



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년12월21일
(11) 등록번호 10-1214433
(24) 등록일자 2012년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/00 (2006.01) A61K 31/7042 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7019362
(22) 출원일자(국제) 2005년03월03일
심사청구일자 2010년02월05일
(85) 번역문제출일자 2006년09월20일
(65) 공개번호 10-2006-0132737
(43) 공개일자 2006년12월21일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/004152
(87) 국제공개번호 WO 2005/085265
국제공개일자 2005년09월15일
(30) 우선권주장
JP-P-2004-00061429 2004년03월04일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003000712 A1
JP2003012686 A
JP2002193948 A
전체 청구항 수 : 총 17 항

(73) 특허권자
깃세이 야쿠힌 교교 가부시킴가이샤
일본 나가노켄 마즈모토시 요시노 19번 48고
(72) 발명자
후시미 노부히코
일본국 399-8304 나가노켄 미나미아즈미군 호타카
마치 오아자카시와바라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교
교 가부시킴가이샤 줌오켄큐쇼내
후지쿠라 히데키
일본국 399-8304 나가노켄 미나미아즈미군 호타카
마치 오아자카시와바라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교
교 가부시킴가이샤 줌오켄큐쇼내
이사지 마사유키
일본국 399-8304 나가노켄 미나미아즈미군 호타카
마치 오아자카시와바라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교
교 가부시킴가이샤 줌오켄큐쇼내
(74) 대리인
정삼영

심사관 : 최준호

(54) 발명의 명칭 **축합 헤테로환 유도체, 그것을 함유하는 의약 조성물 및 그의약 용도**

(57) 요약

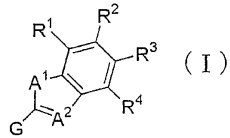
본 발명은, 인간 SGLT활성 저해작용을 발현하고, 당뇨병, 식후 고혈당, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의, 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제로서 유용한, 하기 일반식 (I)로 표시되는 합질소 축합환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그

[R¹ 및 R⁴는 어느 한 쪽이 일반식 (S)로 표시되는 기(R⁵ 및 R⁶는 H, OH, 할로겐 원자 등; Q는 알킬렌기 등; 환 A는 아릴기 등), 다른쪽이 H, OH, 아미노기 등; R² 및 R³는 H, OH, 아미노기, 할로겐 원자, 치환가능한 알킬 등; A¹은 O, S 등; A²는 CH, 또는 N; G는 하기 일반식 (G-1) 또는 (G-2)로 표시되는 기(E¹은 H, F 또는 OH; E²는 H, F, 메틸기 등)], 및 그것을 함유하는 의약조성물 및 그 의약용도를 제공하는 것이다.

특허청구의 범위

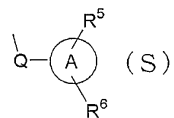
청구항 1

하기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그:



[식 중

R¹ 및 R⁴는 어느 한 쪽이 일반식



(식 중

R⁵ 및 R⁶는, 독립하여, 수소 원자, 수산기, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₅ 알케닐기, C₂₋₆ 알키닐기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알케닐옥시기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 할로(C₁₋₆ 알킬티오)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₂₋₆ 알케닐)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬티오)기, 카르복시기, 카르복시(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시(C₂₋₆ 알케닐)기, 카르복시(C₁₋₆ 알콕시)기, 카르복시(C₁₋₆ 알킬티오)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₂₋₆ 알케닐)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알콕시)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알킬티오)기, C₁₋₆ 알킬술피닐기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, -U-V-W-N(R⁷)-Z, 또는 환치환기로서, 비치환이거나 하기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기 1~3개로 치환된 하기 치환기 (i)~(xxviii)이고; (i) C₆₋₁₀ 아릴기, (ii) C₆₋₁₀ 아릴-O-, (iii) C₆₋₁₀ 아릴-S-, (iv) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알킬)기, (v) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알콕시)기, (vi) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알킬티오)기, (vii) 헤테로아릴기, (viii) 헤테로아릴-O-, (ix) 헤테로아릴-S-, (x) 헤테로 아릴(C₁₋₆ 알킬)기, (xi) 헤테로아릴(C₁₋₆ 알콕시)기, (xii) 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬티오)기, (xiii) C₃₋₇ 시클로알킬기, (xiv) C₃₋₇ 시클로알킬-O-, (xv) C₃₋₇ 시클로알킬-S-, (xvi) C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, (xvii) C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알콕시)기, (xviii) C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬티오)기, (xix) 헤테로시클로알킬기, (xx) 헤테로시클로알킬-O-, (xxi) 헤테로시클로알킬-S-, (xxii) 헤테로시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, (xxiii) 헤테로시클로알킬(C₁₋₆ 알콕시)기, (xxiv) 헤테로시클로알킬(C₁₋₆ 알킬티오)기, (xxv) 방향족 환상 아미노기, (xxvi) 방향족 환상 아미노(C₁₋₆ 알킬)기, (xxvii) 방향족 환상 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기 또는 (xxviii) 방향족 환상 아미노(C₁₋₆ 알킬티오)기,

U는 -O-, -S-또는 단결합이고(단, U가 -O-또는 -S-인 경우, V 및 W는 동시에 단결합은 아님);

V는 비치환이거나 수산기로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌기, C₂₋₆ 알케닐렌기 또는 단결합이고;

W는 -CO-, -SO₂-, -C(=NH)-또는 단결합이고;

Z는, 독립하여, 수소 원자, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₆₋₁₀ 아릴(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기, 포르밀기, -R^A, -COR^B, -SO₂R^B, -CON(R^C)R^D, -CSN(R^C)R^D, -SO₂NHR^A 또는 -C(=NR^B)N(R^F)R^G이고;

R⁷, R^A, R^C 및 R^D는, 독립하여, 수소 원자, 비치환이거나 하기 치환기군 β로부터 선택되는 임의의 기 1~5개로

치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 비치환이거나 치환기군 α 로부터 선택되는 임의의 기 1~3개로 치환된 하기 치환기 (xxix)~(xxxii)이고;

(xxix) C_{6-10} 아릴기, (xxx) 헤테로아릴기, (xxxi) C_{3-7} 시클로알킬기 또는 (xxxii) 헤테로시클로알킬기

또는, Z 및 R^7 이 결합하여, 인접하는 질소 원자와 함께 비치환 지환식 아미노기를 형성하거나, 하기 치환기군 α 로부터 선택되는 임의의 기 1~3로 치환된 지환식 아미노기를 인접하는 질소 원자와 함께 형성하고; 혹은

R^C 및 R^D 가 결합하여, 인접하는 질소 원자와 함께 비치환 지환식 아미노기를 형성하거나, 하기 치환기군 α 로부터 선택되는 임의의 기 1~3개로 치환된 지환식 아미노기를 인접하는 질소 원자와 함께 형성하고;

R^B 는 C_{2-7} 알콕시카르보닐기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, C_{6-10} 아릴술폰닐아미노기, 비치환이거나 하기 치환기군 β 로부터 선택되는 임의의 기 1~5개로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 비치환이거나 하기 치환기군 α 로부터 선택되는 임의의 기 1~3개로 치환된 하기 치환기 (xxxiii)~(xxxvi)이고; (xxxiii) C_{6-10} 아릴기, (xxxiv) 헤테로아릴기, (xxxv) C_{3-7} 시클로알킬기 또는 (xxxvi) 헤테로시클로알킬기,

R^E , R^F 및 R^G 는, 독립하여, 수소 원자, 시아노기, 카르바모일기, C_{2-7} 아실기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, C_{6-10} 아릴 (C_{2-7} 알콕시 카르보닐)기, 니트로기, C_{1-6} 알킬술폰닐기, 술팜이드기, 카르바미도일기, 또는 비치환이거나 하기 치환기군 β 로부터 선택되는 임의의 기 1~5개로 치환된 C_{1-6} 알킬기이거나; 또는

R^E 및 R^F 가 결합하여 에틸렌기를 형성하거나; 혹은

R^F 및 R^G 가 결합하여, 인접하는 질소 원자와 함께 비치환 지환식 아미노기를 형성하거나, 하기 치환기군 α 로부터 선택되는 임의의 기로 치환된 지환식 아미노기를 인접하는 질소 원자와 함께 형성하고;

Q 는 $-C_{1-6}$ 알킬렌-, $-C_{2-6}$ 알케닐렌-, $-C_{2-6}$ 알키닐렌-, $-C_{1-6}$ 알킬렌- O -, $-C_{1-6}$ 알킬렌- S -, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-, $-S-C_{1-6}$ 알킬렌-, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $O-C_{1-6}$ 알킬렌-, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $S-C_{1-6}$ 알킬렌-, $-\text{CON}(R^8)-$, $-\text{N}(R^8)C=O-$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- $\text{CON}(R^8)-$, 또는 $-\text{CON}(R^8)-C_{1-6}$ 알킬렌- 이고;

R^8 은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고;

환 A 는 C_{6-10} 아릴기 또는 헤테로아릴기(임)로 표시되는 기이고,

다른 쪽이, 수소 원자, 수산기, 아미노기, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 시아노기, 카르복시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 시아노(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르바모일(C_{1-6} 알킬)기, 아미노(C_{1-6} 알킬)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 카르복시(C_{1-6} 알콕시)기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알콕시)기, 카르바모일(C_{1-6} 알콕시)기, 아미노(C_{1-6} 알콕시)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알콕시)기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{3-7} 시클로알킬 옥시기, C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기, 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기이고;

R^2 및 R^3 는, 독립하여, 수소 원자, 수산기, 아미노기, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 시아노기, 카르복시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 시아노(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르바모일(C_{1-6} 알킬)기, 아미노(C_{1-6} 알킬)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 카르복시(C_{1-6} 알콕시)기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알콕시)기, 카르바모일(C_{1-6} 알콕시)기, 아미노(C_{1-6} 알콕시)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알콕시)기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{3-7} 시클로알킬 옥시기, C_{3-7}

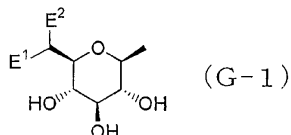
시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, 또는 C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알콕시)기이고;

A¹은 O, S 또는 NR⁹이고;

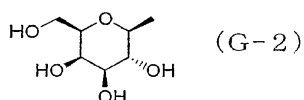
A²는 CH 또는 N이고;

R⁹은 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기이고;

G는 식



또는 식



으로 표시되는 기이고;

E¹은 수소 원자, 불소 원자 또는 수산기이고;

E²는 수소 원자, 불소 원자, 메틸기 또는 히드록시메틸기이고;

상기 프로드러그는, 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 1 이상의 수산기에, C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₆₋₁₀ 아릴(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)기 및 C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기를 가지는 화합물을 의미하고,

[치환기군 α]

할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 술파모일기, 및 -CON(R^H)R¹

[치환기군 β]

할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 할로(C₁₋₆ 알킬티오)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬티오)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시기)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬티오)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬) 우레이도기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술파미드기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]술파미드기, C₂₋₇ 아실아미노기, 아미노(C₂₋₇ 아실아미노)기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, 카르바모일(C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, -CON(R^H)R¹, 및 비치환이거나 상기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기 1~3개로 치환된 하기 치환기 (xxxvii)~(xxxviii);

(xxxvii) C₆₋₁₀ 아릴기, (xxxviii) C₆₋₁₀ 아릴-O-, (xxxix) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알콕시)기, (xxxx) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알킬티오)기, (xxxxi) 헤테로아릴기, (xxxixii) 헤테로아릴-O-, (xxxixiii) C₃₋₇ 시클로알킬기, (xxxixiv) C₃₋₇ 시클로알킬-O-, (xxxixv) 헤테로시클로알킬기, (xxxixvi) 헤테로시클로알킬-O-, (xxxixvii) 치환식 아미노기 또는

(xxxxviii) 방향족 환상 아미노기,

R^H 및 R^I 는, 독립하여, 각각, 비치환이거나 수소 원자 또는 하기 치환기군 γ 로부터 선택되는 임의의 기 1~3로 치환된 C_{1-6} 알킬기이거나; 혹은

양자가 결합하여, 인접하는 질소 원자와 함께 비치환 지환식 아미노기를 형성하거나, 하기 치환기군 δ 로부터 선택되는 임의의 기를 1~3로 치환된 지환식 아미노기를 인접하는 질소 원자와 함께 형성하고;

[치환기군 γ]

할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C_{1-6} 알콕시기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 아미노(C_{1-6} 알콕시)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술파미드기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]술파미드기, C_{2-7} 아실아미노기, 아미노(C_{2-7} 아실아미노)기, C_{1-6} 알킬술폰닐기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, 카르바모일(C_{1-6} 알킬술폰닐아미노)기, 카르복시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 술파모일기 및 $-\text{CON}(R^J)R^K$

[치환기군 δ]

할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 아미노(C_{1-6} 알킬)기, 아미노(C_{1-6} 알콕시)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 술파모일기 및 $-\text{CON}(R^J)R^K$

R^J 및 R^K 는, 독립하여, 각각, 수소 원자 또는 수산기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 비치환이거나 C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 및 카르바모일기로부터 선택되는 임의의 기 1~3로 치환된 C_{1-6} 알킬기이거나; 혹은

양자가 결합하여, 인접하는 질소 원자와 함께 비치환 지환식 아미노기를 형성하거나, 수산기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, C_{1-6} 알킬기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 및 카르바모일기로부터 선택되는 임의의 기 1~3개로 치환된 지환식 아미노기를 인접하는 질소 원자와 함께 형성한다.]

청구항 2

제 1 항에 있어서, Q가 메틸렌기, 에틸렌기, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 3

제 2 항에 있어서, Q가 에틸렌기인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 4

제 2 항에 있어서, Q가 메틸렌기인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R^5 및 R^6 가, 독립하여, 수소 원자, 수산기, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-6} 알케닐옥시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{2-6} 알케닐티오기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알

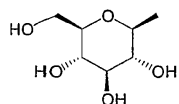
콕시)기, 할로(C_{1-6} 알킬티오)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{2-6} 알케닐)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기 또는 히드록시(C_{1-6} 알킬티오)기인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 환 A가 벤젠환 또는 피리딘환인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 7

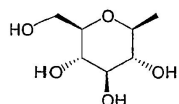
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, G가 식



으로 표시되는 기인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 8

제 6 항에 있어서, G가 식



으로 표시되는 기인 것을 특징으로 하는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그.

청구항 9

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재된 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용 의약 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재된 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 인간 SGLT활성 저해제.

청구항 11

제 10 항에 있어서, SGLT가 SGLT1 및 SGLT2로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것을 특징으로 하는 인간 SGLT 활성 저해제.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 식후 고혈당 억제제인 것을 특징으로 하는 인간 SGLT활성 저해제.

청구항 13

제 10 항에 있어서, 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제인 것을 특징으로 하는 인간 SGLT활성 저해제.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 고혈당증에 기인하는 질환이 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사이상, 아테롬성 동맥경화증, 고

혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환인 것을 특징으로 하는 인간 SGLT활성 저해제.

청구항 15

제 9 항에 있어서, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로렉시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 이루어지는 것을 특징으로 하는 의학 조성물.

청구항 16

제 10 항에 있어서, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로렉시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 이루어지는 것을 특징으로 하는 인간 SGLT활성 저해제.

청구항 17

(A) 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 기재된 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염,

또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 술로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합하여 이루어지는 식후 고혈당억제용 의약조성물.

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

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의약품으로서 유용한 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 그것을 함유하는 의약 조성물 및 그 의약 용도에 관한 것이다.

[0002] 또한 상세하게 기술하면, 본 발명은, 예를 들면, 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증 또는 비만증 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제로서 유용한, 인간 SGLT활성 저해작용을 갖는 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 그것을 함유하는 의약 조성물 및 그 의약 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 당뇨병은 식생활의 변화나 운동부족을 배경으로 한 생활 습관병의 하나이다. 그 때문에, 당뇨병환자에게는 식사요법이나 운동요법이 실시되고 있는데, 충분한 컨트롤이나 계속적인 실시가 곤란한 경우, 약물요법이 병용되고 있다. 또, 당뇨병의 치료에 의해 만성 합병증의 발증이나 진전을 저지하기 위해서는, 장기에 걸친 엄격한 혈당 컨트롤이 필요한 것이 대규모 임상시험에 의해 확인되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 1 및 2 참조). 게다가, 내당능이상이나 대혈관 장애에 관한 많은 역학연구는, 당뇨병과 더불어, 경계형인 내당능이상도 대혈관 장애의 리스크 인자인 것을 나타내고 있어, 식후 고혈당 시정의 필요성이 주목되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 3 참조).

