



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0079163  
(43) 공개일자 2023년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 285/08 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
C07F 9/6539 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 285/08 (2013.01)  
A61K 31/433 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7014527  
(22) 출원일자(국제) 2021년09월30일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2023년04월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/052535  
(87) 국제공개번호 WO 2022/069894  
국제공개일자 2022년04월07일  
(30) 우선권주장  
2015585.9 2020년10월01일 영국(GB)

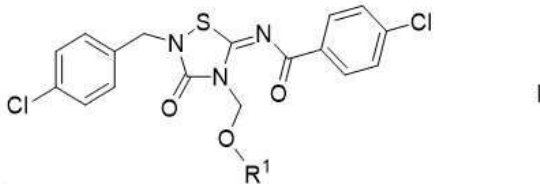
(71) 출원인  
베타게논 바이오 에이비  
스웨덴 903 26 우메아 베스트라 스트란드가탄 9비  
(72) 발명자  
에들룬드 토마스  
스웨덴 90326 우메오 쿡스가탄 46브  
웨스트만 제이콥  
스웨덴 744 97 예르라사 존선드 블럼스버그 109  
(74) 대리인  
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 17 항

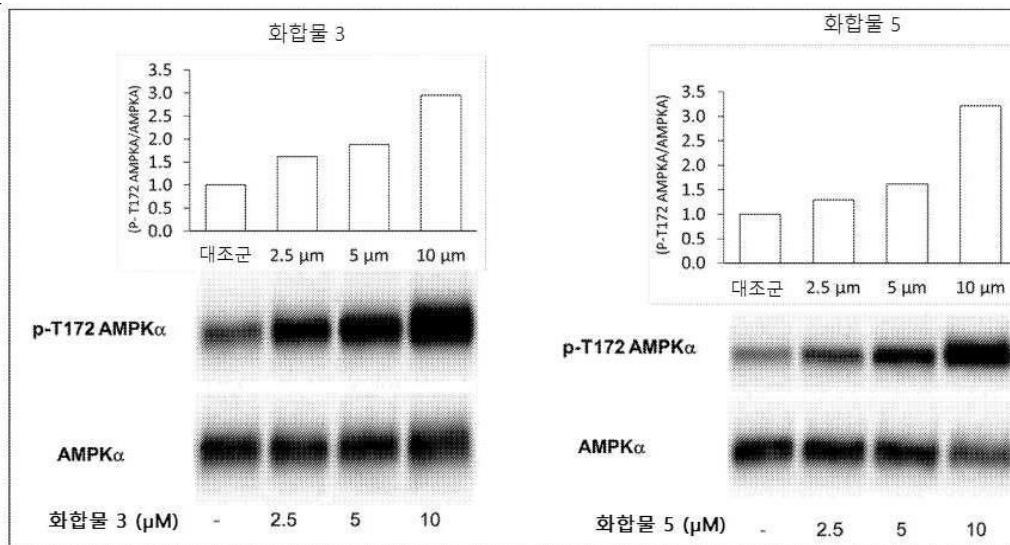
(54) 발명의 명칭 티아디아아졸론 유도체와 당뇨병 및 관련 장애를 치료하기 위한 AMPK 작용제로서 그 용도

(57) 요약

본 발명은 R<sup>1</sup>이 본원에 정의된 바와 같이 정의되는 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것으로, 이러한 화합물은 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데, 특히 프로드럭으로서 유용하다.



대표도



(52) CPC특허분류

*A61P 3/04* (2018.01)

*A61P 9/00* (2018.01)

*C07F 9/65397* (2013.01)

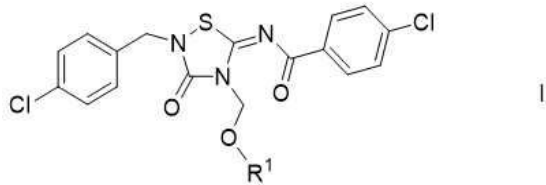
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

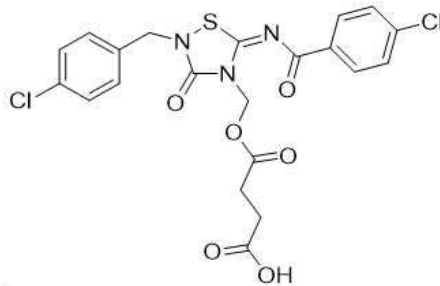
식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



상기 식에서, R¹은 -C(O)-C₂H₄-CO₂H 및 -PO₃H₂로 이루어진 군으로부터 선택됨.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

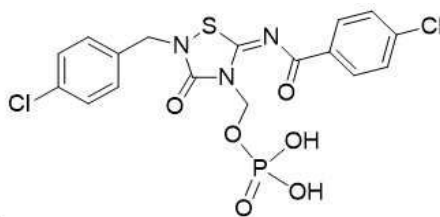


식 I의 화합물이  
인, 화합물.

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물

#### 청구항 3

제1항에 있어서,



식 I의 화합물이  
물인, 화합물.

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적으로 허용가능한 염이 식 I의 화합물의 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 4급 암모늄 염인, 화합물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 약제학적으로 허용가능한 염이 식 I의 화합물의 소듐 염 또는 포타슘 염인, 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 제형.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

상기 약제학적으로 허용가능한 부형제가 염기성 부형제인, 약학적 제형.

#### 청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 약제학적으로 허용가능한 부형제가 마그네슘 옥사이드, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 및 칼슘 카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 제형.

#### 청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형이 장 코팅을 추가로 포함하는, 약학적 제형.

#### 청구항 10

의학에 이용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형.

#### 청구항 11

AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데 이용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형.

#### 청구항 12

AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형의 용도.

#### 청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약학적 제형을 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하는, AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는 방법.

#### 청구항 14

제11항, 제12항 또는 제13항에 있어서,

상기 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태가 심혈관 질환 (예, 심부전), 당뇨병성 신장 질환, 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 비-알코올성 지방 간 질환, 비-알코올성 지방간염, 통증, 오피오이드 중독, 비만, 암, 염증 (만성 염증성 질환 포함), 자가면역 질환, 골다공증 및 장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 용도 또는 방법.

#### 청구항 15

제11항, 제12항 또는 제13항에 있어서,

상기 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태가 비만 및 심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는

고인슐린혈증과 관련한 병태인, 화합물, 용도 또는 방법.

#### 청구항 16

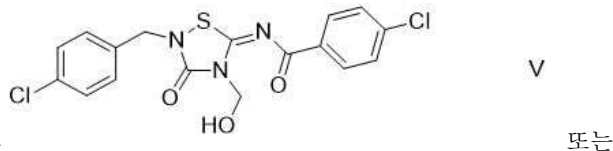
제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 경구, 피하 또는 근육내 투여되는, 화합물, 용도 또는 방법.

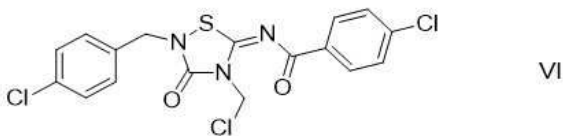
#### 청구항 17

하기 반응을 포함하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법:

(i) 식 V의 화합물과 적절한 산 또는 무수 산의 반응:



(ii) 식 VI의 화합물과 적절한 산 또는 적절한 산 염의 반응:



### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 새로운 화합물 및 의학에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 AMP-활성화된 단백질 키나제의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데 유용한 화합물에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] AMP-활성화된 단백질 키나제 (AMPK)는 세포 에너지 상태를 낮추는 (예, 글루코스 고갈) 호르몬, 사이토카인, 운동 및 스트레스에 의해 활성화되는 단백질 서브유닛 3종으로 구성된 단백질 키나제 효소이다. AMPK의 활성화는 아데노신 5'-트리포스페이트 (ATP)(예를 들어, 지방산 산화)를 생성하는 과정을 강화하고, ATP를 소모하는 지방산 합성, 글리세로지질 합성 및 단백질 합성과 같은 과정을 억제하지만, 생존에 꼭 필요한 것은 아니다. 반면, 세포에 지속적으로 과잉의 글루코스가 제공되면, AMPK 활성이 감소되고, 지방산 합성, 글리세로지질 합성 및 단백질 합성이 강화된다. 따라서, AMPK는 세포 에너지 항상성에 중요한 역할을 담당하는 단백질 키나제 효소이다. 즉, AMPK의 활성화는 글루코스 저하 효과와 커플링되어 있으며, 콜레스테롤 합성, 지질 생성, 트리글리세라이드 합성의 저해 및 고인슐린 혈증 감소 등의 여러가지 다른 생물학적 효과들을 촉발한다.

[0003] 전술한 바와 같이, AMPK는 대사 증후군, 특히 2형 당뇨병을 치료하는데 바람직한 표적이다. 또한, AMPK는 다수의 여러 질환에서 중대한 여러 경로에 참여한다 (예, AMPK는 CNS 장애, 섬유증, 골다공증, 심부전 및 성 기능 장애에 중요한 다수의 경로에도 관여함).

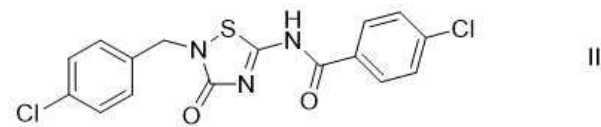
[0004] 또한, AMPK는 암에서 중요한 여러 경로에 참여한다. 몇몇 종양 억제인자들이 AMPK 경로의 일부이다. AMPK는 포유류 TOR (mTOR) 및 EF2 경로의 음성 조절자로서 작용하며, 그래서 세포 성장과 증식의 핵심 조절자이다. 따라서, 이러한 조절 장애는 암 (또한 당뇨병)과 같은 질환과 관련 있을 수 있다. 즉, AMPK는 항암제로서 유용할 수 있다.

[0005] AMPK 활성화제 약물 (예, 메트포르민 및 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드 (즉, 하기 식 II의 화합물))이 통증을 치료하는데 효과적인 것으로 입증되어 있다. Das와 동료들은, 요추 간판 천자 후 AMPK 활성화제 약물을 이용한 마우스의 부상 후 치료가 기계적 과민성을 낮춘다는 것을, 발표하였다 (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839). 마찬가지로, Das

및 동료들은 마우스 수술 후 통증 모델에서 AMPK 활성화제 약물을 이용한 조기 치료가 기계적 과민성을 낮춘다고 발표하였다 (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651). 또한, 이들 약물은 후근 신경절에서 AMPK 경로를 정상화한다. 즉, AMPK 활성화제는 통증, 특히 수술 후 통증을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0006] 또한, 간 지방증이 AMPK에 의해 조절될 수 있는 것으로 입증되어 있다 (Zhao *et al.* J. Biol. Chem. 2020 295: 12279-12289). AMPK의 활성화는 간에서 지방산 산화 ( $\beta$ -산화)를 촉진하면서 드 노보 지질 생성을 저해한다. AMPK 활성화는 또한 지방세포 조직으로부터 유리 지방산의 해리를 감소시키고 간 지방증을 방지한다. 간에서 AMPK의 약리학적 활성화는 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD)의 여러 측면들에 유익한 효과를 촉진하는 것으로 발표되어 있다. 예를 들어, AMPK의 활성화는 무라인 및 유인원 동물 모델에서 비-알코올성 지방간염 (NASH)을 개선하는 것으로 밝혀졌다. AMPK 활성화는 NAFLD 및 NASH를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0007] AMPK 활성화제의 일 예는 WO 2011/004162에서 최초로 개시된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드 (즉, 식 II의 화합물)이다.



[0008]

[0009] 식 II의 화합물은 AMPK 작용제 (즉, AMPK 활성화제)로서 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데 유용하다. 이러한 화합물은 심혈관 질환 (예, 심부전), 당뇨병성 신장 질환, 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 비-알코올성 지방 간 질환, 비-알코올성 지방간염, 통증, 오피오이드 중독, 비만, 암, 염증 (만성 염증성 질환 등), 자가면역 질환, 골다공증 및 장 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

## 발명의 내용

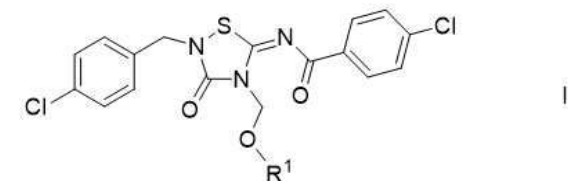
### 해결하려는 과제

[0010] 다수의 AMPK 활성화제들이 알려져 있지만, AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하기 위한 새로운 화합물에 대해 개발이 여전히 요구되고 있다. 본 발명자들은 생체내 대사되어 공지된 AMPK 활성화제를 형성하는, AMPK 활성화제의 생체이용성이 놀랍게도 강화된 새로운 화합물을 발견하게 되었다.

