(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0104353
(43) 공개일자 2007년10월25일

(51) Int. Cl.
C07D 209/42(2006.01) *C07D 401/04*(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7016037
(22) 출원일자 2007년07월13일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/013634
국제출원일자 2005년12월17일
(87) 국제공개번호 WO 2006/074789
국제공개일자 2006년07월20일
(30) 우선권주장
0500422 2005년01월14일 프랑스(FR)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자
아드제, 나타리
프랑스 에프-69740 제나 알레 데스 아네모네 17
로쉐, 디디에
프랑스 에프-69008 리옹 루 안토이네 루미에르 17
이본, 슈테판
프랑스 에프-31450 아이귀스비브 쉐민 두 발 플러리 8
(74) 대리인
특허법인화우

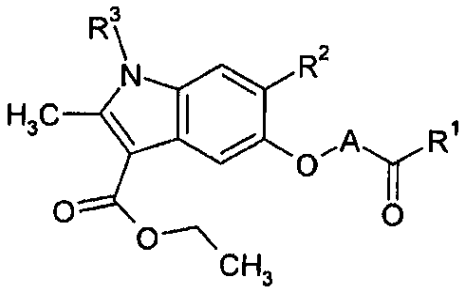
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 1H-인돌-3-카르복실산 유도체 및 PPAR 작용제로서의이의 용도

(57) 요 약

본 발명은 화학식 1의 화합물:

[화학식 1]



(단, 상기 식에서,

A, R^1, R^2 및 R^3 가 상세한 설명에 정의된 바와 같다),

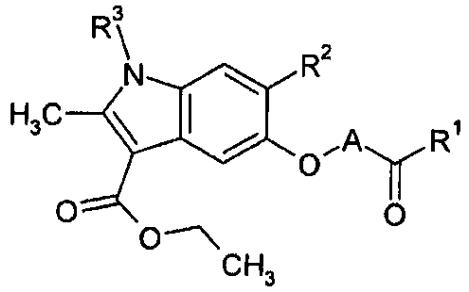
이러한 화합물의 제조 방법, 이상지질혈증, 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병의 치료에서의 이의 용도 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

[화학식 1]



여기서,

R^1은 -O-R'^1 또는 -N$R'^1R''^1$이고, 동일하거나 상이할 수 있는 R'^1 및 R''^1는 수소 원자, 알킬 라디칼, 알케닐 라디칼, 알키닐 라디칼, 사이클로알킬 라디칼, 아릴 라디칼 및 헤테로아릴 라디칼로부터 선택되고;

R^2는 :

알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼;

O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 선택적으로 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 포화 또는 불포화 5-원 내지 8-원(membered) 핵에 선택적으로 융합되거나 및/또는 선택적으로 치환된 아릴 라디칼로서, 상기 핵 자체는 선택적으로 치환되는 아릴 라디칼; 및

O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족성인, 선택적으로 치환된 5-원 내지 8-원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼로부터 선택되고;

R^3은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 선택되고; 및

A는 탄소수 1 내지 6인 선형(linear) 또는 분지형(branched) 알킬렌 사슬임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

R^1은 -O-R'^1이고, R'^1은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 선택되고;

R^2는 라디칼 -O-알킬, 아릴 또는 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 알킬 라디칼이거나, 또는 대안적으로 선택적으로 치환된 아릴 라디칼이거나, 또는 대안적으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 라디칼이고;

R^3은 수소 원자, 라디칼 -O-알킬, 아릴 또는 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 알킬 라디칼로부터 선택되고,

A는 탄소수 1 내지 6인 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬임.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의

가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

R^1은 -O-R'^1이고, R'^1은 수소 원자 및 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼로부터 선택되고;

R^2는 탄소수 1 내지 6인 라디칼 -O-알킬로 선택적으로 치환되거나 또는 페닐 라디칼 또는 5- 또는 6-원 사이클로알킬 라디칼로 치환된 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼이거나, 또는 대안적으로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼이거나, 또는 대안적으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 라디칼이고;