[0004] 현재, 최근의 당뇨병 환자수의 급증을 배경으로 당뇨병 치료약으로서 여러 약제가 개발되고 있고, 비구아나이드약, 술폰닐우레아약, 인슐린 감수성 증강약이나 α -글루코시다제 저해약 등의 당뇨병 치료약이 사용되고 있다. 그러나, 비구아나이드약에는 락트산 아시도시스, 술폰닐우레아약에는 저혈당, 인슐린 감수성 증강약에는 부종 등의 부작용이 확인되는데다, 비만화를 촉진시키는 것이 염려되고 있다. 또, 소장에서의 당질의 소화·흡수를 지연시키는 α -글루코시다제 저해약이 식후 고혈당 개선을 위해 사용되고 있고, 그 하나인 아카보스에는, 내당능이상자에게 적응함으로써, 당뇨병의 발증을 예방 또는 지연시키는 효과가 있는 것이 보고되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 4 참조). 그러나, α -글루코시다제 저해약은, 단당인 글루코스 섭취에 의한 혈당상승에는 작용하지 않기 때문에(예를 들면, 하기 문헌 5 참조), 최근에서의 식사 중의 당질 구성의 변화에 따라, 더욱 광범위한 당질 흡수 저해작용이 요청되고 있다.

[0005] 또, 최근, 신장에 있어서 과잉한 글루코스의 재흡수를 저해함으로써 요당의 배설을 촉진시켜서 혈당값을 저하시키는, 새로운 타입의 당뇨병 치료약의 연구개발이 추진되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 6 참조). 또, 신장의 후방 요세관의 S1 영역에 SGLT2(나트륨 의존성 글루코스 수송 담체2)가 존재하고, 이 SGLT2가 사구체 여과된 글루코스의 재흡수에 주로 관여하고 있는 것이 보고되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 7 참조). 그 때문에, 인간 SGLT2를 저해함으로써 신장에서의 과잉한 글루코스의 재흡수를 억제하여, 요로부터 과잉한 글루코스를 배설시켜

서 혈당값을 정상화 할 수 있다. 또, 이러한 요당 배설촉진약은 과잉한 혈당을 요로부터 배설시키기 때문에, 체내에서의 당의 축적이 감소하므로, 비만증의 방지 또는 경감 효과나 이노효과도 기대할 수 있다. 게다가, 고혈당증에 기인하고, 당뇨병이나 비만증의 진전에 따라 발증하는 각종 관련 질환에도 유용하다고 생각된다.

- [0006] 게다가, 당질의 흡수를 담당하는 소장에는, SGLT1(나트륨 의존성 글루코스 수송담체 1)이 존재하는 것이 알려져 있다. 또, 인간 SGLT1의 선천적 이상에 의한 기능부전의 환자에서는 글루코스 및 갈락토스의 흡수가 불량으로 되는 것이 보고 되고 있고(예를 들면, 하기 문헌 8~10 참조), SGLT1은 글루코스와 갈락토스의 흡수에 관여 하는 것이 확인되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 11 및 12 참조). 아울러, OLETF 래트나 스트랩토조토신 유발 당뇨병 래트에 있어서 SGLT1의 mRNA나 단백질이 증가하고, 글루코스 등의 흡수가 항진하고 있는 것이 확인되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 13 및 14 참조). 또, 당뇨병 환자는, 일반적으로 당질의 소화·흡수가 항진하고 있고, 예를 들면 인간 소장에 있어서, SGLT1의 mRNA나 단백질이 고발현되고 있는 것이 확인되고 있다(예를 들면, 하기 문헌 15 참조). 그 때문에, 인간 SGLT1을 저해함으로써 소장에서의 글루코스 등의 당질 흡수를 저해하여 혈당값의 상승을 억제할 수 있고, 특히, 상기 작용기작에 기초하여 당질 흡수를 지연시켜 식후 고혈당의 시정이 가능하다고 생각된다.
- [0007] 따라서, 상기의 문제를 경감 또는 해소하기 위해, 인간 SGLT 활성 저해작용을 갖는 새로운 작용기서에 의한 당뇨병 치료약의 조기 개발이 촉망되고 있다.
- [0008] 본 발명 기재의 축합 헥테로환 유도체는 완전히 신규한 화합물이며, 당해 유도체가 SGLT1 저해활성 및/또는 SGLT2 저해활성을 갖고 있고, 소장에서 글루코스나 갈락토스의 흡수를 저해하거나, 또는 신장에서의 과잉한 글루코스의 재흡수를 억제하는 약제로서 유용한 것은 조금도 보고되어 있지 않다.
- [0009] 문헌 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993년 9월, 제329권, 제14호, p.977-986;
- [0010] 문헌 2: UK Prospective Diabetes Study Group, 「란셋(Lancet)」, 1998년 9월, 제352권, 제9131호, p.837-853;
- [0011] 문헌 3: 토미나가 마코토, 「내분비·당뇨병과」, 2001년 11월, 제13권, 제5호, p.534-542;
- [0012] 문헌 4: Jean-Louis Chiasson, 외 5명, 「란셋(Lancet)」, 2002년 6월, 제359권, 제9323호, p.2072-2077;
- [0013] 문헌 5: 코다카 히로유키, 외 3명, 「일본영양·식량학회지」, 1992년, 제45권, p.27;
- [0014] 문헌 6: Luciano Rossetti, 외 4명, 「J. Clin. Invest.」, 1987년 5월, 제79권, p.1510-1515;
- [0015] 문헌 7: Yoshikatsu Kanai, 외 4명, 「J. Clin. Invest.」, 1994년 1월, 제93권, p.397-404;
- [0016] 문헌 8: 바바 타다오, 외 1명, 「별책 일본임상 영역별 증후군 시리즈」, 1998년, 제19호, p.552-554;
- [0017] 문헌 9: 카사하라 미치히로, 외 2명, 「최신의학」, 1996년 1월, 제51권, 제1호, p.84-90;
- [0018] 문헌 10: 츠치야 토모후사, 외 1명, 「일본 임상」, 1997년 8월, 제55권, 제8호, p.2131-2139;
- [0019] 문헌 11: 가나이 요시카즈, 「콩팥과 투석」, 1998년 12월, 제45권, 임시증간호, p.232-237;
- [0020] 문헌 12: E. Turk, 외 4명, 「네이처(Nature)」, 1991년 3월, 제350권, p.354-356;
- [0021] 문헌 13: Y. Fujita, 외 5명, 「Diabetologia」, 1998년, 제41권, p.1459-1466;
- [0022] 문헌 14: J. Dyer, 외 5명, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997년, 제25권, p.479S;
- [0023] 문헌 15: J. Dyer, 외 4명, 「Am. J. Physiol.」, 2002년 2월, 제282권, 제2호, p.G241-G248

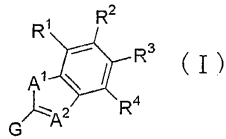
발명의 상세한 설명

- [0024] 본 발명자들은, 인간 SGLT활성 저해작용을 발현하는 화합물을 찾아내기 위해 예의 검토한 결과, 하기 일반식 (I)로 표시되는 어떤 종류의 축합 헥테로환 유도체가, 하기한 바와 같이 인간 SGLT1 및/또는 SGLT2 저해활성을 발현하고, 혈당값 상승 억제작용 혹은 혈당 저하작용을 갖는 우수한 약제라고 하는 지견을 얻고, 본 발명을 이루게 되었다.
- [0025] 본 발명은, 인간 SGLT활성 저해작용을 발현하는 신규한 화합물, 그것을 함유하는 의약 조성물 및 그 의약 용도

를 제공하는 것이다.

[0026] 즉 본 발명은,

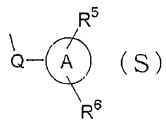
[0027] [1] 하기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그:



[0028]

[0029] [식 중

[0030] R^1 및 R^4 는 어느 한 쪽이 일반식



[0031]

[0032] (식 중

[0033] R^5 및 R^6 는, 독립하여, 수소 원자, 수산기, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{2-5} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-6} 알케닐옥시기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{2-6} 알케닐티오기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 할로(C_{1-6} 알킬티오)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{2-6} 알케닐)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬티오)기, 카르복시기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{2-6} 알케닐)기, 카르복시(C_{1-6} 알콕시)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬티오)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{2-6} 알케닐)기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알콕시)기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알킬티오)기, C_{1-6} 알킬술폰닐기, C_{1-6} 알킬술폰닐기, $-U-V-W-N(R^7)-Z$, 또는 환치환기로서 하기 치환기군 α 로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 하기 치환기 (i) ~ (xxviii)이고; (i) C_{6-10} 아릴기, (ii) C_{6-10} 아릴-O-, (iii) C_{6-10} 아릴-S-, (iv) C_{6-10} 아릴(C_{1-6} 알킬)기, (v) C_{6-10} 아릴(C_{1-6} 알콕시)기, (vi) C_{6-10} 아릴(C_{1-6} 알킬티오)기, (vii) 헤테로아릴기, (viii) 헤테로아릴-O-, (ix) 헤테로아릴-S-, (x) 헤테로 아릴(C_{1-6} 알킬)기, (xi) 헤테로아릴(C_{1-6} 알콕시)기, (xii) 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬티오)기, (xiii) C_{3-7} 시클로알킬기, (xiv) C_{3-7} 시클로알킬-O-, (xv) C_{3-7} 시클로알킬-S-, (xvi) C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기, (xvii) C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기, (xviii) C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬티오)기, (xix) 헤테로시클로알킬기, (xx) 헤테로시클로알킬-O-, (xxi) 헤테로시클로알킬-S-, (xxii) 헤테로시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기, (xxiii) 헤테로시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기, (xxiv) 헤테로시클로알킬(C_{1-6} 알킬티오)기, (xxv) 방향족 환상 아미노기, (xxvi) 방향족 환상 아미노(C_{1-6} 알킬)기, (xxvii) 방향족 환상 아미노(C_{1-6} 알콕시)기 또는 (xxviii) 방향족 환상 아미노(C_{1-6} 알킬티오)기

[0034] J는 수산기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬렌기, 또는 C_{2-6} 알케닐기이고;

[0035] U는 -O-, -S-또는 단결합이고(단, U가 -O-또는 -S-인 경우, V 및 W는 동시에 단결합은 아님);

[0036] V는 수산기를 가지고 있어도 되는 C_{1-6} 알킬렌기, C_{2-6} 알케닐렌기 또는 단결합이고;

[0037] W는 -CO-, -SO₂-, -C(=NH)-또는 단결합이고;

[0038] Z는, 독립하여, 수소 원자, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, C_{6-10} 아릴(C_{2-7} 알콕시 카르보닐)기, 포르밀기, $-R^A$, $-COR^B$, $-SO_2R^B$, $-CON(R^C)R^D$, $-CSN(R^C)R^D$, $-SO_2NHR^A$ 또는 $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$ 이고;

[0039] R^7 , R^A , R^C 및 R^D 는, 독립하여, 수소 원자, 하기 치환기군 β 로부터 선택되는 임의의 기를 1~5개 가지고 있어도

되는 C₁₋₆ 알킬기, 또는 하기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 하기 치환기 (xxix)~(xxxii)이고;

[0040] (xxix) C₆₋₁₀ 아릴기, (xxx) 헤테로아릴기, (xxxi) C₃₋₇ 시클로알킬기 또는 (xxxii) 헤테로시클로알킬기

[0041] 또는, Z 및 R⁷이 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 하기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 지환식 아미노기를 형성해; 혹은

[0042] R^C 및 R^D가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 하기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 지환식 아미노기를 형성하고;

[0043] R^B는 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, C₆₋₁₀ 아릴술폰닐아미노기, 하기 치환기군 β로부터 선택되는 임의의 기를 1~5개 가지고 있어도 되는 C₁₋₆ 알킬기, 또는 하기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 하기 치환기 (xxxiii)~(xxxvi)이고; (xxxiii) C₆₋₁₀ 아릴기, (xxxiv) 헤테로아릴기, (xxxv) C₃₋₇ 시클로알킬기 또는 (xxxvi) 헤테로시클로알킬기

[0044] R^E, R^F 및 R^G는, 독립하여, 수소 원자, 시아노기, 카르바모일기, C₂₋₇ 아실기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₆₋₁₀ 아릴 (C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기, 니트로기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, 술폰미드기, 카르바미미도일기, 또는 하기 치환기군 β로부터 선택되는 임의의 기를 1~5개 가지고 있어도 되는 C₁₋₆ 알킬기이거나; 또는

[0045] R^E 및 R^F가 결합하여 에틸렌기를 형성하거나; 혹은

[0046] R^F 및 R^G가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 하기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기를 가지고 있어도 되는 지환식 아미노기를 형성하고;

[0047] Q는 -C₁₋₆ 알킬렌-, -C₂₋₆ 알케닐렌-, -C₂₋₆ 알키닐렌-, -C₁₋₆ 알킬렌-O-, -C₁₋₆ 알킬렌-S-, -O-C₁₋₆ 알킬렌-, -S-C₁₋₆ 알킬렌-, -C₁₋₆ 알킬렌-O-C₁₋₆ 알킬렌-, -C₁₋₆ 알킬렌-S-C₁₋₆ 알킬렌-, -CON(R⁸)-, -N(R⁸)C=O-, -C₁₋₆ 알킬렌-CON(R⁸)-, 또는 -CON(R⁸)-C₁₋₆ 알킬렌- 이고;

[0048] R⁸은 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기이고;

[0049] 환 A는 C₆₋₁₀ 아릴기 또는 헤테로아릴기임)

[0050] 로 표시되는 기이고, 다른쪽이, 수소 원자, 수산기, 아미노기, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 시아노기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 시아노(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, 카르바모일(C₁₋₆ 알킬)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 카르복시(C₁₋₆ 알콕시)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알콕시)기, 카르바모일(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬 옥시기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, 또는 C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알콕시)기이고;

[0051] R² 및 R³는, 독립하여, 수소 원자, 수산기, 아미노기, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 시아노기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 시아노(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, 카르바모일(C₁₋₆ 알킬)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 카르복시(C₁₋₆ 알콕시)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알콕시)기, 카르바모일(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬 옥시기, C₃₋₇

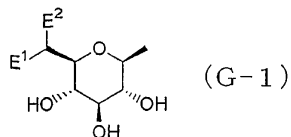
시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, 또는 C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알콕시)기이고;

[0052] A¹은 O, S 또는 NR⁹이고;

[0053] A²는 CH 또는 N이고;

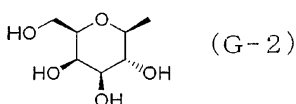
[0054] R⁹은 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기이고;

[0055] G는 식



[0056]

[0057] 또는 식



[0058]

[0059] 으로 표시되는 기이고;

[0060] E¹은 수소 원자, 불소 원자 또는 수산기이고;

[0061] E²는 수소 원자, 불소 원자, 메틸기 또는 히드록시메틸기이고;

[0062] [치환기군 α]

[0063] 할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₁₋₆ 알킬술포닐아미노기, C₁₋₆ 알킬술포닐아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 술파모일기, 및 -CON(R^H)R¹

[0064] [치환기군 β]

[0065] 할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 할로(C₁₋₆ 알킬티오)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬티오)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬티오)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술파미드기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]술파미드기, C₂₋₇ 아실아미노기, 아미노(C₂₋₇ 아실아미노)기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₁₋₆ 알킬술포닐아미노기, 카르바모일(C₁₋₆ 알킬술포닐아미노)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, -CON(R^H)R¹, 및 상기 치환기군 α로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 하기 치환기(xxxvii)~(xxxviii);

[0066] (xxxvii) C₆₋₁₀ 아릴기, (xxxviii) C₆₋₁₀ 아릴-O-, (xxxix) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알콕시)기, (xxxx) C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆ 알킬티오)기, (xxxxi) 헤테로아릴기, (xxxixii) 헤테로아릴-O-, (xxxixiii) C₃₋₇ 시클로알킬기, (xxxixiv) C₃₋₇ 시클로알킬-O-, (xxxixv) 헤테로시클로알킬기, (xxxixvi) 헤테로시클로알킬-O-, (xxxixvii) 지환식 아미노기 또는 (xxxixviii) 방향족 환상 아미노기

[0067] R^H 및 R¹는, 독립하여, 각각, 수소 원자 또는 하기 치환기군 γ로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어

도 되는 C₁₋₆ 알킬기이거나; 혹은

[0068] 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 하기 치환기군 δ로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 지환식 아미노기를 형성하고;

[0069] [치환기군 γ]

[0070] 할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술파미드기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]술파미드기, C₂₋₇ 아실아미노기, 아미노(C₂₋₇ 아실아미노)기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, 카르바모일(C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 술파모일기 및 -CON(R^J)R^K

[0071] [치환기군 δ]

[0072] 할로젠 원자, 수산기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기, 아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 아미노(C₁₋₆ 알콕시)기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 술파모일기 및 -CON(R^J)R^K

[0073] R^J 및 R^K는, 독립하여, 각각, 수소 원자 또는 수산기, 아미노기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, 및 카르바모일기로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 C₁₋₆ 알킬기이거나; 혹은

[0074] 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 수산기, 아미노기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, C₁₋₆ 알킬기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₁₋₆ 알킬)기, 및 카르바모일기로부터 선택되는 임의의 기를 1~3개 가지고 있어도 되는 지환식 아미노기를 형성하고;