[0011] 본 명세서에서 명백한 기준에 발표된 문헌의 목록이나 언급은 반드시 그 문헌이 최신 기술의 일부이거나 또는 공통적인 일반 지식임을 인정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 제1 측면에서, 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.



[0013]

[0014] 상기 식에서,  $R^1$ 은  $-C(O)-C_2H_4-CO_2H$  및  $-PO_3H_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0015] 이러한 화합물은 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물을 비롯하여 본원에서 "본 발명의 화합물"로 언급될 수 있다.

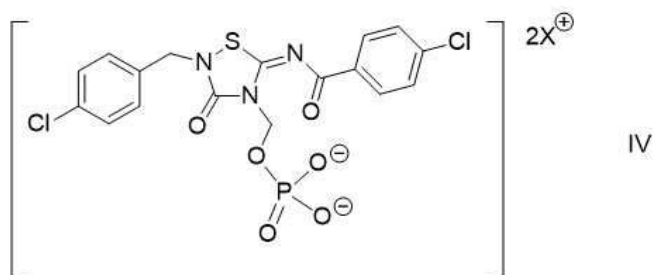
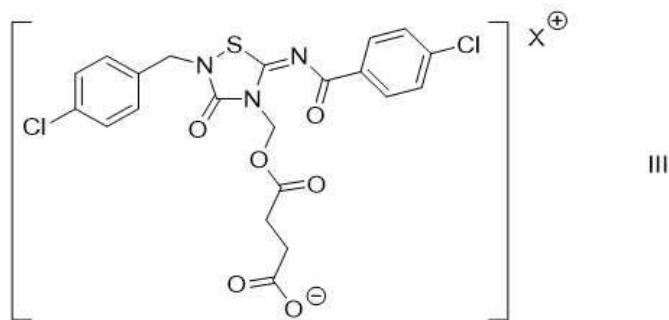
[0016] 본 발명의 화합물은 생체내 대사되어, AMPK 활성화제인 것으로 알려진 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일] 벤즈아미드 (본원에서 식 II의 화합물로 언급됨)를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련하여, 본 발명의 화합물은 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 프로드럭으로 간주할 수 있다.

[0017] 약제학적으로 허용가능한 염은 염기 염을 포함한다. 이러한 염은 통상적인 방식에 의해, 예를 들어 본 발명의

화합물의 유리 산 또는 포스페이트 형태를 1 당량 이상의 적절한 염기와 선택적으로 용매 중에 또는 염 불용성 매질 중에 반응시킨 후, 이러한 용매 또는 매질을 표준 기법 (예, 진공, 냉동-건조 또는 여과에 의해)으로 제거함으로써, 수득할 수 있다. 또한, 염은 본 발명의 화합물의 염 형태의 반대-이온을 다른 반대 이온으로, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 이용해, 교환함으로써와 같이, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 제조할 수 있다.

- [0018] 잠재적인 유용성을 가진 약제학적으로 허용가능한 염은 Berge *et al.* J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)에 언급된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 염은 본 발명의 화합물에 대한 최종 단리 및/또는 정제 중에 인 시추로 제조할 수 있거나, 또는 유리 산 관능기를 적절한 무기 또는 유기 염기와 반응시켜 별도로 제조할 수 있다. 이러한 염에 적합한 반대 이온으로는, 비-제한적으로, 소듐, 포타슘 및 칼슘과 같은 금속, 트리에틸암모늄과 같은 아민 및 라이신 등이 있다. 언급될 수 있는 구체적인 약제학적으로 허용가능한 부가 염은 식 I의 화합물의 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다.
- [0019] "알칼리 금속"은 주기율표 I족에서 수소와 더불어 발견되는 금속으로, 특히 리튬, 소듐, 포타슘, 루비듐 및 세슘이다. 즉, "알칼리 금속 염"은 하나 이상의 알칼리 금속 양이온과 하나 이상의 결합된 음이온의 조합으로 이루어진 화학적 화합물로서 이해될 것이다.
- [0020] "알칼리 토금속"은 주기율표 II족에서 발견되는 금속으로, 특히 마그네슘, 칼슘, 스트론튬 및 바륨이다. 즉, "알칼리 토금속 염"은 하나 이상의 알칼리 토금속 양이온과 하나 이상의 결합된 음이온의 조합으로 이루어진 화학적 화합물로서 이해될 것이다.
- [0021] "4급 암모늄" 양이온은 구조식  $[NR_4]^+$ 의 양으로 하전된 이온으로서, 각각의 R은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 기, C<sub>2-6</sub> 알케닐 기, C<sub>2-6</sub> 알키닐 기 또는 아릴 기일 수 있다. 대안적으로, "4급 암모늄" 양이온은 양으로 하전된 측쇄를 가진 아미노산 (예, 라이신, 히스티딘 또는 아르기닌) 등의 아미노산의 양이온성 형태 (특히, 양성자화된 형태)이다. 즉, "4급 암모늄 염"은 하나 이상의 4급 암모늄 양이온과 하나 이상의 결합된 음이온의 조합으로 이루어진 화학적 화합물로서 이해될 것이다.
- [0022] 달리 언급되지 않은 한, 본원에서 정의되는 알킬 기는 직쇄일 수 있거나, 또는 탄소 원자가 충분한 수 (즉, 필요에 따라 최소 2개 또는 3개)로 존재할 경우에는 분지쇄, 및/또는 고리형 (사이클로알킬 기를 형성함)일 수 있다. 탄소 원자의 수가 충분할 경우 (즉, 최소 4개), 이러한 기 역시 부분 사이클릭일 수 있다 (부분 사이클로알킬 기를 형성함). 예를 들어, 언급될 수 있는 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 마찬가지로, 언급될 수 있는 부분 사이클릭 알킬 기 (이는 "부분 사이클로알킬" 기로도 언급될 수 있음)는 사이클로프로필메틸을 포함한다.
- [0023] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 정의된 알케닐 기는 직쇄일 수 있거나, 또는 탄소 원자가 충분한 수 (즉, 최소 3개)로 존재할 경우에는 분지쇄일 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해, 언급될 수 있는 구체적인 알케닐 기는 직쇄 (즉, 분지형이 아님) 알케닐 기를 포함한다.
- [0024] 달리 언급되지 않은 한, 본원에 정의되는 알키닐 기는 직쇄일 수 있거나, 또는 탄소 원자가 충분한 수 (즉, 최소 4개)로 존재할 경우에는 분지쇄일 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해, 언급될 수 있는 구체적인 알키닐 기는 직쇄 (즉, 분지형이 아님) 알키닐 기를 포함한다.
- [0025] 의심의 여지를 없애기 위해, 달리 언급되지 않은 한, 본원에서 "알킬", "알케닐" 및/또는 "알키닐"로서 언급되는 기는 이러한 기에 존재하는 결합에 대한 최대 불포화 수준을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 탄소-탄소 이중 결합, 동일한 기에서 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 이러한 기는 "알키닐"로서 언급될 것이다.
- [0026] 본원에 사용될 수 있는 바와 같이, 용어 아릴은 방향족 기를 지칭할 수 있다. 이러한 기는 단환식 또는 이환식일 수 있으며, 이환식일 경우 완전 방향족 또는 부분 방향족이다. 언급될 수 있는 아릴 기는 C<sub>6-10</sub> 아릴 기, 특히 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 인다닐 등 (예, 페닐 및 나프틸)을 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위해, 아릴 기에서 치환기의 부착 지점은 고리 시스템에서 임의의 적절한 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다.
- [0027] 이에, 식 I의 화합물의 "알칼리 금속 염", "알칼리 토금속 염" 또는 "4급 암모늄 염"은 하나 이상의 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 4급 암모늄의 양이온 (예, 리튬, 마그네슘, 칼슘, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 특히 소듐 및 포타슘)과 식 I의 화합물의 하나 이상의 음이온을 포함하는 화합물을 지칭한다.

[0028] 구체적으로, 언급될 수 있는 식 I의 화합물의 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 및 4급 암모늄 염은, 이온의 전하 측면에서 적절한 화학량론적 조정이 적용된, 식 III의 화합물 및 식 IV의 화합물을 포함한다.



[0031] 상기 식에서,  $X^+$ 는 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 4급 암모늄 (예, 리튬, 마그네슘, 칼슘, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 특히, 소듐 및 포타슘)의 양이온이다.

[0032] 당해 기술 분야의 당업자는, 식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 (예, 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 4급 암모늄 염)이 적절한 용매 (예, 물)에 용해시 음이온성 성분과 양이온성 성분으로 해리될 수 있음을 이해할 것이다.

[0033] 식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 기법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 적절한 알칼리 금속 하이드록사이드 또는 대안적인 알칼리 금속 염기 화합물과 반응될 수 있다. 염 교체 기법을 이용해 하나의 염을 다른 염으로 변환할 수 있다.

[0034] 구체적인 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 식 I의 화합물의 소듐 염 또는 포타슘 염이다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용가능한 염은 소듐 염이다.

[0035] 본원에 개시된 화합물은 비-용매화물로서뿐 아니라 물 및 에탄올과 같이 약제학적으로 허용가능한 용매와 형성된 용매화물로도 존재할 수 있으며, 이는 본 발명이 본 발명의 화합물의 용매화물 및 비-용매화물 형태를 망라하는 것으로 의도된다.

[0036] 용어 "용매화물"은 용질과 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론적 복합체를 지칭한다. 본 발명의 목적에서 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매에 대한 예로는, 비-제한적으로, 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 물이 용매 분자인 경우의 용매화물은 전형적으로 수화물로서 언급된다. 수화물은 물을 화학량론적 함량으로 함유한 조성물뿐 아니라 물을 가변적인 함량으로 함유한 조성물을 망라한다.

[0037] 식 I의 화합물은 이중 결합을 가지고 있으며, 따라서 각각의 개별 이중 결합에 대해 *E* (entgegen) 및 *Z* (zusammen) 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 이성질체들 모두, 그리고 이들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0038] 식 I의 화합물은 위치이성질체로서 존재할 수 있으며, 또한 호변이성질화 현상을 나타낼 수 있다. 모든 호변이성질체 형태 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0039] 또한, 본 발명은 본원에 언급된 것과 동일하지만 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 (또는 자연에서 발견되는 가장 풍부한) 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 치환된, 식 I의 동위원소-표지된 화합물을 망라한다. 본원에 명시된 임의의 특정한 원자 또는 원소에 대한 모든 동위원소는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주된다. 여기서, 식 I의 화합물은 또한 중수소화된 화합물, 즉, 하나 이상의

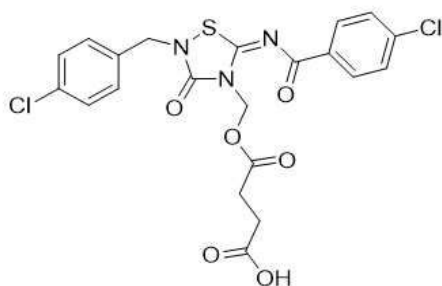
수소가 수소 동위원소인 중수소로 치환된 식 I의 화합물을 포함한다.

[0040] 본 명세서 전체에서, 구조는 화학 명칭과 함께 또는 화학 명칭 없이 제시될 수 있다. 명칭에 대해 어떠한 의문이 있을 경우, 구조를 따른다. 화합물에 대해 호변이성질체 (예, 대안적인 공명 형태)로서 존재 가능한 경우, 표시된 구조는 가능한 호변이성질체 형태들 중 어느 하나를 나타내지만, 관찰되는 실제 호변이성질체 형태(들)는 용매, 온도 또는 pH와 같은 환경 인자에 따라 달라질 수 있다. 모든 호변이성질체 (및 공명) 형태 및 이들의 혼합이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0041] 달리 지시되지 않은 한, 본 발명에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의해 이해되는 의미와 공통적인 의미를 가질 것이다.

[0042] 의심의 여지를 없애기 위해, 당업자는 본원에서 본 발명의 특정 측면 (예, 본 발명의 제1 측면)에 대한 언급이 모든 구현예들과 이의 특정한 특징에 대한 언급을 망라하는 것으로 이해할 것이며, 이러한 구현예들과 특정한 특징은 조합되어 본 발명의 추가적인 구현예 및 특징을 구성할 수도 있다.

[0043] 구체적인 구현예에서, 식 I의 화합물은 화합물 3 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

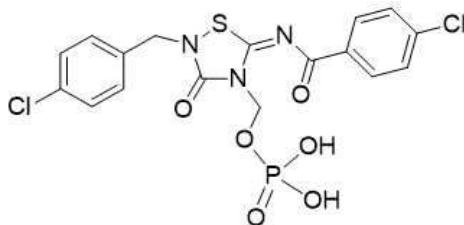


화합물 3

[0044]

[0045] 화합물 3는 4-((5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸리딘-4-일)메톡시)-4-옥소부탄산으로서 알려져 있다. 추가적인 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화합물 3의 소듐염이다.