R^3은 수소 원자 및, 선택적으로 탄소수 1 내지 6인 라디칼 -O-알킬로 치환되거나 페닐 라디칼 또는 5- 또는 6-원 사이클로알킬 라디칼로 치환된 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼로부터 선택되고; 그리고

A는 탄소수 1 내지 6인 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬임.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

R^1은 -O-R'^1이고, R'^1은 수소 원자, 메틸 라디칼 및 에틸 라디칼로부터 선택되고;

R^2는 선택적으로 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 치환되거나 또는 치환된 페닐 라디칼 또는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 라디칼로 치환된 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼이거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼이거나, 대안적으로 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 방향족성 헤테로사이클릭 라디칼이고;

R^3은 수소 원자 및, 선택적으로 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 치환되거나 또는 치환된 페닐 라디칼 또는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 라디칼로 치환된 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼로부터 선택되고;

A는 k가 1 내지 6의 정수인 화학식 $-(CH_2)_k-$의 알킬렌 사슬이거나 $-C(CH_3)_2-$사슬임.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

R^1은 수소 원자이고;

R^2는 선택적으로 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 치환되거나 또는 치환된 페닐 라디칼 또는 사이클로펜틸 라디칼로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 및 n-헥실 라디칼로부터 선택되거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼이거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 피리딜 라디칼이고;

R^3은 수소 원자, 메틸 라디칼, 에틸 라디칼, 프로필 라디칼, 이소프로필 라디칼, 이소부틸 라디칼 및 이소펜틸 라디칼로부터 선택되고, 이들 라디칼들은 각각 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 선택적으로 치환되거나 또는 치환된 페닐 라디칼로 치환되고;

A는 k가 1, 2 또는 3인 화학식 $-(CH_2)_k-$의 알킬렌 사슬이거나 $-C(CH_3)_2-$ 사슬임.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아릴 및 헤테로사이클릭 라디칼 상의 치환체는 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오르 및/또는 염소, 및 메틸, 에틸, 메톡시, 페닐, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시 라디칼로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물,

이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 헤테로사이클릭 라디칼은 티에닐, 벤조티오페닐, 피리딜 및 옥사졸일 라디칼로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물,

이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

에틸 1-벤질-5-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸-6-피리드-3-일-1*H*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-1-(4-클로로벤질)-2-메틸-6-피리드-3-일-*N*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-(1-카르복시-1-메틸에톡시)-2-메틸-1-(3-메틸부틸)-6-피리드-4-일-*N*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-카르복시메톡시-6-헥실-1-이소부틸-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-카르복시메톡시-6-(3-에톡시프로필)-1-이소부틸-2-메틸-*N*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-카르복시메톡시-6-(3-사이클로펜틸프로필)-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*N*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-카르복시메톡시-6-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*N*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-헥실-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*N*-인돌-3-카르복실레이트;

에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-(3-에톡시프로필)-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*N*-인돌-3-카르복실레이트; 및

에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-(3-사이클로펜틸프로필)-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*N*-인돌-3-카르복실레이트로부터 선택된 화합물,

및 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염.

청구항 9

화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에 있어서,

에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트에서 출발하여, 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트의 하이드록실 작용기에 염기의 존재 하에 극성 비양성자성 매질 중에서 화학식 2의 화합물:

[화학식 2]

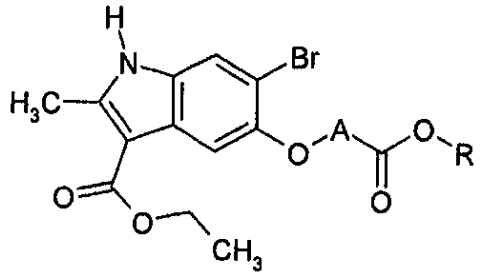
$Br-A-CO_2R$

(단, 상기 식에서,

A는 제 1 항에서 정의된 바와 같고, R은 산 작용기의 보호기이다)

을 작용시켜 화학식 3의 화합물:

[화학식 3]