[0075] [2] Q가 메틸렌기, 에틸렌기, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂- 또는 -CH₂S-인, 상기 [1] 기재의 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그;

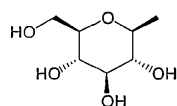
[0076] [3] Q가 에틸렌기인, 상기 [2] 기재의 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그;

[0077] [4] Q가 메틸렌기인, 상기 [2] 기재의 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그;

[0078] [5] R⁵ 및 R⁶가, 독립하여, 수소 원자, 수산기, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알키닐기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알케닐옥시기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, 할로(C₁₋₆ 알킬티오)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₂₋₆ 알케닐)기, 히드록시(C₁₋₆ 알콕시)기 또는 히드록시(C₁₋₆ 알킬티오)기인, 상기 [1] 기재의 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그;

[0079] [6] 환 A가 벤젠환 또는 피리딘환인, 상기 [1] ~ [5] 기재의 축합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그;

[0080] [7] G가 식



[0081]

- [0082] 으로 표시되는 기인, 상기 [1]~[6] 기재의 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그;
- [0083] [8] 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효성분으로서 함유하는 의약 조성물;
- [0084] [9] 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염 또는 그것들의 프로드러그를 유효성분으로서 함유하는 인간 SGLT활성 저해제;
- [0085] [10] SGLT가 SGLT1 및/또는 SGLT2인, 상기 [9] 기재의 인간 SGLT 활성 저해제;
- [0086] [11] 식후 고혈당 억제제인, 상기 [9] 기재의 인간 SGLT활성 저해제;
- [0087] [12] 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제인, 상기 [9] 기재의 인간 SGLT활성 저해제;
- [0088] [13] 고혈당증에 기인하는 질환이 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환인, 상기 [12] 기재의 인간 SGLT활성 저해제;
- [0089] [14] 내당능이상자의 당뇨병에의 이행 저지제인, 상기 [9] 기재의 인간 SGLT활성 저해제;
- [0090] [15] 제형이 서방성 제제인, 상기 [8] 기재의 의약 조성물;
- [0091] [16] 제형이 서방성 제제인, 상기 [9] 기재의 인간 SGLT활성 저해제;
- [0092] [17] 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는 식후 고혈당의 억제방법;
- [0093] [18] 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료방법;
- [0094] [19] 고혈당증에 기인하는 질환이 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환인, 상기 [18] 기재의 예방 또는 치료 방법;
- [0095] [20] 상기 [1]~[9] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는 내당능이상자의 당뇨병에의 이행 저지 방법;
- [0096] [21] 식후 고혈당 억제용의 의약 조성물을 제조하기 위한, 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 사용;
- [0097] [22] 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한, 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 사용;
- [0098] [23] 고혈당증에 기인하는 질환이, 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환인, 상기 [22] 기재의 사용;
- [0099] [24] 내당능이상자의 당뇨병에의 이행 저지용의 의약 조성물을 제조하기 위한, 상기 [1]~[7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 사용;
- [0100] [25] 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당 신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시

드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 이루어지는, 상기 [8] 기재의 의약 조성물;

[0101] [26] 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 이루어지는, 상기 [9] 기재의 인간 SGLT활성 저해제;

[0102] [27] 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토스비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약,

교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 투여하는 것으로 이루어지는, 상기 [17] 기재의 식후 고혈당의 억제방법;

[0103] [28] 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간 당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 운반체 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 투여하는 것으로 이루어지는, 상기 [18] 기재의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료방법;

[0104] [29] 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프룩토오스-비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간 당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공역 담즙산 운반체 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제를 조합시켜서 투여하는 것으로 이루어지는, 상기 [19] 기재의 내당능이상자의 당뇨병으로의 이행 저지방법;

[0105] [30] 식후 고혈당 억제용의 의약 조성물을 제조하기 위한, (A) 상기 [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 축합 헥테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해

약, 프록토오스-비스포스포타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제의 사용;

[0106] [31] 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한, (A) 상기 [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 촉합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스포타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스포타아제 저해약, 프록토오스-비스포스포타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제의 사용;

[0107] [32] 내당능이상자의 당뇨병에의 이행 저지용의 의약 조성물을 제조하기 위한, (A) 상기 [1] ~ [7] 중 어느 하나에 기재된 촉합 헤테로환 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스포타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스포타아제 저해약, 프록토오스-비스포스포타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사인자 NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-

128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약 및 요알칼리화약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제의 사용; 등에 관한 것이다.

[0108]

본 발명에 있어서, C_{1-6} 알킬기란, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, *sec*-부틸기, *tert*-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, *tert*-펜틸기, 헥실기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기를 말한다. C_{1-6} 알킬렌기 또는 $-C_{1-6}$ 알킬렌-이란, 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라메틸렌기, 프로필렌기, 1,1-디메틸 에틸렌기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬렌기를 말한다. C_{1-4} 알킬렌 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-이란, 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라메틸렌기, 프로필렌기, 1,1-디메틸에틸렌기 등의 탄소수 1~4의 직쇄상 또는 분기상의 알킬렌기를 말한다. 히드록시(C_{1-6} 알킬)기란, 수산기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기란, 2,3-디히드록시프로필기, 1,3-디히드록시-2-프로필기 등의 2개의 수산기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 아미노(C_{1-6} 알킬)기란, 아미노메틸기, 2-아미노에틸기 등의, 아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 카르바모일(C_{1-6} 알킬)기란, 카르바모일기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 카르복시(C_{1-6} 알킬)기란, 카르복시기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다.

[0109]

C_{1-6} 알콕시기란, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, *sec*-부톡시기, *tert*-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, *tert*-펜틸옥시기, 헥실옥시기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알콕시기를 말한다. 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기란, 수산기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 카르복시(C_{1-6} 알콕시)기란, 카르복시기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 카르바모일(C_{1-6} 알콕시)기란, 카르바모일기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 아미노(C_{1-6} 알콕시)기란, 아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. C_{1-6} 알킬 티오기란, 메틸 티오기, 에틸 티오기, 프로필 티오기, 이소프로필 티오기, 부틸 티오기, 이소부틸 티오기, *sec*-부틸 티오기, *tert*-부틸 티오기, 펜틸 티오기, 이소펜틸 티오기, 네오펜틸 티오기, *tert*-펜틸 티오기, 헥실 티오기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬티오기를 말한다. 히드록시(C_{1-6} 알킬티오)기란, 수산기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다. 카르복시(C_{1-6} 알킬티오)기란, 카르복시기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다. 아미노(C_{1-6} 알킬티오)기란, 아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다.

[0110]

C_{2-6} 알케닐기란, 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 2-메틸알릴기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐기를 말한다. C_{2-6} 알케닐렌기 또는 $-C_{2-6}$ 알케닐렌-이란, 비닐렌기, 프로페닐렌기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐렌기를 말한다. C_{2-4} 알케닐렌이란, 비닐렌기, 프로페닐렌기 등의 탄소수 2~4의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐렌기를 말한다. $-C_{2-4}$ 알케닐렌-이란, 비닐렌기, 프로페닐렌기 등의 탄소수 2~4의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐렌기를 말한다. 히드록시(C_{2-6} 알케닐)기란, 수산기로 치환된 상기 C_{2-6} 알케닐기를 말한다. 카르복시(C_{2-6} 알케닐)기란, 카르복시기로 치환된 상기 C_{2-6} 알케닐기를 말한다. 시아노(C_{2-6} 알케닐)기란, 시아노기로 치환된 C_{2-6} 알케닐기를 말한다. C_{2-6} 알케닐 옥시기란, 비닐 옥시기, 알릴 옥시기, 1-프로페닐 옥시기, 이소프로페닐 옥시기, 1-부테닐 옥시기, 2-부테닐 옥시기, 2-메틸알릴 옥시기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐 옥시기를 말한다. C_{2-6} 알케닐 티오기란, 비닐 티오기, 알릴 티오기, 1-프로페닐 티오기, 이소프로페닐티오기, 1-부테닐 티오기, 2-부테닐 티오기, 2-메틸알릴 티오기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐 티오기를 말한다. C_{2-6} 알킬닐기란, 에틸닐기, 2-프로비닐기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬닐기를 말한다. $-C_{2-4}$ 알킬닐렌-이란, 에틸닐렌기, 프로

피닐렌기 등의 탄소수 2~4의 직쇄상 또는 분기상의 알킬닐렌기를 말한다. $-C_{2-5}$ 알킬닐렌-이란, 에틸닐렌기, 프로피닐렌기 등의 탄소수 2~4의 직쇄상 또는 분기상의 알킬닐렌기를 말한다.

[0111] 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기란, 상기 C_{1-6} 알킬기로 모노 치환된 아미노기 또는 이중 또는 동종의 상기 C_{1-6} 알킬기로 디치환된 아미노기를 말한다. 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기란, 상기 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로 모노 치환된 아미노기 또는 임의의 상기 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로 디치환된 아미노기를 말한다. 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기란, 상기 C_{1-6} 알킬기로 모노 치환된 우레이도기 또는 임의의 상기 C_{1-6} 알킬기로 디치환된 우레이도기를 말한다. 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]우레이도기란, 상기 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로 모노 치환된 우레이도기 또는 임의의 상기 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로 디치환된 우레이도기를 말한다. 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술파미드기란, 상기 C_{1-6} 알킬기로 모노 치환된 술파미드기 또는 임의의 상기 C_{1-6} 알킬기로 디치환된 술파미드기를 말한다. 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]술파미드기란, 상기 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로 모노 치환된 술파미드기 또는 임의의 상기 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로 디치환된 술파미드기를 말한다. C_{2-7} 아실기란, 아세틸기, 프로피오닐기, 부틸기, 이소부틸기, 발레틸기, 피발로일기, 헥사노일기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상 또는 분기상의 아실기를 말한다. C_{2-7} 아실 아미노기란, 상기 C_{2-7} 아실기로 치환된 아미노기를 말한다. 아미노(C_{2-7} 아실아미노)기란, 2-아미노 아세틸아미노기, 3-아미노 프로피오닐아미노기 등의, 아미노기로 치환된 상기 C_{2-7} 아실 아미노기를 말한다. C_{1-6} 알킬 술피닐기란, 메틸 술피닐기, 에틸 술피닐기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬 술피닐기를 말한다. C_{1-6} 알킬 숤포닐기란, 메탄 숤포닐기, 에탄 숤포닐기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬 숤포닐기를 말한다. C_{1-6} 알킬 숤포닐 아미노기란, 상기 C_{1-6} 알킬 숤포닐기로 치환된 아미노기를 말한다. 카르바모일(C_{1-6} 알킬숤포닐아미노)기란, 카르바모일메탄숤포닐아미노기 등의, 카르바모일기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬숤포닐아미노기를 말한다. C_{1-6} 알킬 숤포닐 아미노(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 C_{1-6} 알킬숤포닐아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다.

[0112] 할로젠 원자란 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 말한다. 할로(C_{1-6} 알킬)기란, 임의의 상기 할로젠 원자로 1~3 치환된 상기 C_{1-5} 알킬기를 말한다. 할로(C_{1-6} 알콕시)기란, 임의의 상기 할로젠 원자로 1~3 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 할로(C_{1-6} 알킬티오)기란, 임의의 상기 할로젠 원자로 1~3 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다. C_{2-7} 알콕시카르보닐기란, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시 카르보닐기, 이소프로폭시 카르보닐기, 부톡시카르보닐기, 이소부틸옥시 카르보닐기, *sec*-부톡시카르보닐기, *tert*-부톡시카르보닐기, 펜틸옥시 카르보닐기, 이소펜틸옥시 카르보닐기, 네오펜틸옥시 카르보닐기, *tert*-펜틸옥시 카르보닐기, 헥실옥시 카르보닐기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상 또는 분기상의 알콕시카르보닐기를 말한다. C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 C_{2-7} 알콕시카르보닐기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 C_{2-7} 알콕시카르보닐기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{1-6} 알킬티오)기란, 상기 C_{2-7} 알콕시카르보닐기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다. C_{2-7} 알콕시 카르보닐(C_{2-6} 알케닐)기란, 상기 C_{2-7} 알콕시카르보닐기로 치환된 상기 C_{2-6} 알케닐기를 말한다.

[0113] C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬-이란, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 또는 시클로헵틸기를 말한다. C_{3-7} 시클로알킬 옥시기란, 상기 C_{3-7} 시클로알킬기로 치환된 수산기를 말한다. C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 C_{3-7} 시클로알킬기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 C_{3-7} 시클로알킬기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬티오)기란, 상기 C_{3-7} 시클로알킬기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다. 헤테로 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬-이란, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 피페리딘, 피페라진, 피라졸리딘, 피롤린, 이미다졸린 등으로부터 파생되는, 산소 원자, 유황

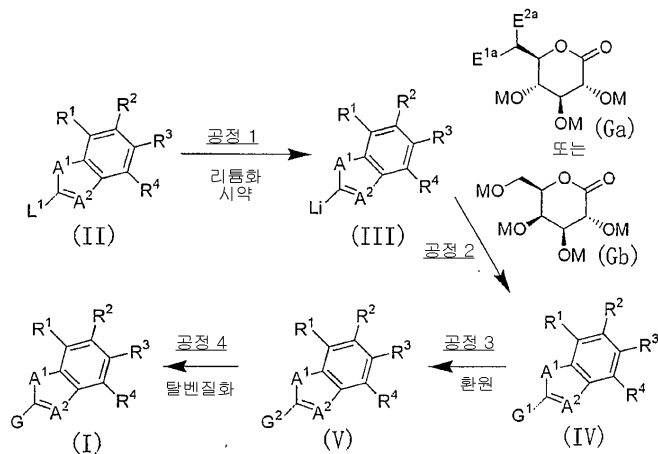
원자 및 질소 원자로부터 선택되는 임의의 헤테로 원자를 1~2개 결합부위 이외의 환 내에 포함하는 3~7원 환의 지방족 헤테로환 기, 또는 인돌린, 이소인돌린, 테트라히드로인돌린, 테트라히드로이소인돌린, 헥사히드로인돌린, 헥사히드로이소인돌린 등으로부터 파생되는, 산소 원자, 유황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 임의의 헤테로 원자를 1~2개 결합부위 이외의 환 내에 포함하는 5 또는 6원 환과 6원 환이 축합된 지방족 헤테로환 기를 말한다. 헤테로시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 헤테로 시클로알킬기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 헤테로시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 헤테로시클로알킬기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 헤테로시클로알킬(C_{1-6} 알킬티오)기란, 상기 헤테로시클로알킬기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다.

[0114] C_{6-10} 아릴기 또는 C_{6-10} 아릴-이란, 페닐기, 나프틸기 등의 탄소수 6 또는 10의 방향족 환상 탄화수소기를 말한다. C_{6-10} 아릴(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 C_{6-10} 아릴기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. C_{6-10} 아릴(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 C_{6-10} 아릴기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. C_{6-10} 아릴(C_{1-6} 알킬티오)기란, 상기 C_{6-10} 아릴기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다. C_{6-10} 아릴술포닐아미노기란, 벤젠술포닐아미노기 등의, 상기 C_{6-10} 아릴기를 갖는 술포닐아미노기를 말한다. C_{6-10} 아릴(C_{2-7} 알콕시카르보닐)기란, 상기 C_{6-10} 아릴기로 치환된 상기 C_{2-7} 알콕시카르보닐기를 말한다. 헤테로아릴기 또는 헤테로아릴-이란, 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피롤, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사디아졸, 티오디아졸, 테트라졸, 푸라잔 등으로부터 파생되는, 산소 원자, 유황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 임의의 헤테로 원자를 1~4개 결합부위 이외의 환 내에 포함하는 5 또는 6원 환의 방향족 헤테로환 기, 또는 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 인다졸, 벤조이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 퀴놀린, 인돌리진, 나프티리딘, 프테리딘 등으로부터 파생되는, 산소 원자, 유황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 임의의 헤테로 원자를 1~4개 결합부위 이외의 환 내에 포함하는 5 또는 6원 환과 6원 환이 축합한 방향족 헤테로환 기를 말한다. 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 헤테로아릴기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 헤테로아릴(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 헤테로아릴기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬티오)기란, 상기 헤테로아릴기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다.

[0115] 지환식 아미노기란, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기, 1-아지리디닐기, 1-아제티디닐기, 1-피롤리디닐기, 피페리디노기, 1-이미다졸리디닐기, 1-피페라지닐기, 피라졸리디닐기 등의, 결합부위의 질소 원자 이외에 산소 원자, 유황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 1개의 헤테로 원자를 환 내에 가지고 있어도 되는, 5 또는 6원 환의 지방족 환상 아미노기를 말한다. 방향족 환상 아미노기란, 1-이미다졸릴기, 1-피롤릴기, 피라졸릴기, 1-테트라졸릴기 등의, 결합부위의 질소 원자 이외에 질소 원자를 1~3개 환 내에 가지고 있어도 되는 5원 환의 방향족 환상 아미노기를 말한다. 방향족 환상 아미노(C_{1-6} 알킬)기란, 상기 방향족 환상 아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬기를 말한다. 방향족 환상 아미노(C_{1-6} 알콕시)기란, 상기 방향족 환상 아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알콕시기를 말한다. 방향족 환상 아미노(C_{1-6} 알킬티오)기란, 상기 방향족 환상 아미노기로 치환된 상기 C_{1-6} 알킬티오기를 말한다.