[0046] 다른 구현예에서, 식 I의 화합물은 화합물 5A 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

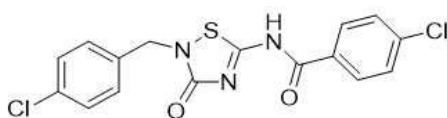


화합물 5A

[0047]

[0048] 화합물 5A는 {(5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸리딘-4-일} 메틸 인산으로서 알려져 있다. 추가적인 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화합물 5A의 소듐 염, 특히 다이소듐 {(5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸리딘-4-일}메틸 포스페이트 (본원에서 "화합물 5"로 언급됨)이다.

[0049] 본 발명의 화합물은 생체내에서 분해되어 화합물을 생성하는 것으로 밝혀진 바, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸-5-일]벤즈아미드의 프로드럭인 것으로 간주될 수 있다. 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸-5-일]벤즈아미드는 식 III의 화합물로서 표시될 수 있다.



II

[0050]

[0051] 용어 "프로드럭"은, 경구 및 비경구 투여 후, 생체내 대사되어 실험적으로 검출가능한 양으로, 미리 정해진 시간 동안 (예, 6-24시간의 투여 간격 동안에 (즉, 매일 1회 내지 4회)), 약리학적 활성 화합물을 생성하는 화합

물을 지칭한다. 의심의 여지를 없애기 위해, 용어 "비경구" 투여는 경구 투여 이외의 다른 모든 투여 형태를 포괄한다. 프로드럭에 대한 일반적인 정보는 예를 들어 Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)에서 확인할 수 있다.

- [0052] 본 발명의 화합물의 투여는 놀랍게도 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드를 투여한 후 관찰되는 생체이용성 및 전신 노출과 비교해, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용성 및 전신 노출을 현저하게 높이는 것으로, 확인되었다.
- [0053] 약물의 생체이용성은 투여된 투여량이 이러한 약물 형태에서 전신 순환계에 도달하는 양이다. 충분한 생체이용성은 작용 부위에서 치료학적 활성 농도를 달성하는데 중요하다. 생체이용성 개선 (즉, 증가)은 화합물 (또는 이의 약학적 제형)을 개체에 투여한 후 개체의 혈액에서 곡선 하 면적 (AUC) 또는  $C_{max}$ 를 측정함으로써 입증할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제형은 이러한 요법을 필요로 하는 개체에 대한 본원에 기술된 요법에서 유용하다. 언급될 수 있는 개체는 포유류와 같은 동물을 포함한다. 언급될 수 있는 구체적인 포유류로는 예를 들어, 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 말, 개 및 고양이를 포함한다. 바람직하게는, 개체는 인간이다.
- [0054] 용어 " $C_{max}$ " 및 "AUC"는 당해 기술 분야의 당업자라면 본 맥락에서 (예, 인간 개체에) 투여한 후 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 최고 혈장 농도, 및 본 발명의 화합물 (또는 이의 제형) 투여 후 그 물질에 대한 농도/시간 곡선의 적분을 각각 의미하는 것으로 잘 이해될 것이다.
- [0055] 본 발명의 화합물의 투여가 실시예에서 데이터에 의해 입증된 바와 같이 생체내에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용성을 특히 개선하는 것으로 밝혀졌다. 이들 데이터는, 화합물을 포유류 개체에 투여하였을 때, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드를 투여한 후 관찰되는 혈장 노출과 비교해, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 혈장 노출이 증가됨을 보여준다.
- [0056] 따라서, 본 발명의 화합물의 투여는 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 투여와 비교해 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용성을 높일 수 있다. 이러한 맥락에서, 표현 "생체이용성 증가"는 본 발명의 화합물의 투여시 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 투여와 비교해 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 생체내 전신 이용가능한 비율의 증가를 의미한다. 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 전신 이용가능한 비율의 증가는 적어도 약 10%, (적어도) 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100% (즉, 2배), 약 150%, 약 200% (즉, 3배), 약 250%, 약 300% (즉, 4배), 약 350% 또는 약 400% (즉, 5배)일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 화합물에 의해 제공되는 생체이용성 개선은 당해 기술 분야에 공지된 적합한 방법을 이용해 입증될 수 있다. 예를 들어, 생체이용성 개선은 본 발명의 화합물이 투여된 개체에서 약동학 데이터 (예, AUC 데이터)를 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드 투여 개체에서의 대응되는 데이터와 비교함으로써 확인할 수 있다.
- [0058] 실시예에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 약 염기성 용액 (예, pH 7.4)에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드와 비슷한 안정성을 가진다. 즉, 본 발명의 화합물은 환자에 투여하기 위한 약학적 제형으로 제조하기에 적합하다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 식 I의 화합물은 산성 조건에서 감소된 안정성을 나타내어, 경구 투여된 제형에 대해 적절한 보호가 제공되지 않은 한 위 환경에서 분해될 가능성이 있다.
- [0059] 또한, 본 발명의 화합물은 실시예에서 데이터에 의해 입증된 바와 같이 놀랍게도 AMPK를 활성화하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 AMPK 활성화제 (즉, AMPL 작용제)로서 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데 유용할 수 있다. 따라서, 이러한 화합물은 본원에 언급된 특정 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 화합물은 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드로부터 제조될 수 있다. 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드는 이후 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 기법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)

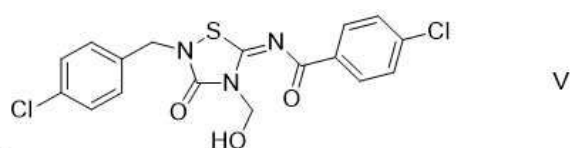
메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸-5-일]벤즈아미드는 국제 특허 출원 WO 2011/004162에 언급된 기법에 따라 제조될 수 있으며, 이의 내용 모두 원용에 의해 본원에 포함된다.

[0061] 본원에 기술된 바와 같이 본 발명의 화합물은 아래 제시된 실시예에 기술된 바와 같이 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 기법에 따라 제조할 수 있다.

[0062] 식 I의 화합물은 문헌에 공지된 공정과 비슷한 방법으로 또는 통상적인 합성 공정에 의해, 표준 기법에 따라, 적절한 시약 및 반응 조건을 이용해 이용가능한 출발 물질로부터 수득할 수도 있다. 이와 관련하여, 당업자는 특히 B. M. Trost and I. Fleming의 "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991을 참조할 수 있다.

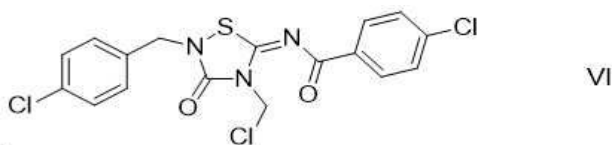
[0063] 예를 들어, 하기 반응을 포함하는, 아래에서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 공정이 제공된다:

[0064] (i) 식 V의 화합물과, 적합한 산 또는 산 무수물 (예, 무수 숙신산)을, 적절한 염기 (예, 4-다이메틸아미노피리딘) 및 적절한 용매 (예, 테트라하이드로푸란)의 존재 하에 당해 기술 분야의 당업자에 공지된 공정에 따라 반응시키는 반응: 또는



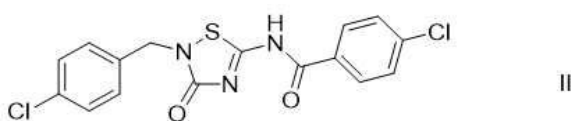
[0065]

[0066] (ii) 식 VI의 화합물과, 적합한 산 또는 적합한 산 염 (예, 인산, 선택적으로 암모늄 다이하이드로겐 포스페이트로서 존재)을, 적절한 염기 (예, 4-트리부틸아민) 및 적절한 용매 (예, 다이클로로메탄)의 존재 하에 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 공정에 따라 반응시키는 반응,



[0067]

[0068] 식 V의 화합물은 통상적인 합성 공정에 의해, 표준 기법에 따라, 적절한 시약 및 반응 조건을 이용해 이용가능한 출발 물질로부터 수득할 수 있다. 예를 들어, 식 V의 화합물은 식 II의 화합물을 포름알데하이드와 적절한 염기 (예, 트리에틸아민) 및 적절한 용매 (예, N,N-다이메틸포름아미드)의 존재 하에 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 공정에 따라 반응시켜, 제조할 수 있다.



[0069]

[0070] 마찬가지로, 식 VI의 화합물은 또한 통상적인 합성 공정에 의해, 표준 기법에 따라, 이용가능한 출발 물질로부터 적절한 시약 및 반응 조건을 이용해 수득할 수도 있다. 예를 들어, 식 VI의 화합물은 식 V의 화합물을 염소화제 (예, 티오닐 클로라이드)와 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 공정에 따라 반응시켜 제조할 수 있다.

[0071] 마찬가지로, 식 II의 화합물 (즉, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸-5-일]벤즈아미드; 실시예에서 화합물 1로 언급됨)은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 공지된 기법, 예를 들어 국제 특허 출원 번호 WO 2011/004162에 언급된 기법에 따라 제조할 수 있다.

[0072] 본 발명의 화합물은 이의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있으며, 필요에 따라 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 바와 같은 통상적인 기법으로 정제될 수 있다. 이에, 본원에 기술된 바와 같이 본 발명의 화합물의 제조 공정은 최종 단계로서 본 발명의 화합물의 분리, 선택적으로 정제를 포함할 수 있다.

[0073] 약학적 제형

[0074] 본원에 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다양한 의학적인 장애 또는 병태를 치료하기 위한 치료학적 제제로서 이용가능하다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 약학적 제형의 형태로 이를 필요로 하는 개체에 투여될 것

이다.

- [0075] 본 발명의 제2 측면에서, 식 I의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)을 포함하는 약학적 제형을 제공한다. 이러한 제형은 본원에서 본 발명의 제형으로서 언급된다. 본 발명의 제1 측면과 관련하여 본원에 언급된 모든 구현에 및 이의 특정한 특징들은 본 발명의 제2 측면과 관련하여서도 본원에서 언급된다.
- [0076] 본 발명의 제2 측면에 따른 약학적 제형은 표준적인 및/또는 허용되는 약학적 실무에 따라 제조할 수 있다.
- [0077] 본 발명의 제2 측면에 대한 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)은 제형에 존재하는 활성의 약학적 단독 성분이다. 본 발명의 제2 측면에 대한 추가적인 구현예에서, 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)은 하나 이상의 다른 활성 약학적 성분과 함께 제형에 존재하거나, 또는 하나 이상의 다른 활성 약학적 성분과 함께 병용 요법의 일환으로서 투여될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 제2 측면에 따른 제형은 일반적으로 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)과 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 혼합물로서 제공될 것이다. 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 표준적인 약학 실무에 따라 의도한 투여 경로에 따라 선택될 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용가능한 부형제는 바람직하게는 활성 화합물에 대해 화학적으로 비활성이고, 바람직하게는 사용 조건에서 유해한 부작용 또는 독성이 없다. 적합한 약학적 제형은, 예를 들어 Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995)에서 찾아 볼 수 있다. 약물 전달 방법에 대한 간단한 검토는 또한 예를 들어 Langer, Science 249, 1527 (1990)에서 찾아볼 수 있다.
- [0079] pH 조절 부형제들이 본 발명의 제형에 특히 유익한 것으로 밝혀졌다. pH 조절 부형제는 이러한 부형제를 포함하지 않는 동일한 제형의 수용액의 pH와 비교해, 제형의 수용액의 pH를 실질적으로 바꾸는 것이다. pH 조절 부형제는 그 부형제를 함유하지 않는 동일한 제형의 수용액과 비교해 제형의 수용액의 pH를 (예, pH 8 이상) 높일 (또는 낮출) 수 있다. 이러한 부형제는 제형에서 본 발명의 화합물의 수성 용해성 및/또는 안정성을 높일 (즉, 개선할) 수 있다.
- [0080] 본 발명의 제형에서, 염기성 부형제는 본 발명의 화합물, 특히 화합물 5 및 이의 기타 염과 조합시 유용하고, 화합물의 용해성 개선이 달성되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 제2 측면에 대한 특정한 구현예에서, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제는 염기성 부형제이다.
- [0081] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "염기성 부형제"는 제형의 미세환경 pH를 높이는 약제학적으로 허용가능한 부형제를 지칭한다. 제형의 미세환경 pH의 조절이 제형에서 활성 성분의 용해를 개선하는 것으로 확인되었으며, 이는 활성 성분의 경구 흡수 강화로 이어질 수 있다. 언급될 수 있는 구체적인 염기성 부형제로는 마그네슘 옥사이드, 소듐 하이드로겐 카보네이트, 포타슘 하이드로겐 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 및 칼슘 카보네이트를 포함한다. 특정 구현예에서, 염기성 부형제는 마그네슘 옥사이드이다.
- [0082] (상기한 염기성 부형제와 더불어 또는 이러한 부형제의 부재 하에) 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제 역시 본 발명의 제형에 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제형은 윤활제, 결합제, 충전제, 계면활성제, 희석제, 부착방지제, 코팅제, 향미제, 착색제, 활택제, 보존제, 감미제, 붕해제, 흡수제, 완충화제, 향산화제, 킬레이트제, 용해 강화제, 용해 지연제 및/또는 습윤제를 함유할 수도 있다.
- [0083] 언급될 수 있는 구체적인 약제학적으로 허용가능한 부형제로는 미세결정 셀룰로스, 락토스 일수화물, 크로스포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드형 규소 다이옥사이드, 무수 락토스, 다이칼슘 포스페이트, 만니톨, 호화 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스, 포비돈, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 크로스카멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탈크, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리소르베이트 80, 소듐 라우릴 설페이트, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 프로필렌 글리콜, 티타늄 다이옥사이드, 하이프로멜로스 프탈레이트, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, Opadry® I, Opadry® II를 포함한다.
- [0084] 본 발명의 화합물의 경구 투여용 약학적 제형의 제조시, 본 발명의 화합물은 전술한 (염기성 부형제 포함) 하나 이상의 약학적 부형제와 함께 또는 별도로 혼합될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물은 펠릿 또는 과립으로 가공될 수 있

거나, 또는 정제로 압축될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학적 제형은 경구 투여용 정제, 미니-정제, 블록, 펠릿, 입자, 과립제 또는 산제의 형태로 제공되는 제형을 포함한다. 본 발명의 화합물과 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물은 투여하기 전 적절한 유체에서 재구성하는데 적합한 냉동-건조된 분말 또는 주사가 가능한 용액과 같이, 피하 또는 근육내 전달하기에 적합한 형태로 제공될 수도 있다.