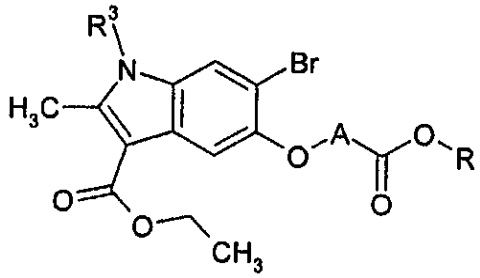
(단, 상기 식에서,

A 및 R는 상기 정의된 바와 같다)

를 얻고,

상기 화학식 3의 화합물에서 질소 원자를 브로마이드 R^3-Br(단, R^3은 화학식 1의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)의 작용 하에 화학식 3의 화합물의 제조에 사용된 것과 유사한 조건 하에서 선택적으로 치환시켜 화학식 4의 화합물:

[화학식 4]



(단, 상기 식에서,

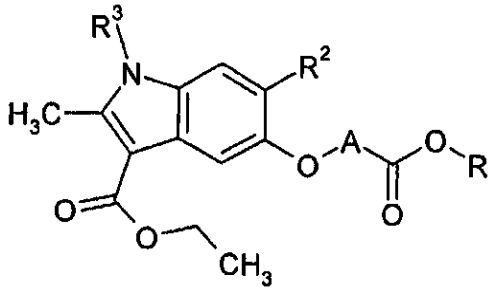
A, R^3 및 R는 상기 정의된 바와 같다)

을 얻을 수 있고,

이어서 화학식 R'-CH=CH-R"의 화합물(라디칼 R^2-의 전구체, 라디칼 R^2 - 아마도 라디칼 $R'\text{-}CH_2\text{-}\dot{C}H\text{-}R''$ 로 표시됨)을 보란으로 처리하는 반응시켜 R^2-보란(단, R^2는 화학식 1의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)을 얻고,

이어서 이를 팔라듐 촉매의 존재 하에 염기성 용매 중에서, 극성 비양성자성 용매 중에서 화학식 3의 화합물과 커플링시켜 화학식 1R의 화합물:

[화학식 1R]



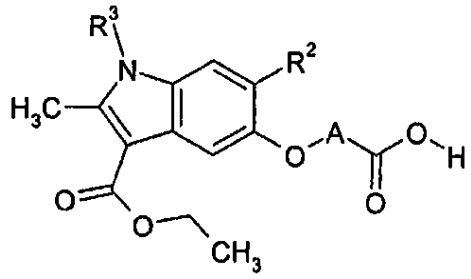
(단, 상기 식에서,

A, R^2, R^3 및 R은 상기 정의된 바와 같다)

을 얻고,

이어서 상기 화학식 1R의 화합물을 R^1이 하이드록실기인 화학식 1의 화합물의 특별한 경우인 화학식 1 OH의 대응하는 산:

[화학식 1 OH]



으로 전환시키고,

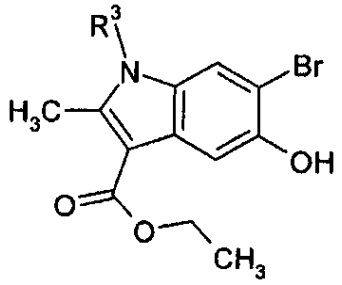
상기 산을 선택적으로 에스테르화시키거나 대응하는 아미드로 전환시켜, 하이드록실 라디칼 이외의 R^1을 갖는 화학식 1의 화합물의 세트를 형성시키는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제조하는 방법에 있어서,

에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트로부터출발하여, 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트의 하이드록실 작용기를 보호한 후, 제 9 항에서 정의된 화학식 4의 화합물을 제조하기 위해 지시된 바와 같이 브로마이드 R^3-Br의 작용 하에 질소 원자를 선택적으로 치환하고, 이어서 염기성 매질 중에서 알코올의 존재하에 하이드록실 작용기를 탈보호하여 화학식 5의 화합물:

[화학식 5]