[0116] 수산기의 보호기란, 메틸기, 벤질기, 메톡시메틸기, 아세틸기, 피발로일기, 벤조일기, *tert*-부틸디메틸실릴기, *tert*-부틸디페닐실릴기, 알릴기 등의 일반적으로 유기합성반응에서 사용되는 수산기의 보호기를 말한다. 아미노기의 보호기란, 벤질옥시카르보닐기, *tert*-부톡시카르보닐기, 벤질기, 아세틸기, 트리플루오로아세틸기 등의 일반적으로 유기합성반응에서 사용되는 아미노기의 보호기를 말한다. 카르복시기의 보호기란, 메틸기, 에틸기, 벤질기, *tert*-부틸디메틸실릴기, 알릴기 등의 일반적으로 유기합성반응에서 사용되는 카르복시기의 보호기를 말한다. 또, 치환기 Q에서, 좌측의 결합부위가 함질소 축합 환과의 결합을 의미하고, 우측의 결합부위가 환 A와의 결합을 의미한다.

[0117] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물은, 이하의 방법 또는 그것들에 준한 방법, 또는 기타 문헌 기재의 방법 또는 그것들에 준한 방법 등에 따라 제조할 수 있다.



[0118]

[0119] [식중의 E^{1a}는 수소 원자, 불소 원자 또는 벤질옥시기이고; E^{2a}는 수소 원자, 불소 원자, 메틸기 또는 벤질옥시메틸기이고; L¹은 수소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고; M은 벤질기이고; G¹은 식

[0120]

[0121] 또는 식

[0122]

[0123] (식중의 M, E^{1a} 및 E^{2a}는 상기와 동일한 의미를 갖는다.)로 표시되는 기이고; G²는 수산기가 벤질기로 보호되어 있는 상기 G이고; R¹~R⁴, A¹, A² 및 G는 상기와 동일한 의미를 갖는다. 단, 각 화합물 중에 수산기, 아미노기 및/또는 카르복시기가 존재하는 경우, 적당하게 보호기를 갖고 있는 것을 사용해도 상관없다.]

[0124]

공정 1

[0125]

상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물을, 불활성 용매 중, *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬 등의 리튬 디이소프로필아미드 등의 리튬화 시약을 사용하여 리튬화 함으로써, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 -100℃ ~ 실온이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 상이하지만, 통상 1분간 ~ 3시간이다.

[0126]

공정 2

[0127]

상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 상기 일반식 (Ga) 또는 (Gb)로 표시되는 당 락톤과 축합함으로써, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 -100℃ ~ 실온이며, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 5분간 ~ 5시간이다.

[0128]

공정 3

[0129]

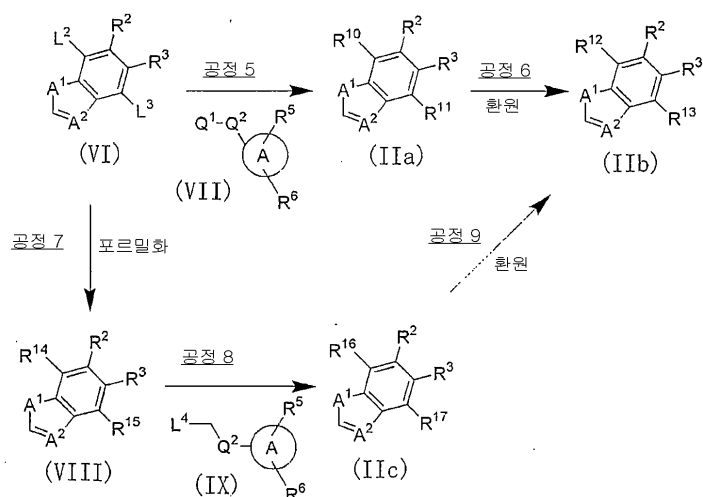
상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 3불화붕소?디에틸에테르 착물의 존재하에, 트리에틸실란, 트리이소프로필실란 등의 시약을 사용하여 환원하고, 아노머 자리의 수산기를 제거함으로써, 상기 일반식 (V)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 아세토니트릴, 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 -20℃ ~ 실온이며, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간 ~ 1일간이다.

[0130]

공정 4

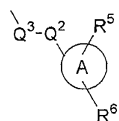
[0131] 상기 일반식 (V)로 표시되는 화합물을, 1) 불활성 용매 중, 팔라듐 탄소분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉 환원하거나, 또는, 2) 불활성 용매 중, 에탄티올 등의 시약을 사용하여, 3)불화붕소?디에틸에테르 착물 등의 산의 존재하에 처리하여, 벤질기를 제거함으로써, 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉환원에 있어서 사용되는 용매로서는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세트산 에틸, 테트라히드로푸란, 아세트산, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃ ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 ~ 2일간 이다. 산처리에서 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 염화 메틸렌, 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃ ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간 ~ 1일간이다.

[0132] 상기 제조방법에서의 출발원료는, 문헌기재의 방법 또는 그것들에 준한 방법 등에 따라 제조할 수 있다. 또, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 중, 하기 일반식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)로 표시되는 화합물은 하기 공정 5 ~ 9에 따라 제조할 수도 있다.



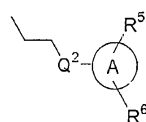
[0133]

[0134] (식 중의 L^2 및 L^3 는, 어느 한 쪽이 수소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; L^4 는 $-P(=O)(OR^0)_2$ 또는 $-P^+(PPh_3)_3X^-$ 이고; R^0 는 C_{1-6} 알킬기이고; Ph는 페닐기이고; X는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고; R^{10} 및 R^{11} 은, 어느 한 쪽이, 일반식



[0135]

[0136] 으로 표시되는 기이고, 다른 쪽이 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; R^{12} 및 R^{13} 은, 어느 한 쪽이, 일반식

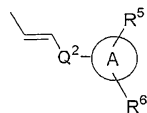


[0137]

[0138] 으로 표시되는 기이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)

기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; R^{14} 및 R^{15} 는, 어느 한 쪽이 포르밀기이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고;

[0139] R^{16} 및 R^{17} 은, 어느 한 쪽이, 일반식



[0140]

[0141] 으로 표시되는 기이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; Q^1 은 비닐기 또는 에틸닐기이고; Q^2 는 단결합, $-C_{1-4}$ 알킬렌-, $-C_{2-4}$ 알케닐렌-, $-C_{2-4}$ 알키닐렌-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-O-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-S-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-O- C_{1-6} 알킬렌- 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-S- C_{1-6} 알킬렌-이고; Q^3 는 비닐렌기 또는 에틸닐렌기이고; R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , A^1 , A^2 및 환 A는 상기와 동일한 의미를 갖는다.)

[0142] 공정 5

[0143] 상기 일반식 (VI)로 표시되는 화합물을 상기 일반식 (VII)로 표시되는 화합물과, 불활성 용매 중, 팔라듐 탄소분말, 아세트산 팔라듐, 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐, 디벤질리텐아세톤 팔라듐, 비스트리페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드 등의 팔라듐계 촉매를 사용하고, 트리스(2-메틸페닐)포스핀, 트리페닐포스핀 등의 배위자의 존재하 또는 비존재하에, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 나트륨 *tert*-부톡시드, 칼륨 *tert*-부톡시드, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 불화 세슘 등의 염기의 존재하에, 및 요오드화 제일구리의 존재하에 또는 비존재하에 Heck 반응 또는 소노가시라 커플링 반응을 함으로써, 상기 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면 아세토니트릴, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온 ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 ~ 1일간이다.

[0144] 공정 6

[0145] 상기 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물을, 1) 불활성 용매 중, 팔라듐 탄소분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉환원 하거나, 또는, 2) 불활성 용매 중, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재하 또는 비존재하에, 2,4,6-트리아이소프로필벤젠술포닐히드라이드 등의 시약을 사용하여 디이미드 환원함으로써, 상기 일반식 (IIb)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉환원에서 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 아세트산 에틸, 테트라히드로푸란, 아세트산, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃ ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 ~ 2일간이다. 디이미드 환원에서 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온 ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 ~ 3일간이다.

[0146] 공정 7

[0147] 상기 일반식 (VI)으로 표시되는 화합물을, 1) 불활성 용매 중, *N,N,N',N'*-테트라메틸 에틸렌디아민, 헥사메틸포스포라미드 등의 첨가제의 존재하 또는 비존재하에, *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬 등의 염기를 사용하여 리티오화 한 후, 또는, 불활성 용매 중, 요오드, 1,2-디브로모에탄 등의 첨가제의 존재하에, 마그네슘을 사용하여 Grignard 시약을 조제한 후, 2) *N,N*-디메틸포름아미드를 사용하여 포르밀화 함으로써, 상기 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 반응 1)에서는 통상 -100℃ ~ 환류온도이고, 반응 2)에서는 통상 -100℃ ~ 실온이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 반응 1)에서는

통상 1분간~1시간이고, 반응 2)에서는 통상 30분간~1일간이다.

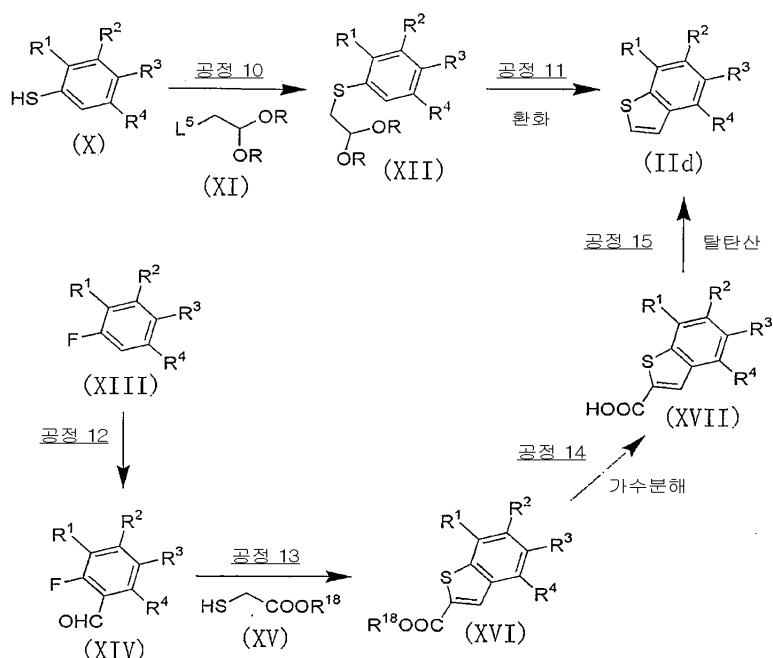
[0148] 공정 8

[0149] 상기 일반식 (VIII)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 수소화 나트륨, 수산화 나트륨, 칼륨 *tert*-부톡시드, *n*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬 등의 염기의 존재하에, 상기 일반식 (IX)로 표시되는 화합물을 사용하여 Wittig 반응 또는 Horner-Emmons 반응을 함으로써, 상기 일반식 (IIc)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 물, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~1일간이다.

[0150] 공정 9

[0151] 상기 일반식 (IIc)로 표시되는 화합물을, 1) 불활성 용매 중, 팔라듐 탄소분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉환원 하거나, 또는, 2) 불활성 용매 중, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재하 또는 비존재하에, 2,4,6-트라이소프로필벤젠설포닐히드라이드 등의 시약을 사용하여 디이미드 환원함으로써, 상기 일반식 (IIb)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉환원에서 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 아세트산 에틸, 테트라히드로푸란, 아세트산, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~2일간이다. 디이미드 환원에서 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~3일간이다.

[0152] 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 중, A¹이 유황 원자이고; A²가 탄소 원자이고; L¹이 수소 원자인 화합물은 하기 공정 10~11 또는 12~15에 따라 제조할 수도 있다.



[0153]

[0154] (식중의 L⁵는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고; R은 메틸기 또는 에틸기이거나, 또는 양자가 결합하여 에틸렌기 또는 트리메틸렌기를 형성하고; R¹⁸은 메틸기 또는 에틸기이고; R¹~R⁴는 상기와 동일한 의미를 갖는다.)

[0155] 공정 10

[0156] 상기 일반식 (X)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재하에, 상기 일반식 (XI)로 표시되는 화합물을 사용하여 S-알킬화 함으로써, 상기 일반식 (XII)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, *N,N*-디메틸포름아미드, 아세톤, 염화 메틸렌, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃~환류온도이고, 반응시간은 사용하는

하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~1일간이다.

[0157] 공정 11

[0158] 상기 일반식 (XII)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 폴리 인산의 존재하에 환화 시킴으로써, 상기 일반식 (IIId)로 표시되는 벤조티오펜 유도체를 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 벤젠, 클로로벤젠, 톨루엔 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다.

[0159] 공정 12

[0160] 상기 일반식 (XIII)으로 표시되는 화합물을, 1) 불활성 용매 중, *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌디아민, 헥사메틸포스포라미드 등의 첨가제의 존재하 또는 비존재하에, *n*-부틸리튬, *sec*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬, 리튬디이소프로필아미드 등의 염기를 사용하여 리티오화 한 후, 2) *N,N*-디메틸포름아미드를 사용하여 포르밀화 함으로써, 상기 일반식 (XIV)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 반응 1)에서는 통상 -100~0℃이고, 반응 2)에서는 통상 -100℃~실온이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 반응 1)에서는 통상 30분간~5시간이고, 반응 2)에서는 통상 30분간~1일간이다.

[0161] 공정 13

[0162] 상기 일반식 (XIV)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, 칼륨 *tert*-부톡시드, 수소화 나트륨 등의 염기의 존재하에, 상기 일반식 (XV)로 표시되는 메르캅토아세트산에스테르를 사용하여 환화 시킴으로써, 상기 일반식 (XVI)으로 표시되는 벤조티오펜 유도체를 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면 *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 테트라히드로푸란, 메탄올, 에탄올, *n*-부탄올 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다.

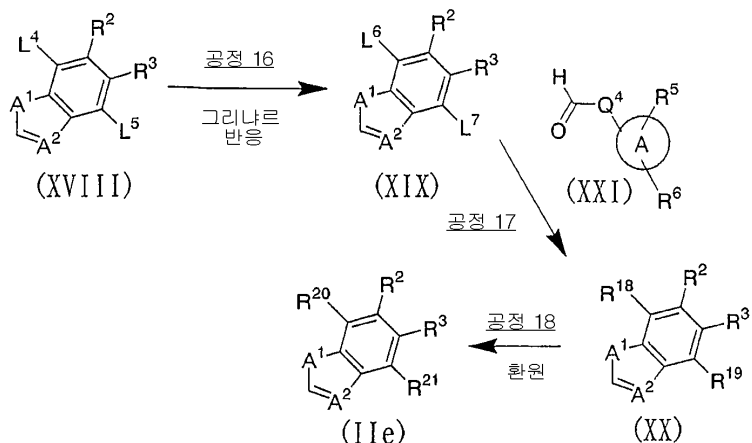
[0163] 공정 14

[0164] 상기 일반식 (XVI)로 표시되는 화합물을 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등의 염기성 물질의 존재하에 가수분해 시킴으로써, 상기 일반식 (XVII)로 표시되는 카르복실산 유도체를 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 테트라히드로푸란, 물, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 실온~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간~1일간이다.

[0165] 공정 15

[0166] 상기 일반식 (XVII)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 구리 분말 등의 촉매를 사용하여 탈탄산 함으로써, 상기 일반식 (IIId)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 퀴놀린 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 100℃~환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간~1일간이다.

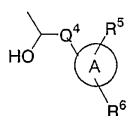
[0167] 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 중, L^1 이 수소 원자이고, R^1 및 R^4 가 어느 한 쪽이 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고, R^9 이 C_{1-6} 알킬인 화합물은, 하기 공정 16~18에 따라 제조할 수도 있다.



[0168]

[0169]

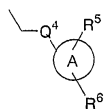
(식 중의 L^4 및 L^5 는, 어느 한 쪽이 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; 식 중의 L^6 및 L^7 은, 어느 한 쪽이 $MgCl$, $MgBr$ 또는 MgI 이고, 다른쪽이 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; Q^4 는 단결합, $-C_{1-5}$ 알킬렌-, $-C_{2-5}$ 알케닐렌-, $-C_{2-5}$ 알키닐렌-, $-C_{1-5}$ 알킬렌-O-, $-C_{1-5}$ 알킬렌-S-, $-C_{1-5}$ 알킬렌-O- C_{1-6} 알킬렌-, $-C_{1-5}$ 알킬렌-S- C_{1-6} 알킬렌-, 또는 $-C_{1-5}$ 알킬렌-CON(R^6)-이고, R^{18} 및 R^{19} 는 어느 한 쪽이 일반식



[0170]

[0171]

로 표시되고, 다른쪽이 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; R^{20} 및 R^{21} 은 어느 한 쪽이 일반식



[0172]

[0173]

다른쪽이 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 디히드록시(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기이고; 환 A , A^1 , A^2 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 및 R^8 은 상기과 동일한 의미를 갖는다.)