[0086] 당업자는 본원에 언급된 제형이 전신 작용할 수 있으며, 따라서 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 적합한 기법을 이용해 그에 따라 투여할 수 있음을 알 것이다. 본원에 기술된 제형은 통상적으로 약제학적으로 허용가능한 적절한 투약 형태로 경구, 피하 또는 근육내 투여될 것이다. 본 발명의 제2 측면에 따른 약학적 제형은 바람직하게는 경구 약학적 제형이다.

[0087] 본 발명의 제형은 캡슐제 형태로 경구 투여용으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)은 단독으로, 선택적으로 적합한 비히클, 예를 들어 식물성 오일, 지방 등과 함께 함유한 연질 젤라틴 캡슐제와 같은 캡슐제로 조제될 수 있다. 마찬가지로, 경질 젤라틴 캡슐제는 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)을 단독으로 또는 이당류 (예, 락토스 또는 사카로스), 알코올 당 (예, 소르비톨 또는 만니톨), 식물성 전분 (예, 감자 전분 또는 옥수수 전분), 다당류 (예, 아밀로펙틴 또는 셀룰로스 유도체) 또는 겔화제 (예, 젤라틴)와 같은 분말화된 고체 성분과 조합하여 함유할 수 있다.

[0088] 언급될 수 있는 본 발명의 구체적인 약학적 제형은 캡슐제 또는 정제 형태, 예를 들어, 경구 투여용 캡슐제 또는 정제 형태로 제공되는 것이다.

[0089] 경구 투여용으로 의도된 조제물은 위 환경에서 용해 또는 붕해를 방지하거나 또는 최소화하기 위해 장 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 이와 같이, 장 코팅제로 코팅된 경구 조제물 (예, 캡슐제 또는 정제)은 소장에서 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물) 단독의 표적 방출을 제공할 수 있다. 예를 들어, 장 코팅은 제형의 표면에 (예, 정제 또는 캡슐제의 표면에) 존재할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 장 코팅을 추가로 포함할 수 있다.

[0090] 위 환경에서 캡슐제 또는 정제 (등)의 용해 또는 붕해를 최소화하거나 및/또는 소장에서 활성 성분의 표적 방출을 제공하는 것이 요망될 수 있다. 즉, 특정 구현예에서, 장 코팅이 이러한 캡슐제 또는 정제 상에 존재한다. 예를 들어, 이러한 코팅은 상기한 캡슐제 또는 정제 상의 외층으로서 제공될 수 있다.

[0091] 용어 "장 코팅"은 경구 약물에 통합되어 (예, 정제 또는 캡슐제의 표면에 적용) 위 환경에서 약물의 용해 또는 붕해를 저해하는 물질 (예, 폴리머)을 지칭한다. 장 코팅은 전형적으로 위에서 발견되는 고 산성 pH에서 안정적인지, 소장의 높은 pH에서는 빨리 분해된다. 따라서, 장 코팅은 소장 도달할 때까지 약물의 활성 성분의 방출을 방지한다.

[0092] 당업자에게 공지된 임의의 장 코팅제가 본 발명에 이용될 수 있다. 언급될 수 있는 구체적인 장 코팅 물질로는 밀랍, 셀락 (shellac), 알킬셀룰로스 폴리머 수지 (예, 에틸셀룰로스 폴리머, 카르복시메틸에틸셀룰로스 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트) 또는 아크릴 폴리머 수지 (예, 아크릴산 및 메타크릴산 코폴리머, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 메타크릴레이트 코폴리머, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 코폴리머, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산 무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트) 코폴리머, 폴리(아크릴아미드), 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 코폴리머), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함하는 것 등이 있다. 언급될 수 있는 구체적인 폴리(아크릴 수지)는 폴리(아크릴 수지 HB-50)이다.

[0093] 언급될 수 있는 약학적 제형은 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)이 제형에 대해 적어도 1 중량% (또는 적어도 10 중량%, 적어도 30 중량% 또는 적어도 50 중량%) 및 최대 99 중량%의 총 함량으로 존재하는 제형을 포함한다. 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물) : 약학적 제형의 성분 전체 (즉, 본 발명의 화합물 및 모든 약학적 부형제, 예를 들어, 보강제, 희석제 및 담체)의 중량 비율은 적어도 1:99 (또는 적어도 10:90, 적어도 30:70 또는 적어도 50:50) 및 최대 99:1이다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같이 "치료학적 유효량", "유효량" 및 "투여량 (dosage)"은 치료학적 효과 및/또는 유익한 효과일 수 있는 요망되는 임상 효과를 발휘하는데 충분한 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)의 양을 지칭한다. 유효량 또는 투여량은 당해 기술 분야의 당업자의 지식 및 경험에서 개

체 (예, 인간)의 나이 또는 전반적인 상태, 치료 중인 병태의 중증도, 투여되는 구체적인 물질, 치료 기간, 임의의 병행 치료의 특성, 사용되는 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 유사 인자에 따라 달라질 것이다. 적절한 경우, 임의 개별 사례에서 "치료학적 유효량", "유효량" 또는 "투여량"은 관련 문서 및 문헌을 참조하거나 및/또는 일상적인 실험을 이용해 당해 기술 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 개체에 일부 이점이 제공되는 한 치료학적 효과가 완전하거나 또는 완치성이어야 하는 것은 아님을 알 것이다.

[0095] 당업자는, 본 발명의 화합물 및 이의 제형이 (예를 들어, 본원에 기술된 하나 이상의 조제물을 이용함으로써) 다양한 용량으로 투여될 수 있으며, 적합한 용량은 당해 기술 분야의 당업자에 의해 쉽게 결정됨을 알 것이다. 필요한 개체에 투여될 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)의 총 투여량은 약 0.01 mg/일 (mg/day) 내지 약 3000 mg/일, 약 0.1 mg/일 내지 약 2000 mg/일, 또는 약 1 mg/일 내지 약 1000 mg/일 (예, 약 10 mg/일 내지 약 500 mg/일) 범위일 수 있다. 이러한 투여량은, 예를 들어, 본 발명의 제2 측면에 따른 제형의 경구 투여량일 수 있다. 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물)을 근육내 또는 피하로 투여할 경우, 당업자는 투여량을 그에 따라 조정하여야 함을 알 것이다.

[0096] 경구 투여하는 경우, 이러한 제형을 이용한 치료는 본 발명의 화합물을 약 0.01 mg 내지 약 3000 mg으로, 예를 들어 본 발명의 화합물을 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg 또는 약 1 mg 내지 약 1000 mg (예, 약 10 mg 내지 약 500 mg)으로 함유한 단위 용량 제형 (unit dose formulation)의 투여를 포함할 수 있다. 유리하게는, 치료는 단일 일일 용량으로 이용한 (예를 들어, 제형이 수용된 하나 이상의 캡슐제 형태로) 본 발명의 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은 일일 2회, 3회 또는 4회로 분할된 용량으로 (예를 들어, 100 mg, 250 mg, 500 mg 또는 1000 mg 용량으로 일일 2회와 같이, 본원에 언급된 용량을 참조하여 일일 2회로) 투여할 수 있다. 당업자는 투여량이 개체에 따라 달라질 것임을 알 것이다.

[0097] 구체적인 구현예에서, 개체에 투여되는 본 발명의 화합물의 일일 용량은 약 1 내지 약 3000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 1000 mg 범위이다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약"은 화합물의 양, 용량, 시간, 온도 등과 같이 측정 가능한 수치에 대해 언급되는 경우, 명시된 양에 대한 20%, 10%, 5%, 1%, 0.5% 또는 심지어 0.1%의 편차를 의미한다. 각각의 경우에, 이러한 용어는 "±10%" 등의 표시로 (또는 관련 수치를 기반으로 계산한 특정 양에 대한 편차를 표시함으로써) 대체될 수 있는 것으로 고려된다. 또한, 각 경우에 이러한 용어는 생략될 수 있는 것으로도 고려된다.

[0099] 의심의 여지를 없애기 위해, 개체, 특히 인간 개체에 투여되는 용량은 본 발명의 맥락에서 합리적인 시간 기간에 걸쳐 개체에서 치료학적 반응을 발휘하기에 충분하여야 한다. 당해 기술 분야의 당업자는 정확한 용량과 조성물 및 가장 적절한 전달 용법 역시 특히 제형의 약리학적 특성, 치료 중인 병태의 특성과 중증도, 수여체의 신체 상태와 지적인 예민함뿐 아니라 특정 화합물의 효능, 치료받을 개체의 나이, 상태, 체중, 성별 및 반응, 그리고 질환의 병기/중증도에 의해 영향을 받을 것이다.

[0100] 여하튼 의료 실무자 또는 기타 전문가가 개별 개체에 가장 적합할 실제 투여량을 일상적으로 결정할 수 있을 것이다. 전술한 투여량은 평균 사례의 예이며; 물론 더 높거나 낮은 투여량 범위가 필요한 개개 사례도 있을 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내이다.

[0101] 조합물 및 부품 키트

[0102] 당업자는 본 발명의 화합물을 이용한 치료가 동일한 병태에 대한 추가적인 치료(들)를 추가로 포함 (즉, 조합)할 수 있는 것으로 이해할 것이다.

[0103] 특히 본 발명의 화합물은 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태 치료에 유용한 하나 이상의 다른 (즉, 여러가지) 치료학적 물질 (즉, 본 발명의 화합물이 아닌 물질)과 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 치료학적 물질의 병행 투여를 제공하는 이러한 조합 제품은 별개의 제형들로 제시될 수 있으며, 이들 제형 하나 이상은 본 발명의 화합물을 포함하고, 하나 이상은 다른 치료학적 물질을 포함하거나, 또는 조합된 조제물로서 (즉, 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 치료학적 물질을 함유한 단일 제형으로서) 제공될 (즉, 제형화될) 수 있다.