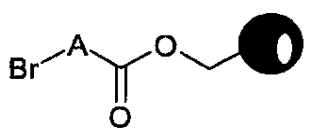
(단, 상기 식에서,

R^3은 제 1 항에서 정의된 바와 같다)

을 얻고,

화학식 5의 화합물에 대하여, 예를 들어 그라프트된 왕 타입(grafted Wang type)의 화학식 6의 화합물:

[화학식 6]



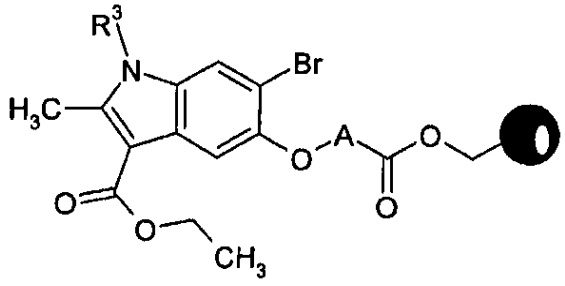
(단, 상기 식에서,

A는 제 1 항에서 정의된 바와 같고,  는 수지 지지체이다)

에 대응하는 수지 상의 합성 기술로 화학식 1의 화합물까지 합성을 계속하고,

화학식 6의 화합물을 염기성 매질 및 극성 비양성자성 용매 중에서, 요오드화칼륨의 존재 하에 화학식 5의 화합물과 접촉시키는 경우, 화학식 7의 화합물:

[화학식 7]



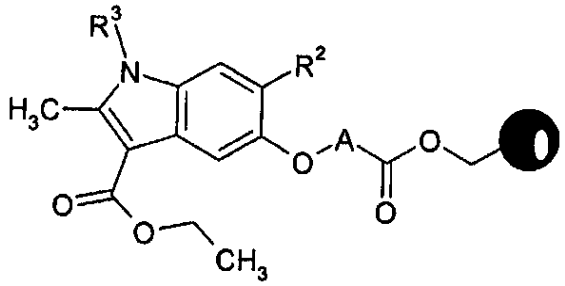
(단, 상기 식에서,

A, R^3 및  는 상기 정의된 바와 같다)

을 얻고,

상기 화학식 7의 화합물의 브롬 원자를 화학식 1R의 화합물의 제조를 위해 제 9 항에 기재된 것과 동일한 작업 조건 하에서 치환체 R^2로 대체하여 화학식 8의 화합물:

[화학식 8]



(단, 상기 식에서,

A, R^2, R^3 및  는 상기 정의된 바와 같다)

을 얻고,

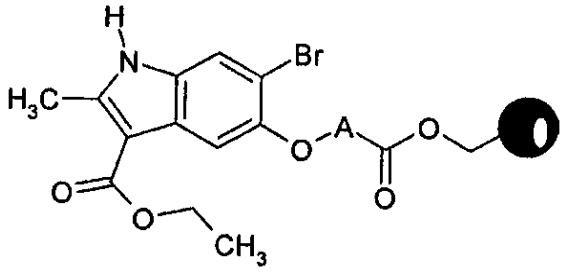
이어서 이를 수지 지지체로부터 분리하여(detach) 제 9 항에 기재된 화학식 1 OH의 화합물을 얻은 후, 이를 적절하다면 에스테르화하거나 대응하는 아미드로 전환시켜 하이드록실기 이외의 ^1R를 갖는 화학식 1의 화합물의 세트를 형성하는 것을 특징으로 하는 제 1 항 또는 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법.