[0174]

공정 16

[0175]

상기 일반식 (XVIII)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 촉매량의 요오드 등의 활성화제의 존재하에, 금속 마그네슘을 반응시킴으로써, 상기 일반식 (XIX)로 표시되는 그리냐르 시약을 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 $0^\circ C$ ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간 ~ 1일간이다.

[0176]

공정 17

[0177]

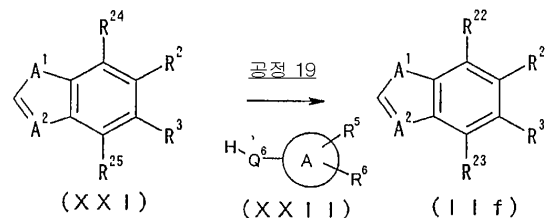
상기 일반식 (XXI)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 상기 일반식 (XIX)로 표시되는 그리냐르 시약과 반응

시킴으로써, 상기 일반식 (XX)으로 표시되는 알콜 유도체를 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 -20°C ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분간 ~ 1일간이다.

[0178] 공정 18

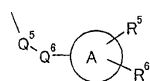
[0179] 상기 일반식 (XX)으로 표시되는 알콜 유도체를, 불활성 용매 중, 요오드화 트리메틸실란의 존재하에 환원함으로써, 상기 일반식 (IIe)로 표시되는 벤조티오펜 유도체를 제조할 수 있다. 사용되는 용매로서는, 예를 들면, 아세토니트릴 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 -20°C ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 15분간 ~ 1일간이다.

[0180] 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 중, 하기 일반식 (IIf)로 표시되는 화합물은 하기 공정 19에 따라 제조할 수도 있다.



[0181]

[0182] [식중의 R^{22} 및 R^{23} 은 어느 한 쪽이 일반식



[0183]

[0184] (식 중

[0185] Q^5 는 $-\text{C}_{1-6}$ 알킬렌-이고; Q^6 는 산소 원자, 유황 원자, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬- 또는 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 알킬-이고; R^5 , R^6 및 환 A는 상기와 동일한 의미를 갖는다.)로 표시되는 기이고, 다른쪽이, 수소 원자, 수산기, 아미노기, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 시아노기, 카르복시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 시아노(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르바모일(C_{1-6} 알킬)기, 아미노(C_{1-6} 알킬)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 카르복시(C_{1-6} 알콕시)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알콕시)기, 카르바모일(C_{1-6} 알콕시)기, 아미노(C_{1-6} 알콕시)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알콕시)기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{3-7} 시클로알킬 옥시기, C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기, 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기이고; R^{24} 및 R^{25} 는 어느 한 쪽이 일반식

[0186] $-\text{Q}^5-\text{L}^8$

[0187] (식 중 L^8 은 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자, 메실 옥시기, 토실 옥시기이고; Q^5 는 상기와 동일한 의미를 갖는다.)로 표시되는 기이고, 다른쪽이, 수소 원자, 수산기, 아미노기, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, 시아노기, 카르복시기, C_{2-7} 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 시아노(C_{1-6} 알킬)기, 카르복시(C_{1-6} 알킬)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알킬)기, 카르바모일(C_{1-6} 알킬)기, 아미노(C_{1-6} 알킬)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, 히드록시(C_{1-6} 알콕시)기, 카르복시(C_{1-6} 알콕시)기, C_{2-7} 알콕시카르보닐(C_{1-6} 알콕시)기, 카르바모일(C_{1-6} 알콕시)기, 아미노(C_{1-6} 알콕시)기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노(C_{1-6} 알콕시)기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{3-7} 시클로알킬 옥시기, C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기, 또는 C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알콕시)기이고; A^1 , A^2 , R^2 및 R^3 는 상기와 동일한 의미를 갖는다.

- [0188] 공정 19
- [0189] 상기 일반식 (XXI)로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 수소화 나트륨, 수산화칼륨, *tert*-부톡시칼륨, 탄산 세슘 등의 염기의 존재하, 상기 일반식 (XXII)로 표시되는 화합물을 축합시킴으로써, 상기 일반식 (IIIf)로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 축합반응에 사용되는 용매로서는, 예를 들면 테트라히드로푸란, *N,N*-디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 아세톤, 메탄올, 그것들의 혼합용매 등을 들 수 있고, 반응온도는 통상 0℃ ~ 환류온도이고, 반응시간은 사용하는 원료물질이나 용매, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 1시간 ~ 1일간이다.
- [0190] 상기 제조방법에서, 수산기, 아미노기 및/또는 카르복시기를 갖는 화합물에서는, 필요에 따라, 적당하게 상법에 따라 임의로 보호기를 도입한 후 반응에 제공할 수 있다. 또 보호기는 후의 공정에서 적당하게 상법에 따라 제거할 수 있다.
- [0191] 상기 제조방법에서 얻어지는 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물은 관용의 분리수단인 분별 재결정법, 크로마토그래피를 사용한 정제법, 용매추출법, 고상추출법 등에 의해 단리정제할 수 있다.
- [0192] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체는, 상법에 의해, 그 약리학적으로 허용되는 염으로 할 수 있다. 이러한 염으로서, 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 황산, 질산, 인산 등의 광물산과 산부가염, 포름산, 아세트산, 메탄 술폰산, 벤젠 술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 프로피온산, 시트르산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 부티르산, 옥살산, 말론산, 말레산, 락트산, 말산, 탄산, 글루탐산, 아스파르트산 등의 유기산과의 산부가염, 나트륨염, 칼륨염 등의 무기염기와 염, *N*-메틸-D-글루카민, *N,N*-디벤질에틸렌디아민, 2-아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 아르기닌, 리신 등의 유기염기와 부가염을 들 수 있다.
- [0193] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물에는, 물이나 에탄올 등의 의약품으로서 허용되는 용매와의 용매 화물도 포함된다.
- [0194] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체 및 그 프로드러그 중, 불포화 결합을 갖는 화합물에는, 2개의 기하이성체인, 시스(*Z*)체의 화합물 및 트랜스(*E*)체의 화합물이 존재하지만, 본 발명에서는 그 어느 화합물을 사용해도 된다.
- [0195] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체 및 그 프로드러그 중, 당 부분을 제외하고 부제 탄소 원자를 갖는 화합물에는, 2종류의 광학이성체인, R배치의 화합물 및 5배치의 화합물이 존재하지만, 본 발명에서는 그 어느 광학이성체를 사용해도 되고, 그것들의 광학이성체의 혼합물이어도 상관없다.
- [0196] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는, 상당하는 할로겐화물 등의 프로드러그화 시약을 사용하고, 상법에 따라, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물에서의 수산기, 아미노기 및 환상 아미노기(피라졸 환, 피페라진 환 등)로부터 선택되는 1 이상의 임의의 기에, 상법에 따라 적당하게 프로드러그를 구성하는 기를 도입한 후, 소망에 따라, 적당하게 상법에 따라 단리 정제함으로써 제조할 수 있다. 수산기나 아미노기에서 사용되는 프로드러그를 구성하는 기로서는, 예를 들면 C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₆₋₁₀ 아릴(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)기 등을 들 수 있고, 환상 아미노기에서 사용되는 프로드러그를 구성하는 기로서는, 예를 들면, C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시카르보닐기, C₆₋₁₀ 아릴(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)기, (C₂₋₇ 아실옥시)메틸기, 1-(C₂₋₇ 아실옥시)에틸기, (C₂₋₇ 알콕시카르보닐)옥시메틸기, 1-[(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)옥시]에틸기, (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시메틸기, 1-[(C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시]에틸기 등을 들 수 있다. C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기란, 상기 C₁₋₆ 알콕시기로 치환된 상기 C₂₋₇ 아실기를 말하고, C₂₋₇ 알콕시카르보닐(C₂₋₇ 아실)기란, 상기 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기로 치환된 상기 C₂₋₇ 아실기를 말하고, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)기란, 상기 C₁₋₆ 알콕시기로 치환된 상기 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기를 말하고, (C₂₋₇ 아실옥시)메틸기란, 상기 C₂₋₇ 아실기로 *O*-치환된 히드록시메틸기를 말하고, 1-(C₂₋₇ 아실옥시)에틸기란, 상기 C₂₋₇ 아실기로 *O*-치환된 1-히드록시에틸기를 말하고, (C₂₋₇ 알콕시카르보닐)옥시메틸기란, 상기 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기로 *O*-치환된 히드록시메틸기를 말하고, 1-[(C₂₋₇ 알콕시카르보닐)옥시]에틸기란, 상기 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기로 *O*-치환된 1-히드록시에틸기를 말한다. 또, (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐기란, 상기 C₃₋₇ 시클로알킬기를 갖는 환상 알콕시카르보닐기를 말하고, (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시메틸기란, 상기(C₃₋₇ 시클로알킬)옥

시 카르보닐기로 *O*-치환된 히드록시메틸기를 말하고, 1-[(C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시]에틸기란, 상기 (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐기로 *O*-치환된 1-히드록시에틸기를 말한다. 게다가, 프로드러그를 구성하는 기로서, 글루코피라노실기 또는 갈락토피라노실기를 들 수 있고, 예를 들면 글루코피라노실옥시기 또는 갈락토피라노실옥시기의 4위 또는 6위의 수산기에 도입하는 것이 바람직하고, 글루코피라노실옥시기의 4위 또는 6위의 수산기에 도입하는 것이 더욱 바람직하다.

[0197] 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체는, 예를 들면, 하기 인간 SGLT1 또는 SGLT2활성 저해작용 확인 시험에서, 강력한 인간 SGLT1 또는 SGLT2활성 저해작용을 나타냈다. 그 때문에, 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체는, 소장에서 우수한 SGLT1활성 저해작용을 발현하거나, 또는 신장에서 우수한 SGLT2활성 저해작용을 발현하여, 혈당값의 상승을 현저하게 억제하거나, 혹은 혈당값을 현저하게 저하시킬 수 있다. 그 때문에, 본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체, 그 약리학적으로 허용되는 염 및 그것들의 프로드러그는, 식후 고혈당억제제, 내당능이상자의 당뇨병에의 이행 저지제, 및 소장에 있어서의 SGLT1활성 및 신장에 있어서의 SGLT2활성에 관련되는, 예를 들면, 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증(예를 들면, 망막증, 신경장애, 신증, 궤양, 대혈관증), 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증, 통풍 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제로서 대단히 유용하다.

[0198] 또, 본 발명의 화합물은, 적어도 1종의 하기 약제와 적당하게 조합하여 사용할 수도 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 약제로서는, 예를 들면, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토스비스포스파타아제 저해약, 피루브산디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로노시톨(D-chiroinositol), 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 종말당화산물(advanced glycation endproducts) 생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사인자NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, *N*-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제(*N*-acetylated- α -linked-엑시드-dipeptidase) 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자(PDGF), 혈소판유래 성장인자(PDGF) 유사체(예를 들면, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), 상피증식인자(EGF), 신경 성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰(bimoclomol), 솔로덱시드(sulodexide), Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원효소 저해약, 피브레이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나아제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성효소 저해약, 저비중 리포단백 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착약, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관확장성 강압약, 교환신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항 혈소판약, 요산생성 저해약, 요산배설 촉진약, 요알칼리화약 등을 들 수 있다.

[0199] 본 발명의 화합물과 상기의 약제를 1종류 또는 그 이상 조합하여 사용하는 경우, 본 발명은, 단일 제제로서의 동시투여, 개별 제제로서의 동일 또는 다른 투여경로에 의한 동시투여, 및 별개의 제제로서의 동일 또는 다른 투여경로에 의한 간격을 조금 옮긴 투여의 어느 투여 형태를 포함하고, 본 발명의 화합물과 상기의 약제를 조합하여 이루어지는 의약품, 상기한 바와 같이 단일제제로서의 투여 형태나 개별 제제를 조합시킨 투여 형태를 포함한다.

[0200] 본 발명의 화합물은, 1종류 또는 그 이상의 상기 약제와 적당하게 조합하여 사용함으로써, 상기 질환의 예방 또는 치료상 상승효과 이상의 유리한 효과를 얻을 수 있다. 또는, 마찬가지로, 단독으로 사용하는 경우에 비해 그 사용량을 감소시키거나, 또는 병용하는 약제의 부작용을 회피 또는 경감시킬 수 있다.

[0201] 조합하여 사용되는 약제의 구체적인 화합물이나 처치해야 할 적합한 질환에 대해 하기와 같이 예시하지만, 본 발명의 내용은 이것들에 한정되는 것은 아니고, 구체적인 화합물에서는 그 프리체, 및 그 또는 기타의 약리학적

으로 허용되는 염을 포함한다.

- [0202] 인슐린 감수성 증강약으로서는, 트로글리타존, 염산피오글리타존, 말레산 로시글리타존, 다르글리타존나트륨, GI-262570, 이사글리타존(isaglitazone), LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, 시글리타존, 엔글리타존나트륨, NIP-221 등의 퍼옥시솜 증식약 활성화 수용체 γ 아고니스트, GW-9578, BM-170744 등의 퍼옥시솜 증식약 활성화 수용체 α 아고니스트, GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158, DRF-MDX8 등의 퍼옥시솜 증식약 활성화 수용체 α/γ 아고니스트, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, 백사로텐(bexarotene) 등의 레티노이드X 수용체 아고니스트, 및 레글릭산, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 등의 그 밖의 인슐린 감수성 증강약을 들 수 있다. 인슐린 감수성 증강약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질대사이상, 아테롬성 동맥경화증의 처치에 바람직하고, 또 말소에 있어서의 인슐린 자극 전달기구의 이상을 개선함으로써, 혈중 글루코스의 조직에의 세포내이입을 향진하여 혈당값을 저하시키므로, 당뇨병, 내당능이상, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0203] 당흡수 저해약으로서는, 아카보스, 보글리보스, 미글리톨, CKD-711, 에미글리테이트, MDL-25,637, 카미글리보스, MDL-73,945 등의 α -글루코시다제 저해약, AZM-127 등의 α -아밀라제 저해약, 국제공개 WO 02/098893호 팜플릿, 국제공개 WO 2004/014932호 팜플릿 등 기재의 SGLT1활성 저해약 등의 화합물을 들 수 있다. 당흡수 저해약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 또 음식물 중에 포함되는 탄수화물의 소화관에서의 효소소화를 저해하고, 체 내로의 글루코스 등의 흡수를 지연 또는 저해하므로, 내당능이상의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0204] 비구아나이드약으로서는, 펜포르민, 염산부포르민, 염산메토포르민 등을 들 수 있다. 비구아나이드약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 또 간장에 있어서의 당신생 억제작용이나 조직에서의 혐기적 해당촉진작용 또는 말소에 있어서의 인슐린 저항성 개선 작용 등에 의해, 혈당값을 저하시키므로, 당뇨병, 내당능이상, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0205] 인슐린 분비 촉진약으로서는, 톨루부타미드, 클로르프로파미드, 트라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리부리드(글리벤클라미드), 글리클라지드, 1-부틸-3-메타닐릴우레아, 카르부타미드, 글리보르누리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속셉피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미딘나트륨, 글리피나미드, 펜부타미드, 톨루시클라미드, 글리메피리드, 나테글리니드, 미티글리나이드 칼슘 수화물, 레파글리니드 등을 들 수 있고, 또 RO-28-1675 등의 글루코키나아제 활성화약도 포함된다. 인슐린 분비 촉진약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하고, 또 췌장 β 세포에 작용하여 인슐린 분비를 증가시킴으로써 혈당값을 저하시키므로, 당뇨병, 내당능이상의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0206] SGLT2 활성 저해약으로서는, T-1095를 비롯하여, 일본 특개평10-237089호 공보, 일본 특개2001-288178호 공보, 국제공개 WO 01/16147호 팜플릿, 국제공개 WO 01/27128호 팜플릿, 국제공개 WO 01/68660호 팜플릿, 국제공개 WO 01/74834호 팜플릿, 국제공개 WO 01/74835호 팜플릿, 국제공개 WO 02/28872호 팜플릿, 국제공개 WO 02/36602호 팜플릿, 국제공개 WO 02/44192호 팜플릿, 국제공개 WO 02/53573호 팜플릿, 국제공개 WO 03/000712호 팜플릿, 국제공개 WO 03/020737호 팜플릿 등에 기재된 화합물 등을 들 수 있다. SGLT2 활성 저해약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 신장의 요세관에 있어서의 글루코스의 재흡수를 억제함으로써 혈당값을 저하시키므로, 당뇨병, 내당능이상, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0207] 인슐린 또는 인슐린 유사체로서는, 인간 인슐린, 동물유래의 인슐린, 인간 또는 동물유래의 인슐린 유사체를 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하고, 당뇨병, 내당능이상의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0208] 글루카곤 수용체 안타고니스트로서는, BAY-27-9955, NNC-92-1687 등을 들 수 있고, 인슐린 수용체 키나아제 자극약으로서는, TER-17411, L-783281, KRX-613 등을 들 수 있고, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약으로서는, UC1-1397 등을 들 수 있고, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약으로서는, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 등을 들 수 있고, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약으로서는, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 등을 들 수 있고, 글루코젠 포스포릴라아제 저해약으로서는, NN-4201, CP-368296 등을 들 수 있고, 프록토오스-비스포스파타아제 저해약으로서는, R-132917 등을 들 수 있고, 피루브산디히드로게나아제 저해약으로서는, AZD-7545 등을 들 수 있고, 간

당신생 저해약으로서, FR-225659 등을 들 수 있고, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체로서는, 엑센딘-4(exendin-4), CJC-1131 등을 들 수 있고, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트로서는, AZM-134, LY-315902를 들 수 있고, 아밀린, 아밀린 유사체 또는 아밀린 아고니스트로서는 아세트산 프라물린티드 등을 들 수 있다. 이들 약제, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약 및 글루카곤 유사 펩티드-1은, 특별하게는 당뇨병, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 고인슐린 혈증의 치료에 바람직하고, 당뇨병, 내당능이상의 치료에 더욱 바람직하다.