[0104] 이에, 본 발명의 제3 측면에서 하기를 포함하는 조합 제품을 제공하며, 여기서 성분 (I) 및 (II)는 각각 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 혼합물로 제형화된다:

[0105] (I) 상기에서 (즉, 모든 구현예 및 이에 대한 특정한 특징을 비롯하여, 본 발명의 제1 측면에서) 정의되는 본 발명의 화합물; 및

- [0106] (II) AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태 (예, 본원에 기술된 바와 같은 심혈관 질환 (예, 심부전), 당뇨병성 신장 질환 등)를 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 치료학적 물질.
- [0107] 본 발명의 제4 측면에서, 하기를, 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물로 포함하는 부품 키트 (kit-of-parts)를 제공하며:
- [0108] (a) 상기에서 (즉, 본 발명의 제2 측면에서) 정의되는 약학적 제형; 및
- [0109] (b) AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태 (예, 본원에 기술된 바와 같은 심혈관 질환 (예, 심부전), 당뇨병성 신장 질환 등)를 치료하는데 유용한 하나 이상의 다른 치료학적 물질,
- [0110] 성분 (a) 및 (b)는 각각 서로 병행하여 (즉, 동시에 또는 순차적으로) 투여하기에 적합한 형태로 제공된다.
- [0111] 본원에 기술된 부품 키트와 관련하여, "와 병행 투여" (마찬가지로, "와 병행 투여되는")는 각각의 제형이 관련 병태의 치료를 목표로 한 의학적 개입의 일환으로서 순차적으로, 분리하여 또는 동시에 투여되는 것을 포함한다.
- [0112] 이에, 본 발명과 관련하여, 용어 "와 병행 투여" (마찬가지로, "와 병행 투여되는")는 활성 성분 2종 (즉, 본 발명의 화합물과 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태 치료용 추가의 물질, 또는 이를 포함하는 조성물)이, 어느 하나의 물질이 다른 성분 없이 단독으로 (선택적으로 반복적으로) 동일한 치료 코스 동안 투여되는 경우와 비교해, 관련 병태의 치료 코스 동안 환자에 대해 더 높은 유익한 효과를 달성하기 위해, 함께 또는 충분히 근접하게 (선택적으로 반복적으로) 투여되는 것을 포함한다. 조합이 특정 병태의 치료와 관련하여 치료 코스 동안 더 우수한 유익한 효과를 제공하는지의 결정은 치료할 병태에 따라 다를 것이지만, 당업자에 의해 일상적으로 달성될 수 있다.
- [0113] 나아가, 본 발명의 맥락에서, 용어 "와 병행"은 2가지 제형 중 하나 또는 다른 것이 다른 성분의 투여 전, 투여 후 및/또는 투여와 동시에 (선택적으로 반복하여) 투여될 수 있는 것을 포함한다. 이러한 맥락으로 사용시, 용어 "동시 투여된다" 및 "와 동일 시점에 투여된다"는 본 발명의 화합물과 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태 치료용 부가적인 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 개개 용량들이 서로 48시간 이내 (예를 들어, 24시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 3시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내, 45분 이내, 30분 이내, 20분 이내 또는 10분 이내)에 투여되는 경우를 포함한다.
- [0114] AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태 (예, 본원에 기술된 바와 같이 심부전, 당뇨병성 신장 질환 등)를 치료하는데 유용한 다른 치료학적 물질은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있을 것이다. 바람직하게는, 기타 치료학적 물질은 비구아니드 항고혈당제 및 소듐-글루코스 수송 단백질 2 (SGLT2) 저해제 (및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물)로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.
- [0115] 언급될 수 있는 비구아니드 항고혈당제로는 펜포르민 (phenformin), 부포르민 (buformin), 특히 메트포르민 (metformin) (및 이의 약제학적으로 허용가능한 염) 등이 있다. 이에, 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 임의의 질환을 치료하기 위해 메트포르민 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)과 조합하여 제공될 수 있다.
- [0116] 당업자라면, 소듐-글루코스 수송 단백질 2 저해제가 소듐-글루코스 수송 단백질 2의 하나 이상의 기능 저하를 유발하는 물질 또는 제제인 것으로 이해할 것이며, "소듐-글루코스 수송 단백질 2의 기능 저하"는 소듐-글루코스 수송 단백질 2의 하나 이상의 기능의 중단 또는 특정한 기능의 속도 감소를 포함한다. 완전히 또는 부분적으로 저해될 수 있는 특정한 기능은 소듐-글루코스 수송 단백질 2가 글루코스 수송체로서 작동하는 능력이다.
- [0117] 구체적인 구현예에서, 소듐-글루코스 수송 단백질 2 저해제는 글리플로진 (gliflozin)이다. 글리플로진은 공지된 유형의 소분자 소듐-글루코스 수송 단백질 2 저해제이다. Hawley et al. (Diabetes, 2016, 65, 2784-2794) 및 Villani et al. (Molecular Metabolism, 2016, 5, 1048-1056)에서 최근 특정 글리플로진의 가능성 있는 작동 기전을 다루었다. 언급될 수 있는 구체적인 글리플로진으로는 카나글리플로진 (canagliflozin), 다파글리플로진 (dapagliflozin), 엠파글리플로진 (empagliflozin), 이프라글리플로진 (ipragliflozin), 토포글리플로진 (tofogliflozin), 세르글리플로진 (sergliflozin) (예, 세르글리플로진 에타보네이트 (sergliflozin etabonate)), 레모글리플로진 (remogliflozin) (예, 레모글리플로진 에타보네이트), 에르투글리플로진 (ertugliflozin) 및 소타글리플로진 (sotagliflozin) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물 등이 있다.

- [0118] 의학적 용도
- [0119] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 약제로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 약리학적 활성을 가지고 있어 유용하고, 및/또는 경구 또는 비경구 투여 후 체내에서 대사되어 약리학적 활성을 가진 화합물을 형성한다.
- [0120] 이에, 본 발명의 제5 측면에 따라, 의학에 이용하기 위한, 상기에서 정의되는 본 발명의 화합물 (즉, 본 발명의 제1 측면에서 정의된 화합물) 또는 본 발명의 제2 측면, 제3 측면 및 제4 측면에서 정의되는 약학적 제형, 조합 제품 또는 부품 키트를 제공한다. 의심의 여지를 방지하기 위해, 본 발명의 제1 측면에서 정의되는 화합물에 대한 언급은 식 1의 화합물 (이에 대한 모든 구현에 포함) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 언급을 포괄한다.
- [0121] 본 발명의 화합물 (즉, 본 발명의 제1 측면에서 정의되는 화합물), 및 이를 포함하는 제형, 조합 제품 및 키트는 AMP-활성화된 단백질 키나제 (AMPK)의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데 특히 유용할 수 있다. 이에, 본 발명의 제6 측면에서, AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는데 이용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 제형을 제공한다.
- [0122] 마찬가지로, AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태의 치료용 약제의 제조에서 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 제형의 용도를 제공한다. 본 발명의 추가적인 대안인 제6 측면에서, 본 발명의 화합물 (또는 이러한 화합물을 포함하는 제형)을 이를 필요로 하는 개체 (예, 인간)에 투여하는 것을 포함하는 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0123] "AMPK를 활성화한다"는, AMPK- $\alpha$  (AMPK-alpha) 서브유닛의 Thr-172 모이어티의 인산화의 정상 상태 수준이 식 1의 화합물 또는 이의 활성 대사산물 (예, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드) 부재시 인산화의 정상 상태 수준과 비교해 증가되는 것을 의미한다. 대안적으로 또는 아울러, 아세틸-CoA 카르복실라제 (ACC)와 같이 AMPK의 하류 임의의 다른 단백질의 인산화의 정상 상태 수준이 더 높은 것을 의미한다.
- [0124] 용어 "AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태"는 당해 기술 분야의 당업자라면 심혈관 질환 (예, 심부전), 당뇨병성 신장 질환, 당뇨병 (예, 2형 당뇨병), 인슐린 내성, 비-알코올성 지방 간 질환, 비-알코올성 지방간염, 통증, 오피오이드 중독, 비만, 암, 염증 (만성 염증성 질환 등), 자가면역 질환, 골다공증 및 장 질환을 포괄하는 것으로 이해할 것이다. AMPK의 활성화에 의해 개선될 수 있는 기타 질환 또는 병태로는 고인슐린혈증 및 관련 병태, 섬유증이 역할을 하는 병태/장애, 성 기능 장애 및 신경퇴행성 질환 등이 있다.
- [0125] 용어 "암"은 당해 기술 분야의 당업자라면 세포의 비통제된 분열과, 침범, 증식을 통한 인접 조직으로의 직접 성장 또는 증식 또는 전이에 의한 원위 부위로의 성장을 통한, 이러한 세포의 다른 조직으로의 침범 능력을 특징으로 하는 장애 유형에 속하는 하나 이상의 질환을 망라하는 것으로 이해할 것이다. "증식"은 암 세포의 수 및/또는 크기의 증가를 포함한다. "전이"는 암 세포가 개체의 체내 원발성 종양 부위에서 개체 체내 하나 이상의 다른 부위로 이동 또는 움직이는 (예, 침입) 것을 (그래서 세포는 여기서 2차 종양을 형성할 수 있음) 포함한다.
- [0126] 이에, 본 발명의 화합물은, 모든 종양 (장기와 무관하게, 비-고형 종양, 바람직하게는 고형 종양, 예를 들어 암종, 선종, 선암종, 혈액암)을 비롯한, 임의의 암 타입을 치료하는데 사용하기 적합할 수 있다. 예를 들어, 암 세포는 유방, 담관, 뇌, 결장, 위, 생식 장기, 갑상선, 조혈계, 폐 및 기도, 피부, 담낭, 간, 비인두, 신경 세포, 신장, 전립선, 림프샘 및 위장관의 암 세포로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 암은 대장암 (결장직장 선종 등), 유방암 (예, 폐경 후 유방암), 자궁내막암, 조혈계 암 (예, 백혈병, 림프종 등), 갑상선암, 신장암, 식도 선암종, 난소암, 전립선암, 췌장암, 담낭암, 간암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 암은 결장암, 전립선암 및 특히 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 암이 비-고형 종양일 경우, 바람직하게는 조혈 종양, 예를 들어 백혈병 (예, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프성 백혈병 (ALL) 또는 만성 림프성 백혈병 (CLL)이다. 바람직하게는, 암 세포는 유방암 세포이다.
- [0127] 용어 "당뇨병" (즉, 진성 당뇨병)은 당해 기술 분야의 당업자라면 둘다 글루코스 항상성의 실조를 수반하는 1형 (인슐린-의존적인) 당뇨병과 2형 (인슐린-비의존) 당뇨병을 지칭하는 것으로 이해할 것이다. 본 발명의 화합물 및 이의 제형은 1형 당뇨병 및/또는 2형 당뇨병의 치료에 이용하기 특히 적합할 수 있다. 본 발명의 화합물은 특히 2형 당뇨병을 치료하는데 적합하다.