청구항 11

제 1 항 또는 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법에 있어서,

상기 그라프트된 수지(화학식 6)에 대한 부착이 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트 상에서 직접적으로 실시되어 화학식 9의 브로모 유도체:

[화학식 9]



(단, 상기 식에서,

A 및  는 제 10 항에서 정의된 바와 같다)

를 얻을 수 있으며,

상기 화학식 9의 유도체에서, 제 10 항에서 정의된 화학식 5 및 8의 화합물들의 제조를 위한 각각의 기술들에 따라 (임의의 순서로) 질소 원자가 라디칼 R^3로 선택적으로 치환될 수 있고 브롬 원자가 라디칼 R^2로 대체될 수 있는 것을 특징으로 하는 제 1 항 또는 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따르거나 제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 얻어진 하나 이상의 화학식 1의 화합물의 약제학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 비히클과 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

이상지질혈증, 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따르거나 제 9 항 또는 제 11 항에 따른 방법으로 얻어진 화학식 1의 화합물의 용도.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 이상지질혈증, 아테롬성 동맥경화증 및 당뇨병의 치료에 사용가능한 1H-인돌-3-카르복실산 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이들 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<2> 또한, 본 발명은 이상지질혈증(dyslipidaemia), 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis) 및 당뇨병의 치료용 약제를 제조하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

<3> 현대 사회에서는 칼로리 불균형의 만성적인 작용으로 인해 대사 질환(metabolic disease)의 발병율이 증가해 왔다. 그 결과, 세계 보건 기구는 타입 2 당뇨병의 전세계적 발병율이 2030년에는 3억명을 넘어설 것으로 추정하였다. 몇가지 치료적 선택사항이 존재한다 할지라도, 이들 중 어떤 것도 이러한 질병(plague)의 과정을 되돌리지는 못한다.

<4> 절식 상태에서 당화된 헤모글로빈(glycated haemoglobin) 및 혈장 혈당(plasmatic glycaemia)을 조절하는 것은 항당뇨 치료의 일차적 목적인 것으로 여전히 간주된다 할지라도, 당뇨 상태(diabetic state)가 많은 대사 장애를 포함한다는 사실의 인식은 장래 치료법들의 범위 및 기대를 넓혀왔다. 지난 수년에 걸쳐, 고혈당증(hyperglycaemia)은 타입 2 당뇨 환자에게 작용하는 일련의 이상(anomaly)들의 유일한 구성요소가 아닌 것으로 보였다. 인슐린 내성, 비만, 고혈압(hypertension) 및 이상지질혈증을 포함하는 동시발생 질환들은, 함께 또는 일부 존재하는 경우, 대사 증후군 또는 증후군 X로 설명해 온 것을 구성한다. 이러한 배열(array)의 대사 장애는 이러한 환자들의 심혈관 질환 발병율의 실질적인 증가의 기초를 이룬다.

<5> 당뇨 환자의 신규하고 개선된 치료 선택사항에 대한 연구에서, 페록시좀 증식자("페록시좀 증식자 활성화 수용

체(peroxisome proliferator-activated receptor)": PPAR)에 의해 활성화된 수용체 부류는 잠재적으로 이상적인 표적인 것으로 보인다. 이러한 부류의 리간드-활성화된 전사 인자(transcription factor)들은 지질 및 탄수화물 대사의 다수의 측면들을 조절하며, 따라서 당뇨 표현형(phenotype)의 몇가지 면(facet)들을 공격할 가능성을 갖는다. 세가지 형태의 PPAR: PPAR 알파, 감마 및 델타(각각 PPARα, PPARɣ 및 PPARδ)가 존재한다.