[0209] 알도오스 환원효소 저해약으로서, 가몰렌산 아스코르빌, 톨레스타트, 에팔레스타트, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, 피달레스타트, 소르비닐, 포날레스타트(ponalrestat), 리사레스타트(risarestat), 제나레스타트(zenarestat), 미날레스타트(minalrestat), 메토소르비닐, AL-1567, 이미레스타트(imirestat), M-16209, TAT, AD-5467, 조폴레스타트, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, 린돌레스타트(lindolrestat)를 들 수 있다. 알도오스 환원효소 저해약은, 당뇨병성 합병증 조직에 있어서 발견되는 지속적 고혈당 상태에서의 폴리올 대사경로의 항진에 의해 과잉으로 축적되는 세포내 소르비톨을 알도오스 환원효소를 저해함으로써 저하시키므로, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 치료에 바람직하다.

[0210] 종말당화산물 생성 저해약으로서, 피리독사민, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, 염산피마게틴 등을 들 수 있다. 종말당화산물 생성 저해약은, 당뇨병 상태에서의 지속적 고혈당에 의해 항진되는 종말당화 산물 생성을 저해함으로써 세포장해를 경감시키기 때문에, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 치료에 바람직하다.

[0211] 프로틴키나아제C 저해약으로서, LY-333531, 미도스타우린 등을 들 수 있다. 프로틴키나아제C 저해약은, 당뇨병 상태에서의 지속적 고혈당에 의해 확인되는 프로틴키나아제C 활성의 항진을 억제하기 때문에, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 치료에 바람직하다.

[0212] γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트로서는, 토피라메이트 등을 들 수 있고, 나트륨채널 안타고니스트로서는, 염산 맥실레틴, 옥스카르바제핀 등을 들 수 있고, 전사인자 NF- κ B 저해약으로서, 텍스리포탐(dexlipotam) 등을 들 수 있고, 지방질 과산화효소 저해약으로서, 메실산 티리라자드 등을 들 수 있고, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다제 저해약으로서, GPI-5693 등을 들 수 있고, 카르니틴 유도체로서는, 카르니틴, 염산 레사세카르니틴, 염화 레보카르니틴, 레보카르니틴, ST-261 등을 들 수 있다. 이들 약제, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로렉시드 및 Y-128은, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 치료에 바람직하다.

[0213] 지사약 또는 사하약으로서, 폴리카르보필칼슘, 탄닌산 알루미늄, 차질산 비스머스 등을 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 당뇨병 등에 수반되는 설사, 변비 등의 치료에 바람직하다.

[0214] 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원효소 저해약으로서, 세리바스타틴 나트륨, 프라바스타틴 나트륨, 로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴, 플루바스타틴 나트륨, 아톨루바스타틴 칼슘 수화물, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, 피타바스타틴 칼슘, 로스바스타틴 칼슘, 콜레스톨론(cholesterolone), 달바스타틴(dalvastatin), 아시테메이트, 메바스타틴, 크릴바스타틴(crilvastatin), BMS-180431, BMY-21950, 그렌바스타틴, 카르바스타틴, BMY-22089, 베르바스타틴(bervastatin) 등을 들 수 있다. 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원효소 저해약은, 특별하게는 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질대사이상, 아테롬성 동맥경화증의 치료에 바람직하고, 또 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원효소를 저해함으로써 혈중 콜레스테롤을 저하시키므로, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 아테롬성 동맥경화증의 치료에 더욱 바람직하다.

[0215] 피브레이트계 화합물로서는, 베자피브레이트, 베크로브레이트, 비니피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트, 클로피브레이트, 클로피브레이트 알루미늄, 클로피브르산, 에토피브레이트, 페노피브레이트, 겐피프로질, 니코피브레이트, 피리피브레이트, 로니피브레이트, 심피브레이트, 테오피브레이트, AHL-157 등을 들 수 있다. 피브레이트계 화합물은, 특별하게는 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질대사이상, 아테롬성 동맥경화증의 치료에 바람직하고, 또 간장에서의 리포단백 리파아제의 활성화나 지방산 산화항진에 의해 혈중 트리글리세리드를 저하시키므로, 고지방질 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 아테롬성 동맥경화증의 치료에 더욱 바람직하다.

[0216] β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트로서는, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-

40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 등을 들 수 있다. β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트는, 특별하게는 비만증, 고인슐린 혈증, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질대사이상의 처치에 바람직하고, 또 지방에서의 β_3 -아드레날린 수용체를 자극하여 지방산 산화의 향진에 의해 에너지를 소비시키므로, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0217] 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약으로서, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, 아바시미브(avasimibe), CI-976, RP-64477, F-1394, 엘다시미브(Eldacimibe), CS-505, CI-283546, YM-17E, 레시미비데(lecimibide), 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, 에플루시미브(eflucimibe) 등을 들 수 있다. 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약은, 특별하게는 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질대사이상의 처치에 바람직하고, 또 아실 코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이효소를 저해함으로써 혈중 콜레스테롤을 저하시키므로, 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0218] 갑상선호르몬 수용체 아고니스트로서는, 리오티로닌 나트륨, 레보티록신 나트륨, KB-2611 등을 들 수 있고, 콜레스테롤 흡수 저해약으로서, 에제티미브, SCH-48461 등을 들 수 있고, 리파아제 저해약으로서, 오를리스타트, ATL-962, AZM-131, RED-103004 등을 들 수 있고, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약으로서, 에토목실 등을 들 수 있고, 스쿠알렌 합성효소 저해약으로서, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, TAK-475 등을 들 수 있고, 니코틴산 유도체로서, 니코틴산, 니코틴산 아미드, 니코몰, 니세리트롤, 아시피록스, 니코란질 등을 들 수 있고, 담즙산 흡착약으로서, 콜레스티라민, 콜레스티란, 염산 콜레세베람, GT-102-279 등을 들 수 있고, 나트륨 공액 담즙산 운반체 저해약으로서, 264W94, S-8921, SD-5613 등을 들 수 있고, 콜레스테롤 에스테르 전송 단백질 저해약으로서, PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 등을 들 수 있다. 이들 약제, 프로부콜, 마이크로솜 트리글리세리드 운반체 단백질 저해약, 리폭시게나아제 저해약 및 저비중 리포단백 수용체 증강약은, 특별하게는 고지방질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사이상의 처치에 바람직하다.

[0219] 식욕억제약으로서, 모노아민 재흡수 저해약, 세로토닌 재흡수 저해약, 세로토닌 방출자극약, 세로토닌 아고니스트(특히 5HT_{2c}-아고니스트), 노르아드레날린 재흡수 저해약, 노르아드레날린 방출 자극약, α -아드레날린 수용체 아고니스트, β_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 도파민 아고니스트, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, H_3 -히스타민 안타고니스트, L-히스티딘, 랩틴, 랩틴 유사체, 랩틴 수용체 아고니스트, 멜라노코르틴 수용체 아고니스트(특히 MC3-R 아고니스트, MC4-R 아고니스트, α -멜라닌세포 자극 호르몬, 코카인-엔드 암페타민-레귤레이터드 트랜스크립트, 마호가니 단백질, 엔테로스타틴 아고니스트, 칼시토닌, 칼시토닌 유전자관련 펩티드, 본베신, 콜레시스토퀸 아고니스트(특히 CCK-A 아고니스트), 코르티코트로핀 방출 호르몬, 코르티코트로핀 방출 호르몬 유사체, 코르티코트로핀 방출 호르몬 아고니스트, 우로코르틴, 소마토스타틴, 소마토스타틴 유사체, 소마토스타틴 수용체 아고니스트, 하수체아테닐레이트 시클라제 활성화 펩티드, 뇌유래 신경성장인자, 실리아리뉴트로픽팩터, 사이로트로핀 방출 호르몬, 뉴로텐신, 소바진, 뉴로펩티드Y 안타고니스트, 오피오이드펩티드 안타고니스트, 가라민 안타고니스트, 멜라닌-컨센트레이팅 호르몬 수용체 안타고니스트, 아구티관련 단백질 저해약, 올렉신 수용체 안타고니스트 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 모노아민 재흡수 저해약으로서, 마진돌 등을 들 수 있고, 세로토닌 재흡수 저해약으로서, 염산 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 염산 시부트라민, 말레산 플루복사민, 염산 세르트랄린 등을 들 수 있고, 세로토닌 아고니스트로서는, 이노트립탄, (+)노르펜플루라민 등을 들 수 있고, 노르아드레날린 재흡수 저해약으로서, 부프로피온, GW-320659 등을 들 수 있고, 노르아드레날린 방출 자극약으로서, 몰리프람, YM-992 등을 들 수 있고, β_2 -아드레날린 수용체 아고니스트로서는, 암페타민, 텍스트로 암페타민, 펜테르민, 벤즈페타민, 메타암페타민, 펜지메트라진, 펜메트라진, 디에틸프로피온, 페닐프로파놀아민, 클로벤조렉스 등을 들 수 있고, 도파민 아고니스트로서는, ER-230, 도프렉신, 메실산 브로모크립틴을 들 수 있고, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트로서는, 리모나반트 등을 들 수 있고, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트로서는, 토피라메이트 등을 들 수 있고, H_3 -히스타민 안타고니스트로서는 GT-2394 등을 들 수 있고, 랩틴, 랩틴 유사체 또는 랩틴 수용체 아고니스트로서는, LY-355101 등을 들 수 있고, 콜레시스토퀸 아고니스트(특히 CCK-A 아고니스트)로서는, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 등을 들 수 있고, 뉴로펩티드Y 안타고니스트로서는, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91,

CGP-71683, BIBO-3304, CP-6719.06-01, J-115814 등을 들 수 있다. 식욕억제약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고지혈증계 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질대사이상, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증, 통풍의 처치에 바람직하고, 또 중추의 식욕조절계에 있어서의 뇌내 모노아민이나 생리활성 펩티드의 작용을 촉진 또는 저해함으로써 식욕을 억제하고, 섭취 에너지를 감소시키므로, 비만증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0220] 안지오텐신 변환효소 저해약으로서, 카르로푸릴, 말레산 에나라푸릴, 아라세푸릴, 염산 데라푸릴, 라미푸릴, 리시노푸릴, 염산 이미다푸릴, 염산 베나제푸릴, 세로나푸릴 수화물, 실라자푸릴, 포시노푸릴 나트륨, 페린드푸릴엘부민, 모벨티푸릴칼슘, 염산 퀴나푸릴, 염산 스피라푸릴, 염산 테모카프릴, 트랜돌라푸릴, 조페노푸릴칼슘, 염산모엑시푸릴(moexipril), 렌티아푸릴 등을 들 수 있다. 안지오텐신 변환효소 저해약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.

[0221] 중성 엔도펩티다아제 저해약으로서, 오마파트릴라트, MDL-100240, 파시도트릴(fasidotril), 삼파트릴라트, GW-660511X, 믹산푸릴(mixanpril), SA-7060, E-4030, SLV-306, 에카도트릴 등을 들 수 있다. 중성 엔도펩티다아제 저해약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.

[0222] 안지오텐신II 수용체 길항약으로서, 칸데사르탄실렉세틸, 칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드, 로살탄 칼륨, 메실산 에프로살탄, 발사르탄, 테르미사르탄, 이르베사르탄, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, 오르메사르탄, 타소사르탄, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 등을 들 수 있다. 안지오텐신II 수용체 길항약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.

[0223] 엔도셀린 변환효소 저해약으로서, CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 등을 들 수 있고, 엔도셀린 수용체 안타고니스트로서, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, 시탁센탄나트륨(sitaxsentan), BMS-193884, 다루센탄(darusentan), TBC-3711, 보센탄, 테조센탄나트륨(tezosentan), J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엘라센탄, BMS-207940 등을 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하고, 고혈압의 처치에 더욱 바람직하다.

[0224] 이노약으로서, 클로르탈리돈, 메트라존, 시클로펜티아지드, 트리클로르메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤틸히드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 메티클로티아지드, 인다파미드, 트리파미드, 메플루시드, 아조세미드, 에타크린산, 트라세미드, 피레타니드, 플로세미드, 부메타니드, 메티크란, 칸레노산 칼륨, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미노피린, 염산 시클레타닌, LLU- α , PNU-80873A, 이소소르비드, D-만니톨, D-소르비톨, 프룩토오스, 글리세린, 아세토졸라미드, 메타졸라미드, FR-179544, OPC-31260, 리시벵탄(lixivaptan), 염산 코니벵탄을 들 수 있다. 이노약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압, 울혈성심부전, 부종의 처치에 바람직하고, 또 요배설량을 증가시킴으로써 혈압을 저하시키거나, 부종을 개선하기 때문에, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종의 처치에 더욱 바람직하다.

[0225] 칼슘 길항약으로서, 아라니디핀, 염산 에호니디핀, 염산 니카르디핀, 염산 바르니디핀, 염산 베니디핀, 염산 마니디핀, 실니디핀, 니소르디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 페로디핀, 베실산 암로디핀, 프라니디핀, 염산 레르카니디핀, 이스라디핀, 엘고디핀, 아젤니디핀, 라시디핀, 염산 바타니디핀, 레밀디핀, 염산 딜티아젠펜, 말레산 클렌티아젠펜, 염산 베라파밀, S-베라파밀, 염산 파스딜, 염산 베푸리딜, 염산 갈로파밀 등을 들 수 있고, 혈관확장성 강압약으로서, 인다파미드, 염산 토드랄라진, 염산 히드랄라진, 카드랄라진, 부드랄라진 등을 들 수 있고, 교환신경 차단약으로서, 염산 아모술랄롤, 염산 테트라조신, 염산 부나조신, 염산 프라조신, 메실산 독사조신, 염산 프로프라놀롤, 아테놀롤, 타르타르산 메토폴로롤, 카르베딜롤, 니프라딜롤, 염산 세리프롤롤, 네비볼롤, 염산 베타솔롤, 핀돌롤, 염산 타타톨롤, 염산 베반톨롤, 말레산 티몰롤, 염산 카르테올롤, 푸마르산 비소프롤롤, 말론산 보빈돌롤, 니프라딜롤, 황산 펜부톨롤, 염산 아세부톨롤, 염산 티리솔롤, 나돌롤, 우라피딜, 인도라민 등을 들 수 있고, 중추성 강압약으로서, 레세르핀 등을 들 수 있고, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트로서, 염산 클로니딘, 메틸 도파, CHF-1035, 아세트산 구아나벤즈, 염산 구안파신, 목소니딘(moxonidine), 로펙시딘(lofexidine), 염산 탈리퀘솔 등을 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 고혈압의 처치에 바람직하다.

[0226] 항 혈소판약으로서, 염산 티클로피딘, 디피리다몰, 실로스타졸, 이코사펜토산 에틸, 염산 사르포그렐레이트, 염산 딜라제프, 트라피딜, 베라프로스트 나트륨, 아스피린 등을 들 수 있다. 항 혈소판약은, 특별하게는 아테롬성 동맥경화증, 울혈성 심부전의 처치에 바람직하다.

[0227] 요산생성 저해약으로서, 아로프리놀, 옥시프리놀 등을 들 수 있고, 요산배설 촉진약으로서, 벤즈브로마론, 프로베네시드 등을 들 수 있고, 요 알칼리화약으로서, 탄산수소 나트륨, 시트르산 칼륨, 시트르산 나트륨 등을 들 수 있다. 이것들 약제는, 특별하게는 고요산 혈증, 통풍의 처치에 바람직하다.