- [0128] 본 발명의 화합물은 당뇨병 치료에 유용할 뿐 아니라, 또한 당뇨병성 신장 질환 (즉, 당뇨병성 신장병증)을 치료하는데 적합하다. "당뇨병성 신장 질환"은 당뇨병에 의해 유발되는 신장 손상을 지칭하며, 1형 당뇨병과 2형 당뇨병의 중증 합병증이다. 당뇨병성 신장 질환은 신장이 뇨로 배출할 폐기물을 혈액으로부터 제거하는 능력에 영향을 미치며, 신부전으로 이어질 수 있다.
- [0129] 아울러, 본 발명의 화합물은 또한 2형 당뇨병이 없는 만성 신장 질환 등의 만성 신장 질환을 치료하는데 적합하다. "만성 신장 질환"은 신장의 기능이 경시적으로 점차 약화되는 것을 특징으로 하는 병태이다. 만성 신장 질환은 통상적으로 고혈압, 당뇨병, 높은 콜레스테롤, 신장 감염, 사구체신염, 다낭성 신장 질환, 배뇨시 요로 폐쇄와 같이 신장에 영향을 미치는 하나 이상의 기타 질환 또는 병태의 결과로서, 그리고 장기간 약물 사용의 결과로서 발생한다.
- [0130] 용어 "고인슐린혈증 또는 관련 병태"는 당해 기술 분야의 당업자라면 고인슐린혈증, 2형 당뇨병, 당불내성, 인슐린 내성, 대사 증후군, 이상지질혈증, 소아 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 비만, 지방 간 병태, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 심혈관 질환, 죽상동맥경화증, 뇌혈관 병태, 예를 들어 뇌졸중, 전신성 홍반성 루푸스, 신경퇴행성 질환, 예를 들어 알츠하이머 질환, 및 다낭성 난소 증후군을 망라하는 것으로 이해할 것이다. 다른 질환 상태로는 만성 신부전과 같은 진행성 신장 질환 등이 있다.
- [0131] 구체적으로, 본 발명의 화합물 및 이의 제형은 고인슐린혈증과 관련한 비만 및/또는 고인슐린혈증과 관련한 심혈관 질환의 치료에 사용하기 적합할 수 있다.
- [0132] 본 발명의 화합물 및 이의 제형은 또한 심부전과 같은 고인슐린혈증과는 관련없는 심혈관 질환의 치료에 사용하기 적합할 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물 및 이의 제형은 고인슐린혈증과 관련 없는 비만 치료에 사용하기 적합할 수 있다. 의심의 여지를 방지하기 위해, AMPK 활성화가 유익할 수 있는 비만 및/또는 심혈관 질환 (예, 심부전)의 치료도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0133] 섬유증이 역할을 하는 병태/장애로는 흉터 치유, 켈로이드, 경피증, 폐 섬유증 (특발성 폐 섬유증 등), 신성 전신 섬유증 및 심혈관 섬유증 (심내막 섬유증 등), 전신 경화증, 간 간경변, 안구 황반 변성, 망막 및 유리체 망막병증, 크론병/염증성 장 질환, 수술 후 흉터 조직 생성, 방사선 및 화학치료-약물 유발성 섬유증, 및 심혈관 섬유증 등이 있다 (그러나 이로 제한되는 것은 아님).
- [0134] 본 발명의 화합물은 또한 성 기능 장애를 치료하는데 (예를 들어, 발기부전 치료) 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 염증 치료에 유용할 수 있다.
- [0135] 언급될 수 있는 신경퇴행성 질환으로는 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및 헌팅턴 질환, 근위축성 측색 경화증, 폴리글루타민 장애, 예를 들어 척수-연수 근위축증 위축증 (SBMA), 치상핵적핵담창구 시상하핵 위축증 (DRPLA, dentatorubral-pallidoluysian atrophy) 및 다수의 척수소뇌성 실조증 (SCA) 등이 있다.
- [0136] 본 발명의 화합물은 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD)을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0137] 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD)은 지방이 트리글리세라이드 (지방증) 형태로 간에 과도하게 축적되는 것으로 정의된다 (조직학적으로 간세포의 5% 이상으로 축적되는 것으로 정의됨). 이는 선진국에서 가장 흔한 (예를 들어, 미국 성인의 약 30%에서 발생하는) 간 장애이며, 대부분의 환자가 무증상이다. 이 병태는 치료하지 않고 방치할 경우 점차 악화되어 궁극적으로 간경변으로 이어질 수 있다. NAFLD는 특히 비만 환자에 널리 퍼져 있으며, 약 80%가 이 질환을 가진 것으로 보인다.
- [0138] NAFLD는 환자의 알코올 섭취가 주 요인 인자로 간주되지 않는 상황에서 진단될 수 있다. 지방 간 질환을 "알코올과 관련없는" 것으로 진단하는 전형적인 역치는 일일 섭취량으로서 여성의 경우 20 g 미만, 남성의 경우 30 g 미만이다.
- [0139] NAFLD와 관련 있는 구체적인 질환 또는 병태로는 대사 병태, 예를 들어, 당뇨병, 고혈압, 비만, 이상지질혈증, 무베타지질단백혈증, 글리코겐 축적 질환, 웨버-크리스찬 질환, 임신시 급성 지방 간 및 지방이상증 등이 있다. 지방 간 질환과 관련있는 기타 비-알코올성 인자로는 영양실조, 총 비경구 영양, 심각한 체중 감소, 영양재개 증후군, 공회장 우회술, 위 우회술, 다낭성 난소 증후군 및 게실증 등이 있다.
- [0140] 비-알코올성 지방간염 (NASH)은 NAFLD의 가장 공격적인 형태로서, 과도한 지방 축적 (지방증)이 간 염증을 동반한 병태이다. 만일 진행된다면, NASH는 간에 반흔 조직 형성 (섬유증), 궁극적으로 간경변으로 이어질 수 있다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 NAFLD와 염증을 치료하는데 유용한 것으로 밝혀져 있다. 본 발명의 화합물은 또한 NASH를 치료하는데 유용하다. 따라서, 추가적인 구현예에서, 치료는 비-알코올성 지방간염 (NASH)의

치료이다.

[0141] AMPK 활성화제 화합물 (예, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드 (즉, 식 I의 화합물 I))은 통증을 치료할 수 있는 것으로 알려져 있으며 (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839 및 Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651), 이러한 화합물은 진통제로 간주될 수 있다. 이에, 본 발명의 화합물이 AMPK를 활성화할 수 있거나 또는 생체내 대사되어 공지된 AMPK 활성화제 화합물을 생성할 수 있으므로, 본 발명의 화합물은 통증을 치료하는데 유용할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 중증 통증, 만성 통증을 가진 환자를 치료하는데 유용할 수 있거나 또는 수술 후 통증 관리에 유용할 수 있다.

[0142] 오피오이드 진통제와 같은 오피오이드-기반의 요법은 중증, 만성 암 통증, 급성 통증 (예, 수술 후 회복 중에, 그리고 돌발성 통증)을 치료하기 위해 사용되며, 만성, 비-악성 통증 관리시 이의 사용이 증가하고 있다. 그러나, 통증을 치료하기 위한 오피오이드-기반의 요법의 사용 증가로 오피오이드 의존성 (예, 오피오이드 중독)이 증가한다. 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 AMPK 활성화제로서 오피오이드-기반의 요법 대신 통증을 치료하기 위해 이용할 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물은 오피오이드 중독을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0143] 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 구체적인 자가면역 질환으로는 크론 질환/염증성 장 질환, 전신성 홍반성 루푸스 및 1형 당뇨병 등이 있다.

[0144] 언급될 수 있는 구체적인 장 질환으로는 크론 질환/염증성 장 질환 및 위장관 암 등이 있다.

[0145] 당업자라면, 특정 병태의 "치료" (또는 마찬가지로, 그 병태를 "치료하는")에 대한 언급은 의학 분야에서 이의 정상적인 의미를 가질 것임을 알 것이다. 특히, 이 용어는 이러한 증상이 있거나 또는 증상에 감수성인 개체에 대한 주치의의 판단에 따라, 병태와 관련한 하나 이상의 임상 증상의 심각성 및/또는 발생 빈도에 저하를 달성하는 것을 의미할 수 있다.

[0146] 당업자라면, 이러한 치료 또는 예방이 이를 필요로 하는 개체에서 수행될 것으로 이해할 것이다. 이러한 치료 또는 예방에 대한 개체의 필요성은 일상적인 기법을 이용해 당업자에 의해 평가될 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 본 발명의 화합물을 "필요로 하는 개체"는 AMPK의 활성화에 의해 개선되는 장애 또는 병태를 앓고 있는 개체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "질환" 및 "장애" (마찬가지로, 용어 병태, 병, 의학적 문제 등)는 상호 호환적으로 사용될 수 있다.

[0147] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물의 투여는 전신 순환계에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 생체이용성을 강화하는 것으로 보인다. 본 발명의 화합물을 포함하는 제형의 투여는, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드를 포함하는 제형의 투여와 비교해, 특정 상황에서 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 혈장 농도를 약 2배 증가시키는 것으로 입증되었다.

[0148] 본 발명의 화합물 (및 이의 제형)은 전술한 적응증 등에 이용하는 경우에 선행 기술 분야에서 공지된 다른 요법과 비교해, 더 효과적이고, 독성이 낮고, 더 장기간 작용하고, 더 강력하며, 부작용이 적고, 더 쉽게 흡수되고, 및/또는 더 양호한 약동학 프로파일 (예, 더 우수한 경구 생체이용성 및/또는 더 낮은 소거성)을 가질 수 있다는 점에서 이점이 있을 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 생체내에서 유익한 특성을 나타내거나 및/또는 더 효과적이라는 이점이 있을 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0149] 아래 도면은 본 발명의 개념의 다양한 측면들을 예시하기 위해 제공되며, 본원에 명시되지 않은 한 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

도 1은 화합물 3 및 5가 AMPK의 인산화를 용량-의존적인 방식으로 증가시킴을 보여주는 웨스턴 블롯 사진이다.

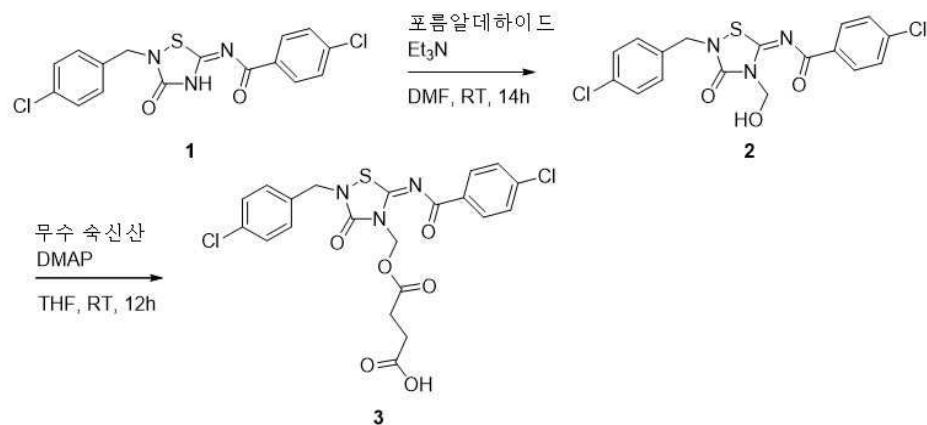
도 2는 화합물 1 및 화합물 3을 이용한 경구 약동학 실험의 비교 결과를 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0150] 실시예

- [0151] 본 발명은 아래 비-제한적인 실시예에서 보다 상세히 설명된다.
- [0152] 하기 기술된 반응 도식은 본 발명의 화합물 제조시 채택되는 방법에 대한 일반적인 설명을 제공하기 위한 것이다. 본원에 제공된 실시예는 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물 및 중간산물의 제조를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0153] 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 활용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가가능하거나 또는 문헌, 예를 들어 Houben-Weyl "Science of Synthesis" volumes 1-48, Georg Thieme Verlag에 기술된 공정 및 이의 후속 버전에 의해 일상적으로 제조할 수 있다.
- [0154] 반응은 적합한 용매 또는 희석제 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 방식으로 수행할 수 있다. 또한, 반응은 필요에 따라 산 또는 염기의 존재 하에, 냉각 또는 가열하면서, 예를 들어, 약 -30℃ 내지 약 150℃의 온도 범위에서 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 반응은 온도 범위 약 0℃ 내지 약 100℃, 특히 실온 내지 약 80℃에서 열린 또는 닫힌 반응 용기 및/또는 불활성 기체, 예를 들어 질소 분위기 하에 이루어진다.
- [0155] 약어
- [0156] 본원에 사용된 바와 같이 약어는 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지되어 있을 것이다. 특히, 아래 약어들이 본원에 사용될 수 있다.
- [0157] AUC: 농도-시간 곡선 하 면적
- [0158] aq: 수성
- [0159] b.w.: 체중
- [0160] C<sub>max</sub>: 피크 혈장 농도
- [0161] d: 더블렛
- [0162] DCM: 다이클로로메탄
- [0163] DMF: 다이메틸포름아미드
- [0164] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘
- [0165] DMSO: 다이메틸설폭사이드
- [0166] ESI: 전자분무 이온화
- [0167] Et<sub>3</sub>N: 트리에틸아민
- [0168] EtOH: 에탄올
- [0169] g: 그램
- [0170] h: 시간
- [0171] HPLC: 고 성능 액체 크로마토그래피
- [0172] LC: 액체 크로마토그래피
- [0173] LCMS: 액체 크로마토그래피 - 질량 분광 측정
- [0174] LC-MS/MS: 액체 크로마토그래피 - (탠덤) 질량 분광 측정
- [0175] LLOQ: 정량의 하한
- [0176] m: 멀티플렛
- [0177] MeOD: 메탄올-d<sub>4</sub>
- [0178] Min: 분
- [0179] mL: 밀리리터

- [0180] MRT: 평균 잔류 시간
- [0181]  $n\text{Bu}_3\text{N}$ : 트리부틸아민
- [0182] ND: 검출 안됨
- [0183] NMR: 핵 자기 공명
- [0184] RT: 실온
- [0185] s: 싱글렛
- [0186]  $T_{1/2}$ : 반감기
- [0187]  $T_{\text{max}}$ : 피크 혈장 농도에 도달하는데 걸린 시간
- [0188] THF: 테트라하이드로푸란
- [0189] TLC: 박막 크로마토그래피
- [0190] 장치 조건
- [0191] LC 매개변수
- [0192] 컬럼: Agilent Zorbax SB-C8, 50 x 4.6 mm, 350  $\mu\text{m}$
- [0193] 이동상: 5 mM 암모늄 아세테이트:메탄올 + 0.1% 포름산 (15:85 v/v)
- [0194] 분리 방식: 등용매성
- [0195] 유속: 0.800 mL/min
- [0196] 주입 부피: 2  $\mu\text{l}$
- [0197] 자동 샘플러 온도: 4°C
- [0198] 컬럼 오븐 온도: 40°C
- [0199] LC-MS/MS: Shimadzu LCMS-8045
- [0200] 소스: ESI
- [0201] 극성: 양극
- [0202] 분석물 (화합물 1)의 m/z: 379.800 > 89.100
- [0203] 내부 표준물질 (와파린)의 m/z: 309.100 > 251.100
- [0204] 본 발명은 아래 실시예를 들어 추가로 설명될 것이나, 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0205] 실시예 1: 4-({(5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다이하졸리딘-4-일}메톡시)-4-옥소부탄산의 제조



화합물 1: 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드

화합물 1은 WO 2011/004162에 기술된 공정에 따라 제조하였다.