<6> PPARα는 지방산의 β-산화 자극에 관여한다. 설치류에서, 지방산 대사에 관여하는 유전자의 발현시 PPARα에 의해 전달된 변화는 페록시좀 증식의 현상, 간 및 신장에 주로 한정된 다면 발현성(pleiotropic) 세포 반응의 근거가 되며, 이는 설치류에서 간암발생(hepatocarcinogenesis)을 유발할 수 있다. 페록시좀 증식 현상은 인간에게는 일어나지 않는다. 설치류의 페록시좀 증식에서의 PPARα의 역할에 추가적으로, PPARα는 설치류 및 인간의 HDL 콜레스테롤 수준 조절에도 관여한다. 이러한 작용은 적어도 부분적으로 주요 HDL 아포지단백질(apolipoprotein), 아포 A-I 및 아포 A-Ⅱ의 PPARα에 의해 전달된 전사 조절에 근거한다. 피브레이트 및 지방산의 저트리글리세라이드혈(hypo-triglyceridaemiant) 작용도 PPARα과 관련되며 다음과 같이 요약될 수 있다: (i) 지단백질 리파아제의 수준 및 아포 C-Ⅲ의 수준 변화로 인해 남아있는 입자들의 지방분해 및 클리어란스(clearance) 증가, (ii) 세포에 의한 지방산 흡수(uptake)와, 지방산 및 아실-CoA 신타제를 결합시키기 위한 단백질의 유도에 의해 상기 지방산의 아실-CoA 유도체로의 연이은 전환을 자극, (iii) 지방산의 β-산화 경로 유도, (iv) 지방산 및 트리글리세라이드의 합성 감소, 및 마지막으로 (v) VLDL의 생산 감소. 그 결과, 트리글리세라이드-풍부 입자의 이화작용(catabolism) 개선 및 VLDL 입자들의 분비 감소가 모두 피브레이트의 저지질혈 작용에 기여하는 메커니즘을 구성한다.

<7> 클로피브레이트(clofibrate), 페노피브레이트(fenofibrate), 벤자피브레이트(benzafibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate), 베클로피브레이트(beclofibrate) 및 에토피브레이트(etofibrate)와 같은 피브르산(fibric acid) 유도체 및 또한 젬피브로질(gemfibrozil)(이들은 각각 PPARα 리간드 및/또는 활성인자)은 혈장 트리글리세라이드를 실질적으로 감소시키고 또한 HDL을 어느 정도 증가시킨다. LDL 콜레스테롤에 대한 작용은 양립되지 않으며(contradictory), 화합물 및/또는 이상지질혈 표현형(dyslipidaemic phenotype)에 따라 좌우될 수 있다. 이러한 이유로, 이러한 화합물 부류는 먼저 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridaemia)(즉, 프레드릭손(Fredrickson) 타입 IV 및 타입 V) 및/또는 혼합된 고지질혈증의 치료에 사용되었다.

<8> PPARδ의 활성화는 처음에는 글루코오스의 수준 또는 트리글리세라이드의 수준의 조절과 관련되지 않는 것으로 보고되었다(Berger et al., *J. Biol. Chem.*,(1999), Vol.274, pp.6718-6725). 이후에, PPARδ가 활성화되면 dbldb 마우스에서 HDL 콜레스테롤의 수준을 높이는 것으로 나타났다(Leibowitz et al., *FEBS Letters*, (2000), **473**, 333-336). 또한, PPARδ 작용제(agonist)는 비만한 다자란 인슐린-내성 붉은털 원숭이(rhesus monkey)에 투여시에 혈청에서 HDL 콜레스테롤의 급격한 투여량-의존성 증가를 유발하는 동시에, 트리글리세라이드 및 인슐린을 고갈시켜(depleting) 저밀도 LDL의 수준을 감소시켰다(Oliver et al., *PNAS*, (2001), **98**, 5306-5311). 동일한 공개문헌에서 PPARδ가 활성화되면 콜레스테롤의 ATP 역 트랜스포터(ATP inverse transporter)를 결합시키는 AI 카세트가 증가되었고 아포지단백질 A1에 특이적인 콜레스테롤의 흐름이 유도되었던 것으로 나타났다. 이러한 관찰결과들은 함께 고려시에 PPARδ의 활성화가 아테롬성 동맥경화증, 고트리글리세라이드혈증 및 혼합된 이상지질혈증을 포함하는 질환 및 심혈관 상태의 치료 및 예방에 유용하다는 것을 제시한다(PCT 공개 WO 01/00603(Chao et al.)).

