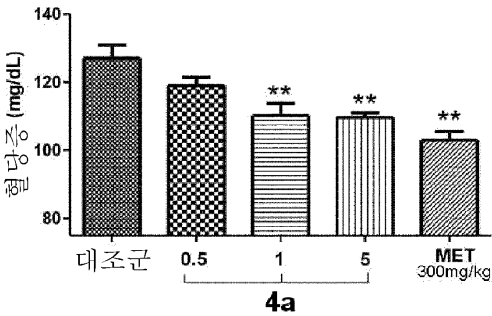
도면2



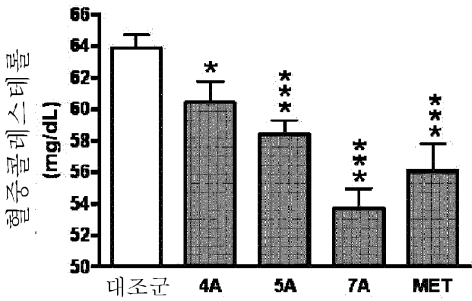
도면3



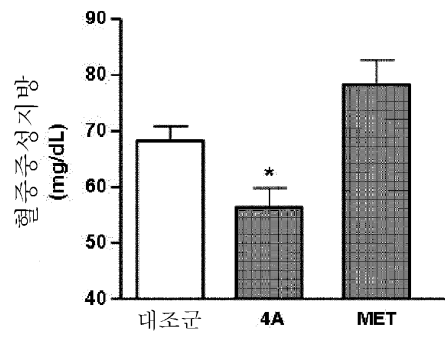
도면4



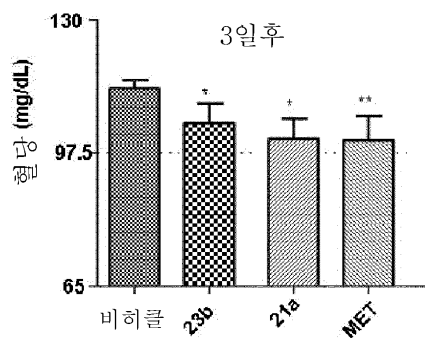
도면5



도면6



도면7



도면8