화합물 2: 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-4-(하이드록시메틸)-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸리딘-5-일리텐}벤즈아미드

DMF (200 mL) 중에 교반한 화합물 1 (10 g, 0.026 mol) 용액에 Et<sub>3</sub>N (15 mL, 0.105 mol) 및 37% 포름알데하이드 (8.5 mL, 0.105 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12-14h 동안 교반하였다.

그런 후, 반응 혼합물을 진공하여 DMF를 제거하였다. 수득된 조산물을 물 (100 mL)에서 30분간 슬러리화하였다. 슬러리를 여과하고, 주위 온도에서 건조하여, 화합물 2를 백색 고형물로 수득하였다 (9.6 g, 수율 90.5%).

화합물 3: 4-((5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸리딘-4-일}메톡시)-4-옥소부탄산

THF (200 mL) 중에 교반한 화합물 2 (10 g, 0.024 mol) 용액에 DMAP (0.44 g, 0.004 mol) 및 무수 숙신산 (7.29 g, 0.072 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 12h 교반하였다.

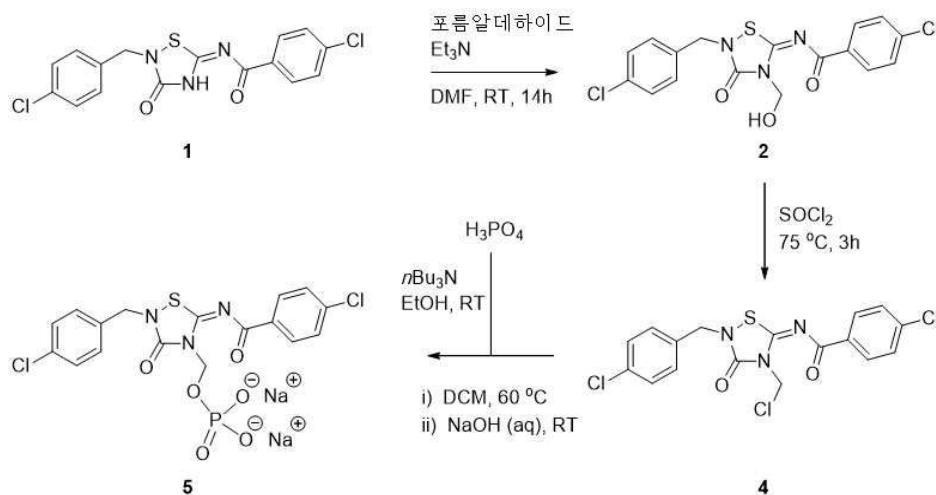
(TLC에 의해 관찰된 바와 같이) 완료되면, 반응 혼합물을 농축하여 THF를 제거하였다. 수득된 조산물을 THF (100 mL)로 희석하여, 1h 동안 RT에서 교반한 다음 여과하여 화합물 3을 백색 고형물로서 수득하였다 (7.3 g, 수율 59%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 2.61 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 7.29 (dd, 4H), 7.41 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

LCMS : 510.4 [M+H].

HPLC: 13.6분에 순도 >98%.

실시예 2: 다이소듐 {(5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸리딘-4-일}메틸 포스페이트의 제조



[0219]

[0220] 화합물 2: 4-클로로-N-(2-[(4-클로로페닐)메틸]-4-(하이드록시메틸)-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸리딘-5-일리텐}벤즈아미드

[0221] 화합물 2는 실시예 1에 기술된 공정에 따라 제조하였다.

[0222] 화합물 4: 4-클로로-N-(4-(클로로메틸)-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸리딘-5-일리텐}벤즈아미드

[0223] 화합물 2 (10 g, 0.0243 mol)와 티오닐 클로라이드 (60 mL)의 혼합물을 75°C까지 3h 동안 가열하였다.

[0224] (TLC에 의해 관찰된 바와 같이) 완료되면, 반응 혼합물을 농축하고, 조산물을 다이에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 헹구, 화합물 4를 백색 고형물로서 수득하였다 (9.5 g, 수율 90%).

[0225] 화합물 5: 다이소듐 {(5Z)-5-[(4-클로로벤조일)이미노]-2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸리딘-4-일}메틸 포스페이트

[0226] 에탄올 (60 mL) 중에 교반한 인산 (85 %, 15.1 g, 0.154 mol) 용액에 트리부틸아민 (83 mL, 0.35 mol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이를 증발시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM (60 mL)에 용해하였다. DCM 용액을 소듐 셀페이트 상에서 건조시키고, 여과 및 증발하여, 다이-트리부틸-암모늄 다이하이드로젠 포스페이트를 수득하였다.

[0227] 화합물 4 (3.0 g, 0.007 mol)와 상기에서 준비한 트리부틸-암모늄 다이하이드로젠 포스페이트의 혼합물을 DCM (60 mL) 중에 취하여, 10분간 교반하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 증류 추출하고, 수득된 잔류물을 수조에서 60°C에서 10-15분간 가열하였다. 잔류물을 DCM (6 mL)에 다시 용해하고, DCM을 증류한 후 수득한 잔류물을 수조에서 60°C에서 10-15분간 가열하였다. 상기한 공정을 4번 반복하였다.

[0228] (TLC에 의해 관찰된 바와 같이) 완료되면, 잔류물을 DCM (4 mL)에 용해하고, 물 (3x4 mL)로 헹구었다. 유기 상을 분리해 소듐 셀페이트 상에서 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 증발시 수득한 조산물을 물에서 수집하고, 0.2 M 소듐 하이드록사이드를 첨가해 염기성화 하였다 (pH 9-9.5). 염기성화 한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 동결건조하여 화합물 5를 백색 고형물로서 수득하였다 (0.6 g, 수율 17.5%).

[0229]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.78 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.40 (dd, 4H), 7.55 (d, 2H), 8.19 (d, 2H).

[0230] LCMS: 490.1 [M+H].

[0231] HPLC: 8.2분에 순도 >98%.

[0232] 실시예 3 - 여러가지 pH에서 화합물의 용해성

[0233] 방법

[0234] 각각의 시험 화합물 (화합물 1 및 화합물 5) 약 5 mg을 2세트로 칭량하고, 칭량한 각 샘플을 각각의 완충제 5 mL이 든 개별 원심분리 시험관에 넣었다. 이들 시험관 모두 엄밀하게 밀봉하여 오르비탈 셰이커에서 일정한 속

도로 30 ± 1℃에서 교반하였다.

[0235] 24시간 후, 각 완충액 시험관 하나를 셰이커에서 취하였다. 각 회수한 시험관에서 완충액 50  $\mu$ l를 취해 10 mL 관에 넣고, 표시된 부분까지 희석제를 첨가하였다. 그런 후, 각 시험관의 상층액 2.5 mL를 50 mL 시험관으로 옮기고, 25 mL로 만들었다.

[0236] 각각의 50 mL 시험관에서 용액의 공칭 농도는 5  $\mu$ g/mL이었다.

[0237] 40 ng/mL에서 10000 ng/mL 용액의 선형성을 도표로 작성하였다.

[0238] 결과

[0239] 용해성 실험의 결과를 아래 표 1 및 2에 요약하였다.

[0240] 그 결과, 화합물 5는 염기성 용액 (즉, pH >7) 및 약산성 조건에서 화합물 1보다 용해성이 우수한 것으로 나타났다. 특히, 화합물 5는 화합물 1과 비교해 염기성 용액에서 최대 30배로 용해성이 우수하였다.

표 1

[0241] 절대 용해성: 2시간 인큐베이션

| 완충제                    | 용해성 (mg/mL) |        |
|------------------------|-------------|--------|
|                        | 화합물 1       | 화합물 5* |
| HCl 완충제, pH: 1.20      | ND          | ND     |
| 아세트레이트 완충제, pH: 4.50   | ND          | 0.015  |
| 포스페이트 완충제, pH: 7.40    | ND          | 0.119  |
| 염기성 보레이트 완충제, pH: 9.20 | 0.029       | 0.720  |
| 초순수                    | ND          | 0.419  |

주의: ND는 농도가 LLOQ 미만으로, 검출 안됨을 의미함; \*HPLC는 화합물 5에 대해 수행된 분석.

[0242] 표 1. 화합물 1 및 5의 2시간 용해성 실험의 결과

표 2

[0243] 절대 용해성: 20시간 인큐베이션

| 완충제                    | 용해성 (mg/mL) |        |
|------------------------|-------------|--------|
|                        | 화합물 1       | 화합물 5* |
| HCl 완충제, pH: 1.20      | ND          | ND     |
| 아세트레이트 완충제, pH: 4.50   | ND          | 0.015  |
| 포스페이트 완충제, pH: 7.40    | ND          | 0.098  |
| 염기성 보레이트 완충제, pH :9.20 | 0.044       | 1.239  |
| 초순수                    | ND          | 0.036  |

주의: ND는 농도가 LLOQ 미만으로, 검출 안됨을 의미함; \*HPLC는 화합물 5에 대해 수행된 분석.

[0244] 표 2. 화합물 1 및 5의 24시간 용해성 실험의 결과

[0245] 실시예 4 - 화합물의 안정성

[0246] USP 완충제 (pH: 7.40) 중의 화합물 1, 3, 및 5의 5  $\mu$ M 용액을 5 mM DMSO 원액을 이용해 준비하였다. 이들 용액은 써모믹서를 이용해 400 rpm으로 교반하면서 120분간 37℃에서 인큐베이션하였다.

[0247] 0, 15분, 30분, 60분 및 120분 간격으로 화합물 용액에서 충분한 부피로 일부 취하여, 최종 농도로 희석한 후 분석하였다.

[0248] 결과

[0249] 안정성 실험 결과를 아래 표 3에 나타낸다.

[0250] 그 결과, 화합물 3 및 5는 약 염기성 용액 (즉, pH = 7.4)에서 화합물 1과 비슷한 안정성을 가지고 있는 것으로 확인된다.

표 3

| 시험 화합물 | 0.0분 대비 잔류물 % |        |        |        |         |
|--------|---------------|--------|--------|--------|---------|
|        | 0.0 min       | 15 min | 30 min | 60 min | 120 min |
| 화합물 1  | 100.00        | 97.62  | 101.31 | 99.41  | 106.18  |
| 화합물 3  | 100.00        | 86.96  | 93.61  | 88.74  | 75.40   |
| 화합물 5  | 100.00        | 103.92 | 107.58 | 107.88 | 97.30   |

표 3. 포스페이트 완충제 (pH: 7.40)에서의 안정성 비교 데이터

실시예 5 - AMPK의 활성화

INS-1E 인슐린종 세포의 배양 및 화합물 처리

INS-1E 세포는 처리하기 위해 접종하기 전, 10% 소 태아 혈청 대신 5%를 이용해 Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>에 기술된 바와 같이 배양하였다.

화합물 3는 DMSO에 10 mM로 용해하여, -20℃에서 냉동하였다.

화합물 5는 50:50의 물/DMSO 혼합물에 10 mM로 용해하고, 초음파 조 (VWR 초음파 클리너)에서 실온에서 15분간 인큐베이션한 다음 실온에서 보관하였다.

Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>에 기술된 방법에 따라, INS-1E 세포에 화합물 3 및 5를 각각 4 및 16시간 동안 농도를 증가시키면서 무혈청 배지에서 처리하였다.

웨스턴 블롯 분석

INS-1E 세포에 대한 웨스턴 블롯 분석을 Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>에 기술된 바와 같이 수행하였다. 세포 용해물을 30게이지 바늘을 통해 ~8회 통과시킨 다음 10분 동안 +4℃ 및 14000 rpm에서 원심분리하였다. AMPK α 및 인산화된-T172 AMPK α에 대한 정량적인 수치를 β-액틴에 대한 정량적인 수치에 대해 정규화하였다.

결과

웨스턴 블롯 분석 결과를 아래 표 3에 요약하고, 도 1에 그래프로 나타낸다.

그 결과, 화합물 3 및 5는 INS-1E 배양 세포에서 용량-의존적인 방식으로 인산화된-T172 AMPK를 증가시키는 것으로 확인된다. 따라서, 화합물 3 및 5는 AMPK의 작용제이다.

표 4

| 화합물            | 시간   | 대조군  | 2.5 μM | 5 μM | 10 μM |
|----------------|------|------|--------|------|-------|
| 3 (0.1% DMSO)  | 4 h  | 1.00 | 1.62   | 1.88 | 2.95  |
| 5 (0.05% DMSO) | 16 h | 1.00 | 1.29   | 1.62 | 3.21  |

표 4. p-T172 AMPK와 비-인산화된 AMPK 간의 비율

실시예 6 - 스프레그 다울리 랫에서 화합물 1 및 3의 1회 용량 경구 약동학 실험

화합물 1의 제형

포스페이트 완충제 (pH 7.5) 중의 2% w/v 메틸 셀룰로스 용액 10.0 mL를 100 mL 코니컬 플라스크에 2 mm 유리 비드 1 g과 함께 투입하였다. 용액을 자기 교반기에서 왕성하게 교반하였다. 이 용액에 화합물 1 100 mg을 천천히 첨가한 다음 용액을 약 1시간 동안 왕성하게 교반하였다. 제형의 pH는 7.49로 측정되었다. 각 제형은 동물에 투여하기 직전에 신선하게 준비하였다. 제형에서 화합물 1의 최종 농도는 10 mg/mL이었다. 제형은 5 mL/체중 kg으로 투여하였다.