<9> PPARɣ 수용체의 서브타입은 지방세포 분화(adipocyte differentiation) 프로그램의 활성화와 관련되며 간에서의 페록시좀 증식 자극과 관련이 없다. PPARɣ 단백질의 두가지 알려진 아이소형태(isoform): PPARɣ1 및 PPARɣ2가 존재하며, 이들은 PPARɣ2가 아미노 말단에 28개의 부가적인 아미노산을 포함한다는 사실에서만 상이하다. 인간 아이소형태의 DNA 서열이 문헌(Elbrecht et al., *BBRC*, **224**, (1996), 431-437)에 기재되어 있다. 마우스에서, PPARɣ2는 지방 세포에서 특이적으로 발현된다. 문헌(Tontonoz et al., *Cell*, **79**, (1994), 1147-1156)은 PPARɣ2의 생리학적인 역할 한가지가 지방세포 분화를 유도하는 것임을 보여주는 증거를 제공한다. 핵 호르몬 수용체(nuclear hormone receptor)의 상위 부류(superfamily)의 다른 구성원들에서와 같이, PPARɣ2는, 예를 들어 반응 유전자의 5' 측면 영역에서 호르몬 반응 요소들에 대한 결합 및 다른 단백질들과의 상호작용을 통해 유전자 발현을 조절한다. PPARɣ2 반응 유전자의 일례는 조직-특이적 P2 지방세포 유전자이다. 피브레이트 및 지방산을 포함하는 페록시좀 증식자가 PPAR 수용체의 전사 활성을 활성화한다 할지라도, 프로스타글란딘 J_2 유도체만이 PPARɣ 서브타입의 잠재적인 천연 리간드로서 확인되었으며, 이는 또한 항당뇨 티아졸리딘디온 약제를 높은 친화도로 결합시킨다.

<10> 글리타존(glitazone)은 상기된 생물학적 종들과 관련있는 특정 전사 요소들을 조절함으로써 페록시좀 증식자-활

성화 수용체(PPAR) 부류의 수용체에 결합되어 그 효과를 나타내는 것으로 일반적으로 생각된다. 문헌(Hulin et al., *Current Pharm. Design,* (1996), **2**, 85-102)을 참조한다. 특히, PPARγ는 인슐린 증감제(insulin sensitiser)의 글리타존 클래스에 대한 주요 분자 표적으로 생각되어 왔다.

<11> PPAR 작용제인 글리타존 타입의 많은 화합물들이 당뇨병 치료에 사용 승인되어왔다. 이들은 트로글리타존(troglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone) 및 피오글리타존(pioglitazone)이며, 모두 PPARγ의 일차적이거나(primary) 배타적인(exclusive) 작용제이다.

<12> 이는, 다양한 정도로 PPARα, PPARγ 및 PPARδ 활성화된 화합물들에 대한 연구를 통해, 타입 2 당뇨병, 이상지질혈증, 증후군 X(대사 증후군, 즉 글루코오스 내성(tolerance), 인슐린 내성(resistance), 고트리글리세라이드혈증 및/또는 비만 감소 포함), 심혈관 질환(아테롬성 동맥경화증 포함) 및 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolaemia)과 같은 질환의 치료에 큰 잠재력을 나타내는, 트리글리세라이드 및/또는 콜레스테롤 및/또는 글루코오스를 효과적으로 감소시키는 약제를 발견할 수 있다는 것을 나타낸다.

<13> 가장 집중적으로 연구되었던 PPAR 활성화 조합은, 특히 테사글리타자르(tesaglitazar)를 사용한 PPAR α 및 γ 조합(이중(dual) 작용제), 및 또한 α, γ 및 δ 삼중 조합(PPARpan 작용제)이다.

<14> 글리타존이 NIDDM 치료에 유익하다 할지라도, 이들 화합물들의 사용과 관련있는 심각한 불리한 부작용이 다수 밝혀졌다. 이들 중 가장 심각한 것은 간에 대한 독성이었으며, 이로 인해 특정 수가 사망하였다. 가장 심각한 문제들은 트로글리타존을 사용하여 발생하였으며, 트로글리타존은 최근 독성의 이유로 시장에서 사라졌다.

<15> 글리타존의 잠재적 간 독성 이외에, 예를 들어 체중 증가, 빈혈 및 부종과 같은 다른 해로운 작용들이 PPARγ 전 작용제(full agonist)와 관련되었으며, 이는 PPARγ 전 작용제의 용도(로시글리타존, 피오글리타존)를 제한한다.