[0228] 예를 들면, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하는 경우, 당뇨병의 처치에서는, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토스비스포스파타아제 저해약, 피루브산디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트 및 식욕억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 바람직하고, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토오스-비스 포스파타아제 저해약, 피루브산디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체 및 아밀린 아고니스트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 더욱 바람직하고, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 가장 바람직하다. 마찬가지로, 당뇨병성 합병증의 처치에 있어서는, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토오스-비스 포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도오스 환원효소 저해약, 중말당화산물 생성 저해약, 프로틴키나아제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨채널 안타고니스트, 전사 인자NF- κ B 저해약, 지방질 과산화효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다아제 저해약, 인슐린 유사 성장인자-I, 혈소판유래 성장인자, 혈소판유래 성장인자 유사체, 상피증식인자, 신경성장인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도셀린 변환효소 저해약, 엔도셀린 수용체 안타고니스트 및 이뇨약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제로 조합시키는 것이 바람직하고, 알도오스 환원효소 저해약, 안지오텐신 변환효소 저해약, 중성 엔도펩티다아제 저해약 및 안지오텐신II 수용체 길항약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 더욱 바람직하다. 또, 비만증의 처치에서는, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나아제 자극약, 트리펩티딜펩티다아제II 저해약, 디펩티딜펩티다아제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타아제-1B 저해약, 글루코겐포스포릴라아제 저해약, 글루코스-6-포스파타아제 저해약, 프록토스비스포스파타아제 저해약, 피루브산 디히드로게나아제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글리코겐 합성효소 키나아제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 바람직하고, 당흡수 저해약, SGLT2활성 저해약, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 약제와 조합시키는 것이 더욱 바람직하다.

[0229] 본 발명의 의약 조성물을 실제의 치료에 사용하는 경우, 용법에 따라 여러 제형의 것이 사용된다. 이러한 제형으로서, 예를 들면 산제, 과립제, 세립제, 드라이시립제, 정제, 캡슐제, 주사제, 액제, 연고제, 좌제, 점부제 등을 들 수 있고, 경구 또는 비경구적으로 투여된다. 또, 본 발명의 의약 조성물에는, 소화관 점막 부착성 제제 등을 포함하는 서방성 제제(예를 들면 국제공개 제W099/10010호 팜플릿, 국제공개 제W099/26606호 팜플릿, 일본 특개2001-2567호 공보)도 포함된다.

[0230] 이들 의약 조성물은, 그 제형에 따라 조제학상 사용되는 수법에 따라 적당한 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 희석제, 완충제, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해보조제 등의 의약품 첨가물과 적당하게 혼합 또는 희석·용해하고, 상법에 따라 조제함으로써 제조할 수 있다. 또, 다른 약제와 조합하여 사용하는 경우에는, 각각의 활성성분을 동시에 또는 개별로 상기한 바와 마찬가지로 제제화 함으로써 제조할 수 있다.

[0231] 본 발명의 의약 조성물을 실제의 치료에 사용하는 경우, 그 유효성분인 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 투여량은 환자의 연령, 성별, 체중, 질환 및 치료의 정도 등에 따라 적당하게 결정되는데, 경구투여의 경우 성인 1일당 대략 0.1~1000mg의 범위이고, 비경구 투여의 경우에는, 성인 1일당 대략 0.01~300mg의 범위이고, 1회 또는 수 회로 나누어서 적당하게 투여할 수 있다. 또, 다른 약제와 조합하여 사용하는 경우, 본 발명의 화합물의 투여량은 다른 약제의 투여량에 따라 감량할 수 있다.

실시예

[0232] 본 발명의 내용을 이하의 참고예, 실시예 및 시험예로 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 그 내용에 한정되는 것은 아니다.

[0233] (참고예 1)

[0234] 2-브로모-6-플루오로벤즈알데히드

[0235] 디이소프로필아민(2.65mL)의 테트라히드로푸란(30mL) 용액에, -78℃ 아르곤 분위기하 *n*-부틸리튬(2.44mol/L *n*-헥산 용액, 7.03mL)을 첨가하고, 동 온도에서 5분간 교반했다. 반응혼합물에 3-브로모플루오로벤젠(3g)을 첨가하고, 동 온도에서 1시간 교반했다. 반응혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드(1.45mL)를 첨가하고 동 온도에서 10분간 교반 후, 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 빙냉하에 5분간 교반했다. 혼합물을 물 속에 붓고, 디에틸 에테르로 추출했다. 추출물을 물 및 포화식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거 함으로써 표기 화합물(3.43g)을 얻었다.

[0236] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0237] 7.1-7.2(1H, m), 7.35-7.45(1H, m), 7.45-7.55(1H, m), 10.36(1H, s)

[0238] (참고예 2)

[0239] 4-브로모벤조[b]티오펜

[0240] 수소화 나트륨(55%, 1.11g)의 디메틸술폭시드(20mL) 현탁액에, 실온하 티오글리콜산 메틸(1.53mL)을 첨가하고, 15분간 교반했다. 반응혼합물에 2-브로모-6-플루오로벤즈알데히드(3.43g)의 디메틸술폭시드(4mL) 용액을 첨가하고, 5분간 실온에서 교반했다. 반응혼합물을 빙수 속에 붓고, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 물로 세정 후, 감압하에 건조하여 2-메톡시카르보닐-4-브로모벤조[b]티오펜(1.52g)을 얻었다. 이것을 메탄올(20mL)-물(10mL) 혼합용매에 현탁하고, 수산화 나트륨(0.91g)을 첨가하고, 50℃에서 5시간 교반했다. 반응혼합물을 빙냉하고, 2mol/L 염산을 가하여 산성으로 하고, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 물로 세정 후, 감압하에 건조하여 2-카르복시벤조[b]티오펜(1.27g)을 얻었다. 이것에 구리분말(0.42g) 및 퀴놀린(10mL)을 첨가하고, 190℃에서 1시간 교반했다. 반응혼합물을 실온으로 냉각하고, 2mol/L 염산(40mL) 및 아세트산 에틸(20mL)을 첨가하고, 15분간 교반했다. 혼합물로부터 불용물을 여과하여 제거하고, 여과액으로부터 유기층을 분리했다. 여과액의 수층을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 모아, 2mol/L 염산, 물 및 포화식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산)로 정제함으로써 표기 화합물(0.55g)을 얻었다.

[0241] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0242] 7.15-7.25(1H, m), 7.45-7.6(3H, m), 7.82(1H, d, J=8.2Hz)

[0243] (참고예 3)

[0244] 7-브로모벤조[b]티오펜

- [0245] 2-브로모티오페놀(5g) 및 2-브로모메틸-1,3-디옥솔란(2.98mL)의 *N,N*-디메틸포름아미드(50mL) 혼합물에 실온하에 탄산 칼륨(5.48g)을 첨가하고, 하룻밤 교반했다. 반응혼합물을 물 속에 붓고, 디에틸에테르로 추출했다. 추출물을 물, 1mol/L 수산화 나트륨 수용액, 물 및 포화식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거하여 (2-브로모페닐티오페틸)-1,3-디옥솔란(7.25g)을 얻었다. 폴리 인산(20g)과 클로로벤젠(40mL)의 혼합물에 100℃에서(2-브로모페닐티오페틸)-1,3-디옥솔란(7.25g)의 클로로벤젠(20mL) 용액을 첨가하고, 8시간 가열 환류 했다. 반응혼합물을 실온까지 냉각하고, 상청액을 채취했다. 잔사에 톨루엔을 첨가하고, 교반 후 제차 상청액을 채취했다. 상청액을 모아 감압하에 농축했다. 잔사를 아세트산 에틸에 용해하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산)로 정제함으로써 표기 화합물(2.27g)을 얻었다.
- [0246] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0247] 7.25(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.45-7.55(2H, m), 7.77(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)
- [0248] (참고예 4)
- [0249] 4-[(*E*)-2-페닐비닐]벤조[b]티오펜
- [0250] 4-브로모벤조[b]티오펜(0.55g), 스티렌(0.89mL), 트리에틸아민(1.81mL), 아세트산 팔라듐(II)(59mg) 및 트리스(2-메틸페닐)포스핀(0.16g)의 아세토니트릴(10mL) 혼합물을 아르곤 분위기하에 하룻밤 가열 환류했다. 반응혼합물을 디에틸에테르로 희석하고, 불용물을 여과하여 제거했다. 여과액을 1mol/L 염산, 물 및 포화식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산 ~ *n*-헥산/아세트산 에틸=5/1)로 정제하여 표기 화합물(0.56g)을 얻었다.
- [0251] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0252] 7.2-7.45(6H, m), 7.51(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55-7.7(4H, m), 7.81(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)
- [0253] (참고예 5)
- [0254] 7-[(*E*)-2-페닐비닐]벤조[b]티오펜
- [0255] 4-브로모벤조[b]티오펜 대신 7-브로모벤조[b]티오펜을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- [0256] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0257] 7.25-7.45(7H, m), 7.5(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.55-7.65(3H, m), 7.77(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.1Hz)
- [0258] (참고예 6)
- [0259] 4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜
- [0260] 4-[(*E*)-2-페닐비닐]벤조[b]티오펜(0.56g) 및 트리에틸아민(2.63mL)의 테트라히드로푸란(25mL) 용액에 2,4,6-트라이소프로필벤젠술포닐히드라지드(5g)를 첨가하고, 아르곤 분위기하에 하룻밤 가열 환류했다. 반응혼합물을 실온까지 냉각하고, 2mol/L 염산을 첨가하고, 10분간 교반했다. 혼합물을 물 속에 붓고, 디에틸에테르로 추출했다. 추출물을 물 및 포화식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산)로 정제하여 원료와 표기 화합물의 혼합물(0.43g)을 얻었다. 이것을 트리에틸아민(2.04mL) 및 테트라히드로푸란(18mL)에 용해하고, 2,4,6-트라이소프로필벤젠술포닐히드라지드(3.28g)를 첨가하고, 아르곤 분위기하에 하룻밤 가열 환류했다. 반응혼합물을 실온까지 냉각하고, 2mol/L 염산을 첨가하고, 10분간 교반했다. 혼합물을 물 속에 붓고, 디에틸에테르로 추출했다. 추출물을 물 및 포화식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산)로 정제하여 표기 화합물(0.4g)을 얻었다.
- [0261] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0262] 3.0-3.05(2H, m), 3.2-3.3(2H, m), 7.1-7.35(7H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.75(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

- [0263] (참고예 7)
- [0264] 7-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜
- [0265] 4-[(E)-2-페닐비닐]벤조[b]티오펜 대신에 7-[(E)-2-페닐비닐]벤조[b]티오펜을 사용하여 참고예 6과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- [0266] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0267] 3.05-3.15(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 7.1-7.35(7H, m), 7.38(1H, d, J=5.4Hz), 7.44(1H, d, J=5.4Hz), 7.7(1H, d, J=7.9Hz)
- [0268] (참고예 8)
- [0269] 2-(2,3,4,6-테트라-O-벤질- β -D-글루코피라노실)-4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜
- [0270] 4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜(0.4g)의 테트라히드로푸란(15mL) 용액에 -78°C 아르곤 분위기하에 *n*-부틸리튬(2.44mol/L *n*-헥산 용액, 0.69mL)을 첨가하고, 동 온도에서 30분간 교반했다. 반응혼합물에 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤(0.82g)의 테트라히드로푸란(3mL) 용액을 첨가하고, 빙냉 하에 10분간 교반했다. 반응혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 속에 붓고, 디에틸에테르로 추출했다. 추출물을 물 및 포화식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산/아세트산 에틸=4/1)로 정제하여 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜-2-일]-D-글루코피라노스(1.02g)를 얻었다. 이것을 아세토니트릴(13mL)에 용해하고, 트리에틸실란(0.42mL)을 첨가하고, -20°C 에서 3불화붕소?디에틸에테르 착물(0.18mL)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응혼합물에 포화 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 디에틸에테르로 추출했다. 추출물을 물 및 포화식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산/아세트산 에틸=8/1)로 정제함으로써 표기 화합물(0.58g)을 얻었다.
- [0271] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0272] 2.9-3.05(2H, m), 3.1-3.25(2H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.75-3.9(4H, m), 4.11(1H, d, J=10.4Hz), 4.55-4.75(5H, m), 4.88(1H, d, J=10.7Hz), 4.92(1H, d, J=11.0Hz), 4.96(1H, d, J=11.0Hz), 6.9-7.0(2H, m), 7.05-7.4(25H, m), 7.47(1H, s), 7.7(1H, d, J=8.1Hz)
- [0273] (참고예 9)
- [0274] 2-(2,3,4,6-테트라-O-벤질- β -D-글루코피라노실)-7-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜
- [0275] 4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜 대신에 7-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜을 사용하여 참고예 8과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- [0276] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:
- [0277] 3.0-3.2(4H, m), 3.6-3.7(2H, m), 3.75-3.9(4H, m), 4.11(1H, d, J=10.3Hz), 4.5-4.75(5H, m), 4.87(1H, d, J=10.7 Hz), 4.92(1H, d, J=11.0Hz), 4.97(1H, d, J=11.0Hz), 6.95-7.0(2H, m), 7.1-7.45(26H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz)
- [0278] (실시예 1)
- [0279] 2-(β -D-글루코피라노실)-4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜
- [0280] 2-(2,3,4,6-테트라-O-벤질- β -D-글루코피라노실)-4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜(0.58g) 및 에탄티올(1.13mL)의 염화 메틸렌(10mL) 용액에 실온하에 3불화붕소?디에틸에테르 착물(1.43mL)을 첨가하고, 3시간 교반했다. 반응혼합물에 포화 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 추출물을 포화식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 증류제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: 염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하여 표기 화합물(94mg)을 얻었다.
- [0281] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm:

- [0282] 2.95-3.05(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.72(1H, dd, J=12.1Hz, 6.0Hz), 3.92(1H, dd, J=12.1Hz, 2.1Hz), 4.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.06(1H, d, J=6.8Hz), 7.1-7.3(6H, m), 7.54(1H, s), 7.66(1H, d, J=8.3Hz)
- [0283] (실시예 2)
- [0284] 2-(β-D-글루코피라노실)-7-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜
- [0285] 2-(2,3,4,6-테트라-O-벤질-β-D-글루코피라노실)-4-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜 대신에 2-(2,3,4,6-테트라-O-벤질-β-D-글루코피라노실)-7-(2-페닐에틸)벤조[b]티오펜을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- [0286] ¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm:
- [0287] 3.0-3.1(2H, m), 3.1-3.2(2H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.73(1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.93(1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.54(1H, d, J=8.6Hz), 7.06(1H, d, J=6.5Hz), 7.1-7.3(6H, m), 7.41(1H, s), 7.55=7.65(1H, m)
- [0288] (실시예 3)
- [0289] 제 1 공정
- [0290] 벤조[b]티오펜-7-일-p-톨루일메탄올
- [0291] 7-브로모벤조[b]티오펜(1.0g), 마그네슘(0.13g), 촉매량의 요오드 및 테트라히드로푸란(3mL)으로 상법에 따라 그리냐르 시약을 조제했다. 4-메틸벤즈알데히드(0.62g)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액을 아르곤 분위기하에 0℃에서 그리냐르 시약용액에 첨가했다. 반응혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 디에틸에테르로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에 증류제거하고 잔사를 아미노프로필실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: 테트라히드로푸란)으로 정제했다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: n-헥산/아세트산 에틸=6/1)로 더 정제하여, 황색 유상물로서, 표기 화합물(0.68g)을 얻었다.
- [0292] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:
- [0293] 2.32(3H, s), 2.38(1H, d, J=3.6Hz), 6.11(1H, d, J=3.4Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.30-7.45(5H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.70-7.80(1H, m)
- [0294] 제 2 공정
- [0295] 7-(4-메틸벤질)-벤조[b]티오펜
- [0296] 요오드화 나트륨(2.0g)의 아세트니트릴(15mL) 현탁액에 실온에서 트리메틸실릴클로라이드(1.5g)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 후, 벤조[b]티오펜-7-일-p-톨루일메탄올(0.68g)을 첨가하고 실온에서 15분간 교반했다. 반응혼합물을 물 속에 붓고, 헥산으로 추출했다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: n-헥산)로 정제하여 무색 유상물로서 표기 화합물(0.57g)을 얻었다.
- [0297] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:
- [0298] 2.31(3H, s), 4.20(2H, s), 7.05-7.14(3H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.25-7.45(3H, m), 7.65-7.75(1H, m)
- [0299] 제 3 공정
- [0300] 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[7-(4-메틸벤질)벤조[b]티오펜-2일]-D-글루코피라노스
- [0301] 7-(4-메틸벤질)벤조[b]티오펜(0.57g)의 테트라히드로푸란(10mL) 용액에, -78℃ 아르곤 분위기하에 n-부틸리튬(2.71mol/L 테트라히드로푸란 용액, 0.88mL)을 첨가했다. 동 온도에서 30분간 교반하고, 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤(1.2g)의 테트라히드로푸란(5mL) 용액을 첨가했다. 반응혼합물을 0℃로 승온하고 10분간 교반했다. 반응혼합물을 포화 염화암모늄 수용액에 붓고, 디에틸에테르로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토

그래피(용출용매: *n*-헥산/아세트산 에틸=4/1)로 정제하여 표기 화합물(1.2g)을 얻었다.