화합물 3의 제형

[0270] 포스페이트 완충제 (pH 7.5) 중의 2% w/v 메틸 셀룰로스 용액 10.0 mL를 100 mL 코니컬 플라스크에 2 mm 유리 비드 1 g과 함께 투입하였다. 용액을 자기 교반기에서 왕성하게 교반하였다. 이 용액에 화합물 3 134 mg을 천천히 첨가한 다음 용액을 약 1시간 동안 왕성하게 교반하였다. 제형의 pH는 7.44로 측정되었다. 각 제형은 동물에 투여하기 직전에 신선하게 준비하였다. 제형에서 화합물 3의 최종 농도는 13.4 mg/mL이었으며, 이는 화합물 1 10 mg/mL과 등가였다. 제형은 5 mL/체중 kg으로 투여하였다.

[0271] 용량 선정 및 선정 근거

[0272] 동물 투여량을 비교하기 위해 화합물 1 및 화합물 3에 대해 각각 용량 50 mg/kg 및 67 mg/kg b.w.을 선정하였다.

[0273] 용량 투여

[0274] 9-11주령의 건강한 스프레그 다울리 랫 수컷 성체를 최소 3일 적응 후 실험에 사용하였다. 공복 상태의 동물에 화합물 1 또는 화합물 3의 제형을 위관 영양을 통해 경구로 각각 체중 당 용량 50 mg/kg 또는 67 mg/kg으로 투여하였다.

[0275] 혈액 샘플 채취

[0276] 이소플루란으로 약하게 마취한 상태에서, 표 6에 상세히 나타낸 바와 같이, 투여 후 다음 72시간 동안, 모세 시험관을 이용한 안와-후방 천자 방법에 의해 항응고제 ( $K_2EDTA$ : 2 mg/혈액 mL)가 든 미리-표지된 관으로 혈액 생검을 채취하였다. 여러 시점에 혈액 샘플을 채취하기 위해 우측 및 좌측 눈을 번갈아 이용하였다. 채취한 혈액 생검은 6000 rpm, 4°C에서 10분간 원심분리하여 혈장 샘플을 분리한 다음 분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

[0277] 결과

[0278] 랫에서 1회 용량 경구 약동학 실험의 결과를 아래 표 4 및 5에 요약하여 나타내고, 도 2에 그래프로 도시한다. 표 4에서,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{extrap}$ ,  $T_{1/2}$  및  $MRT_{last}$  값들은 화합물 1 및 3의 투여 후 검출된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드 (화합물 1)에 대한 것이다.

[0279] 그 결과, 화합물 3 투여시, 화합물 1과 비교해, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 전신 노출이 놀랍게도 2배 증가하였다. 즉, 본 발명의 화합물의 투여는, 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드의 전신 노출 증가를 달성한다.

표 5

| 화합물 번호                              | 1                   | 3                      |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------|
| 용량 (mg/kg b.w.)                     | 50                  | 67<br>(화합물 1의 50과 등가임) |
| $C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )            | 19.60 $\pm$ 5.54    | 40.80 $\pm$ 5.66       |
| $T_{max}$ (h)                       | 7.33 $\pm$ 1.16     | 7.33 $\pm$ 1.16        |
| $AUC_{last}$ ( $h \cdot \mu g/mL$ ) | 449.40 $\pm$ 157.75 | 847.34 $\pm$ 99.98     |
| $AUC_{inf}$ ( $h \cdot \mu g/mL$ )  | 458.31 $\pm$ 154.77 | 880.35 $\pm$ 91.70     |
| $AUC_{extrap}$ (%)                  | 2.33 $\pm$ 1.74     | 3.80 $\pm$ 3.53        |
| $T_{1/2}$ (h)                       | 8.42 $\pm$ 1.47     | 9.59 $\pm$ 2.96        |
| $MRT_{last}$ (h)                    | 14.78 $\pm$ 0.68    | 14.66 $\pm$ 1.45       |

[0281] 표 5. 화합물 1 및 3 투여 후 평균 혈장 약동학 매개변수

표 6

| 혈장내 화합물 1 농도 ( $\mu g/mL$ ) |       |      |       |      |
|-----------------------------|-------|------|-------|------|
| 시간 (h)                      | 화합물 1 |      | 화합물 3 |      |
|                             | 평균    | SD   | 평균    | SD   |
| 0.00                        | 0.00  | 0.00 | 0.00  | 0.00 |
| 0.25                        | 0.62  | 0.62 | 1.13  | 0.13 |
| 0.50                        | 1.98  | 0.59 | 5.53  | 0.73 |

|              |       |      |       |                      |
|--------------|-------|------|-------|----------------------|
| 1.00         | 4.24  | 1.84 | 9.51  | 0.74                 |
| 2.00         | 7.99  | 4.49 | 16.17 | 1.53                 |
| 4.00         | 14.01 | 5.73 | 23.83 | 4.56                 |
| 6.00         | 17.00 | 5.30 | 35.17 | 4.85                 |
| 8.00         | 19.33 | 5.33 | 38.83 | 8.82                 |
| 24.00        | 9.44  | 4.43 | 16.03 | 1.82                 |
| 48.00        | 0.72  | 0.17 | 2.12  | 1.30                 |
| 72.00        | 0.00  | 0.00 | 0.00  | 0.00                 |
| 화합물 1의 정량 하한 |       |      |       | 0.5 $\mu\text{g/mL}$ |

표 6. 화합물 1 및 3의 혈장내 농도

실시에 7 - 스프레그 다울리 랫에서 화합물 5의 1회 용량 경구 약동학 실험

화합물 5 제형

포스페이트 완충제 (pH 7.5) 중의 2% w/v 메틸 셀룰로스 용액 6.0 mL를 100 mL 코니컬 플라스크에 2 mm 유리 비드 1 g과 함께 투입하였다. 용액을 자기 교반기에서 왕성하게 교반하였다. 이 용액에 화합물 5 77 mg을 천천히 첨가한 다음 용액을 약 1시간 동안 왕성하게 교반하였다. 제형의 pH는 7.43으로 측정되었다. 제형은 동물에 투여하기 직전에 신선하게 준비하였다.

용량 투여

9-11주령의 건강한 스프레그 다울리 랫 수컷 성체를 최소 3일 적응 후 실험에 사용하였다. 공복 상태의 동물에 화합물 5의 제형을 위관 영양을 통해 경구로 체중 당 용량 64 mg/kg (투여 부피 5 mL/kg)으로 투여하였다.

혈액 샘플 채취

이소플루란으로 약하게 마취한 상태에서, 투여 후 다음 72시간 동안, 모세 시험관을 이용한 안와-후방 천자 방법에 의해 항응고제 ( $\text{K}_2\text{EDTA}$ : 2 mg/혈액 mL)가 든 미리-표지된 관으로 혈액 생검을 채취하였다. 여러 시점에 혈액 샘플을 채취하기 위해 우측 및 좌측 눈을 번갈아 이용하였다. 채취한 혈액 생검은 6000 rpm, 4°C에서 10분간 원심분리하여 혈장 샘플을 분리한 다음 분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

결과

랫에서 1회 용량 경구 약동학 실험의 결과를 아래 표 7 및 8에 요약하여 나타낸다. 표 7에서,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{\text{last}}$ ,  $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ,  $\text{AUC}_{\text{extrap}}$ ,  $T_{1/2}$  및  $\text{MRT}_{\text{last}}$  값들은 화합물 5 투여 후 검출된 4-클로로-N-[2-[(4-클로로페닐)메틸]-3-옥소-1,2,4-티아다리아졸-5-일]벤즈아미드 (화합물 1)에 대한 것이다. 즉, 화합물 5는 화합물 1의 프로드럭으로서 작용한다.

표 7

|                                                                |                     |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|
| 화합물 번호                                                         | 5                   |
| 용량 (mg/kg b.w.)                                                | 64                  |
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )                                | 30.77 $\pm$ 9.68    |
| $T_{\max}$ (h)                                                 | 6.00 $\pm$ 0.0      |
| $\text{AUC}_{\text{last}}$ ( $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ ) | 612.21 $\pm$ 376.22 |
| $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ( $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ )  | 688.74 $\pm$ 315.05 |
| $\text{AUC}_{\text{extrap}}$ (%)                               | 15.22 $\pm$ 14.63   |
| $T_{1/2}$ (h)                                                  | 9.09 $\pm$ 2.87     |
| $\text{MRT}_{\text{last}}$ (h)                                 | 11.72 $\pm$ 3.69    |

표 7. 화합물 5 투여 후 평균 혈장 약동학 매개변수

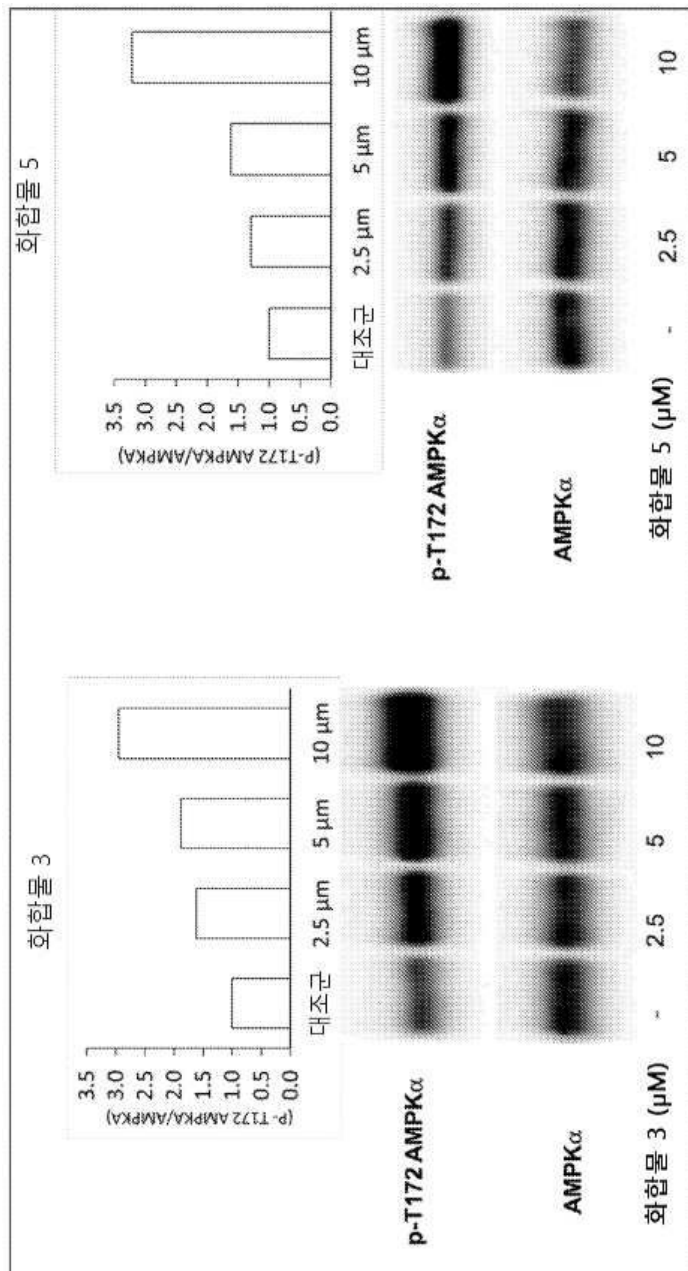
표 8

| 혈장내 화합물 1 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ ) |       |                      |
|-----------------------------------|-------|----------------------|
| 시간 (h)                            | 화합물 5 |                      |
|                                   | 평균    | SD                   |
| 0.00                              | 0.00  | 0.00                 |
| 0.25                              | 0.84  | 0.20                 |
| 0.50                              | 2.39  | 0.50                 |
| 1.00                              | 4.78  | 1.42                 |
| 2.00                              | 11.09 | 2.17                 |
| 4.00                              | 23.97 | 10.19                |
| 6.00                              | 30.77 | 9.68                 |
| 8.00                              | 29.23 | 10.80                |
| 24.00                             | 13.84 | 10.73                |
| 48.00                             | 0.23  | 0.40                 |
| 72.00                             | 0.00  | 0.00                 |
| 화합물 1의 정량 하한                      |       | 0.5 $\mu\text{g/mL}$ |

표 8. 화합물 5의 투여 후 혈장내 화합물 1의 농도

도면

도면1



도면2