[0302] 제 4 공정

[0303] 2-(2,3,4,6-테트라-*O*-벤질-β-D-글루코피라노실)-7-(4-메틸벤질)벤조[b]티오펜

[0304] 2,3,4,6-테트라-*O*-벤질-1-[7-(4-메틸벤질)벤조[b]티오펜-2-일]-D-글루코피라노스(1.2g) 및 트리에틸실란(0.49mL)의 아세트니트릴(15mL) 용액에, -20℃에서 3불화붕소?디에틸에테르 착물(2.0mL)을 첨가하고 1시간 교반했다. 포화 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 디에틸에테르로 추출했다. 유기층을 물 및 포화식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: *n*-헥산/아세트산 에틸=6/1)로 정제하여 표기 화합물(0.95g)을 얻었다.

[0305] ¹H-NMR(CDC1₃) δ ppm:

[0306] 2.28(3H, s), 3.55-3.70(2H, m), 3.75-3.85(4H, m), 4.09(1H, d, J=10.5Hz), 4.15-4.20(2H, m), 4.52(1H, d, J=10.4Hz), 4.56-4.62(2H, m), 4.62-4.72(2H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.00-7.40(25H, m), 7.55-7.65(1H, m)

[0307] 제 5 공정

[0308] 2-(β-D-글루코피라노실)-7-(4-메틸벤질)벤조[b]티오펜

[0309] 2-(2,3,4,6-테트라-*O*-벤질-β-D-글루코피라노실)-7-(4-메틸벤질)벤조[b]티오펜(0.95g) 및 에탄티올(1.8mL)의 염화 메틸렌(15mL) 용액에 실온에서 3불화붕소?디에틸에테르 착물(2.1mL)을 첨가했다. 반응혼합물을 실온에서 3시간 교반하고, 포화 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: 염화 메틸렌/메탄올=10/1)로 정제하여 표기 화합물(0.16g)을 얻었다.

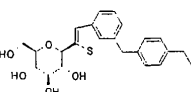
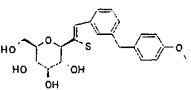
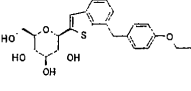
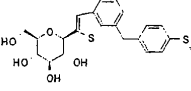
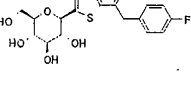
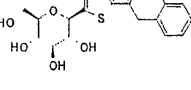
[0310] ¹H-NMR(CD₃OD) δ ppm:

[0311] 2.27(3H, s), 3.30-3.50(4H, m), 3.69(1H, dd, J=5.9, 12.1Hz), 3.90(1H, dd, J=2.0, 12.1Hz), 4.10-4.15(2H, m), 4.50(1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.15(5H, m), 7.25-7.35(1H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.55-7.70(1H, m)

[0312] (실시에 4-실시에 11)

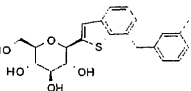
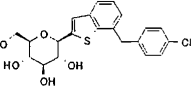
[0313] 출발원료로서 대응하는 화합물을 사용하여, 실시에 3과 동일한 방법으로 표 1 또는 2 기재의 화합물을 얻었다.

표 1

실시예 번호	화학 구조식	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm
실시예 4		1.19 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.58 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.8, 12.1\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=1.9, 12.1\text{Hz}$), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
실시예 5		3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=6.0, 12.1\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, dd, $J=1.8, 12.1\text{Hz}$), 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
실시예 6		1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.8, 12.2\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.0, 12.2\text{Hz}$), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.11 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
실시예 7		2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=5.9, 12.1\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.0, 12.1\text{Hz}$), 4.15 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.10-7.20 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
실시예 8		3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.0, 12.0\text{Hz}$), 4.17 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
실시예 9		2.21 (3H, s), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70 (1H, dd, $J=6.0, 12.2\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J=2.0, 12.2\text{Hz}$), 4.17 (2H, s), 4.52 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.80-6.85 (1H, m), 7.00-7.30 (5H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)

[0314]

표 2

실시예번호	화학 구조식	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm
실시예 10		2.26 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.2, 12.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.95-7.15 (5H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m)
실시예 11		3.30-3.50 (4H, m), 3.70 (1H, dd, $J=5.9, 12.0\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=2.2, 12.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, s), 4.50 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.10-7.17 (1H, m), 7.18-7.27 (4H, m), 7.18-7.35 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m)

[0315]

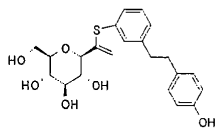
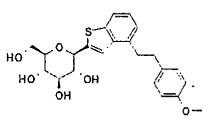
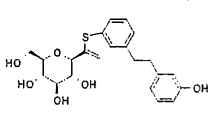
[0316]

(실시예 12 - 실시예 16)

[0317]

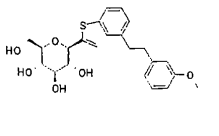
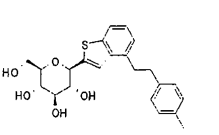
출발원료로서 대응하는 화합물을 사용하여, 실시예 1과 동일한 방법으로 표 3또는 4 기재의 화합물을 얻었다.

표 3

실시에 번호	화학 구조식	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p pm
실시에 12		2.80-2.95 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=5.7, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.1, 12.1Hz), 4.54 (1H, d, J=9.2Hz), 6.65-6.70 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m)
실시에 13		2.80-3.00 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 11.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=1.9, 11.8Hz), 4.55 (1H, d, J=9.7Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.12 (3H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.5Hz)
실시에 14		2.85-2.95 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.3, 12.1Hz), 4.55 (1H, d, J=8.9Hz), 6.55-6.70 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.7Hz)

[0318]

표 4

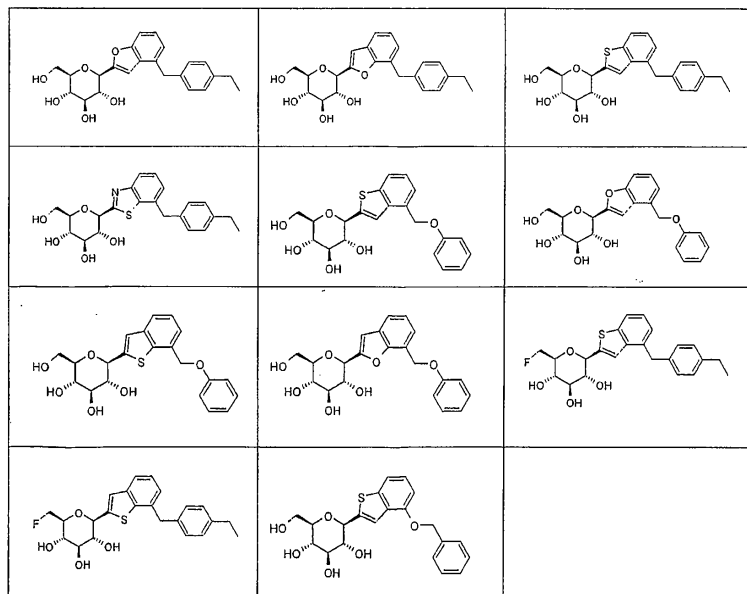
실시에 번호	화학 구조식	$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p pm
실시에 15		2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.1, 11.9Hz), 3.72 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=2.4, 11.9Hz), 4.55 (1H, d, J=8.9Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz)
실시에 16		2.28 (3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.0, 12.1Hz), 3.92 (1H, dd, J=2.3, 12.1 Hz), 4.55 (1H, d, J=8.8Hz), 7.00-7.10 (5H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9Hz)

[0319]

[0320]

표 5에 기재된 화합물은 상기 실시예나 참고예에 기재된 방법과 동일하게 하여 제조할 수 있다.

표 5



(시험예 1)

인간 SGLT1활성 저해작용 확인 시험

1) 인간 SGLT1의 클로닝 및 발현 벡터에의 재조합

인간 소장 유래의 총 RNA(Ori gene)를 올리고 dT를 프라이머로 하여 역전사 하고, PCR 증폭용 cDNA 라이브러리를 작성했다. 이 cDNA 라이브러리를 주형으로 하여, Hediger 등에 의해 보고된 인간 SGLT1(ACCESSION:M24847)의 1번부터 2005번까지의 염기배열을 PCR법에 의해 증폭하고, pcDNA3.1(-)(Invitrogen)의 멀티 클로닝 부위에 삽입했다. 삽입한 DNA의 염기배열은 보고된 염기배열과 완전히 일치했다.

2) 인간 SGLT1 안정 발현주의 수립

인간 SGLT1 발현 벡터를 ScaI로 소화하여 직쇄상 DNA로 한 후, CHO-K1 세포에 리포펙션법(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)에 도입했다. 1mg/mL G418(LIFE TECHNOLOGIES)로 네오마이신 내성세포주를 얻고, 후선택하는 방법으로 메틸- α -D-글루코피라노시드의 세포내이입 활성을 측정했다. 가장 강한 세포내이입 활성을 나타낸 주를 선택하여 CS1-5-11D로 하고, 이후, 200 μ g/mL의 G418 존재하에서 배양했다.

3) 메틸- α -D-글루코피라노시드(α -MG) 세포내이입 저해활성의 측정

96웰 플레이트에 CS1-5-11D를 3×10^4 개/구멍으로 파종하고, 2일간 배양한 후에 세포내이입 실험에 제공했다. 세포내이입용 완충액(140mM 염화나트륨, 2mM 염화칼륨, 1mM 염화칼슘, 1mM 염화마그네슘, 10mM 2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에탄 술폰산, 5mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 완충액 pH7.4)에는, 비방사 라벨체(Sigma)와 14 C 라벨체(Amersham Pharmacia Biotech)의 α -MG 혼합물을 최종 농도가 1mM이 되도록 혼합하여 첨가했다. 시험 화합물은 디메틸설폭시드에 용해한 후, 증류수로 적당하게 희석하여 1mM α -MG를 포함하는 세포내이입용 완충액에 첨가하고, 측정용 완충액으로 했다. 대조군용에는 시험화합물을 포함하지 않는 측정용 완충액을, 기초 세포내이입 측정용에는 염화나트륨 대신에 140mM의 염화 칼륨을 포함하는 기초 세포내이입 측정용 완충액을 조제했다. 배양한 CS1의 배지를 제거하고, 전처리용 완충액(α -MG를 포함하지 않는 기초 세포내이입용 완충액)을 1웰당 180 μ L 첨가하고, 37°C에서 10분간 정치했다. 동일 조작을 다시 한번 반복한 후, 전처리용 완충액을 제거하고, 측정용 완충액 또는 기초 세포내이입용 완충액을 1웰당 75 μ L씩 첨가하고 37°C에서 정치했다. 1시간 후에 측정용 완충액을 제거하고, 1구멍당 180 μ L의 세정용 완충액(10mM 비라벨체 α -MG를 포함하는 기초 세포내이입용 완충액)으로 2회 세정했다. 1웰당 75 μ L의 0.2mol/L 수산화 나트륨으로 세포를 용해하고, 그 액을 피코 플레이트(Packard)에 옮겼다. 150 μ L의 마이크로신티 40(Packard)을 첨가하여 혼화하고, 마이크로신티레이션 카운터 톱카운트(Packard)로 방사활성을 측량했다. 대조군의 세포내이입으로부터 기초 세포내이입량을 뺀 값을 100%로 하고, 시험화합물의 각 농도에 있어서의 메틸- α -D-글루코피라노시드의 세포내

이입량을 산출했다. 시험화합물이 메틸- α -D-글루코피라노시드의 세포내이입을 50% 저해하는 농도(IC₅₀값)를 로짓 플롯에 의해 산출했다. 그 결과는 표 6과 같다.

표 6

시험 화합물	IC ₅₀ 값 (nM)
실시예 1	220

(시험예 2)

인간 SGLT2활성 저해작용 확인 시험

1) 인간 SGLT2의 클로닝 및 발현 벡터에의 제조합

인간 신장유래의 총 RNA(Origene)를, 올리고 dT를 프라이머로 하여 역전사 하고, PCR 증폭용 cDNA 라이브러리를 작성했다. 이 cDNA 라이브러리를 주형으로 하여, R. G. Wells 등에 의해 보고된 인간 SGLT2(ACCESSION:M95549, M95299)의 2번부터 2039번까지의 염기배열을 PCR법에 의해 증폭하고, pcDNA3.1(-)(Invitrogen)의 멀티 클로닝 부위에 삽입했다. 삽입한 DNA의 염기배열은 보고된 염기배열과 완전하게 일치했다.

2) 인간 SGLT2 안정 발현주의 수립

인간 SGLT2 발현 벡터를 ScaI로 소화하여 직쇄상 DNA로 한 후, CHO-K1 세포에 리포펙션법(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)으로 도입했다. 1mg/mL G418(LIFE TECHNOLOGIES)으로 네오마이신 내성 세포주를 얻고, 후술하는 방법으로 메틸- α -D-글루코피라노시드의 세포내이입 활성을 측정했다. 가장 강한 세포내이입 활성을 나타낸 주를 선택하여 CS2-5E로 하고, 이후, 200 μ g/mL의 G418 존재하에서 배양했다.

3) 메틸- α -D-글루코피라노시드(α -MG) 세포내이입 저해활성의 측정

96웰 플레이트에 CS2-5E를 3×10^4 개/웰로 파종하고, 2일간 배양한 후에 세포내이입에 제공했다. 세포내이입용 완충액(140mM 염화나트륨, 2mM 염화칼륨, 1mM 염화칼슘, 1mM 염화마그네슘, 10mM 2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에탄술포산, 5mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 완충액 pH7.4)에는, 비방사 라벨체(Sigma)와 ¹⁴C 라벨체(Amersham Pharmacia Biotech)의 α -MG를 최종 농도가 1mM이 되도록 혼화하여 첨가했다. 시험 화합물은 디메틸설폭시드에 용해한 후, 증류수로 적당하게 희석하여 1mM α -MG를 포함하는 세포내이입용 완충액에 첨가하여, 측정용 완충액으로 했다. 대조군용에는 시험화합물을 포함하지 않는 측정용 완충액을, 기초 세포내이입 측정용에는 염화나트륨 대신에 140mM의 염화 칼륨을 포함하는 기초 세포내이입용 완충액을 조제했다. 배양한 세포의 배지를 제거하고, 전처치용 완충액(α -MG를 포함하지 않는 기초 세포내이입용 완충액)을 1웰당 180 μ L 첨가하고, 37°C에서 10분간 정치했다. 동일 조작을 다시 한번 반복한 후, 세포내이입용 완충액을 제거하고, 측정용 완충액 또는 기초 세포내이입용 완충액을 1웰당 75 μ L씩 첨가하고 37°C에서 정치했다. 1시간 후에 측정용 완충액을 제거하고, 1웰당 180 μ L의 세정용 완충액(10mM 비라벨체 α -MG를 포함하는 기초 세포내이입용 완충액)으로 2회 세정했다. 1웰당 75 μ L의 0.2mol/L 수산화 나트륨으로 세포를 용해하고, 그 액을 피코 플레이트(Packard)에 옮겼다. 150 μ L의 마이크로신티 40(Packard)를 가하여 혼화하고, 마이크로신티레이션 카운터 톱 카운트(Packard)로 방사활성을 측량했다. 대조군의 세포내이입으로부터 기초 세포내이입량을 뺀 값을 100%로 하여, 시험화합물의 각 농도에 있어서의 메틸- α -D-글루코피라노시드의 세포내이입량을 산출했다. 시험 화합물이 메틸- α -D-글루코피라노시드의 세포내이입을 50% 저해하는 농도(IC₅₀값)를 로짓 플롯에 의해 산출했다. 그 결과는 표 7과 같다.

표 7

시험 화합물	IC ₅₀ 값 (nM)
실시예 1	58
실시예 2	130
실시예 3	2.0

산업상 이용 가능성

본 발명의 상기 일반식 (I)로 표시되는 축합 헤테로환 유도체, 그 약리학적으로 허용되는 염 및 그것들의 프로드러그는, 인간 SGLT활성 저해작용을 발현하고, 소장에서의 글루코스 등의 당질 흡수를 저해하거나, 또는 신장에서의 글루코스의 재흡수를 억제하여, 혈당값의 상승을 억제 혹은 혈당값을 저하할 수 있다. 그 때문에, 본 발명에 의해, 당뇨병, 식후 고혈당, 내당능이상, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의, 고혈당증에 기인하는 질환에 대한 우수한 예방 또는 치료제를 제공할 수 있다.