<16> 글리타존에서의 문제점들 때문에, 많은 연구실의 연구자들은 글리타존이 아니며 2,4-티아졸리딘디온 종을 포함하지 않지만 PPAR의 알려진 세 서브타입들을 함께 또는 개별적으로, 변화하는 정도(variable degree)(내재력(intrinsic power), 기능적 반응의 최대 폭(maximum breadth) 또는 유전자 발현 변화의 스펙트럼으로 측정됨)까지 조절하는 PPAR 작용제 클래스들을 연구해 왔다.

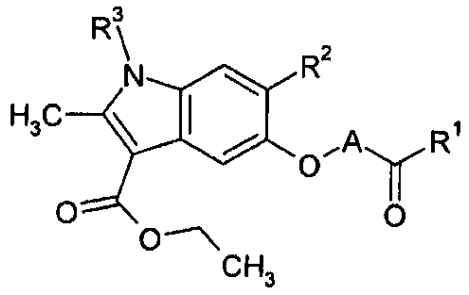
<17> 이에 따라, 최근의 연구(WO 01/30343 및 WO 02/08188)를 통해, 특정 화합물들이 심장 중량 및 체중과 관련하여 부작용이 감소되고 타입 2 당뇨병 치료에 유용한 PPAR 작용제 또는 일부 작용제의 특성을 갖는다는 것이 밝혀졌다.

발명의 상세한 설명

<18> 본 발명자들은 현재 상이한 정도의 PPARα 및/또는 PPARδ 활성을 갖는, PPARγ의 일부 또는 전체 작용제인 신규한 화합물 클래스를 찾아내었다.

<19> 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 1의 1H-인돌-3-카르복실산에서 유도된 화합물:

화학식 1



<20>

<21> (단, 상기 식에서,

<22> **R**[1]은 -O-R'[1] 또는 -NR'[1]R"[1]이고, 동일하거나 상이할 수 있는 R'[1] 및 R"[1]는 수소 원자, 알킬 라디칼, 알케닐 라디칼, 알키닐 라디칼, 사이클로알킬 라디칼, 아릴 라디칼 및 헤테로아릴 라디칼로부터 선택되고;

<23> R^2는 :

<24> · 알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼;

<25> · O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 선택적으로 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 포화 또는 불포화 5-원 내지 8-원(membered) 핵에 선택적으로 융합되거나 및/또는 선택적으로 치환된 아릴 라디칼로서, 상기 핵 자체는 선택적으로 치환되는 아릴 라디칼; 및

<26> · O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족성인, 선택적으로 치환된 5-원 내지 8-원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼로부터 선택되고;

<27> R^3은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 선택되고; 및

<28> A는 탄소수 1 내지 6인 선형(linear) 또는 분지형(branched) 알킬렌 사슬이다),

<29> 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염(addition salt)에 관한 것이다.

<30> 화학식 1의 화합물의 염의 형성에 사용될 수 있는 산은 무기산 또는 유기산이다. 얻어지는 염은, 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 술페이트, 황산수소(hydrogen sulfate), 인산이수소(dihydrogen phosphate), 시트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 트리플루오로아세테이트, 2-나프탈렌술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트이다.

<31> 화학식 1의 화합물의 염의 형성에 사용될 수 있는 염기는 유기 염기 또는 무기 염기이다. 얻어지는 염은, 예를 들어 금속 및 특히 알칼리 금속, 알칼리-토금속 및 전이 금속(나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄 등)과 함께 형성된 염, 또는 예를 들어 암모니아 또는 이차 아민 또는 삼차 아민(디에틸아민, 트리에틸아민, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린 등)과 같은 염기와 함께 형성된 염, 또는 염기성 아미노산과 함께 형성된 염, 또는 오사민(osamine)(메글루민 등)과 함께 형성된 염 또는 아미노 알콜(3-아미노부탄올 및 2-아미노에탄올 등)과 함께 형성된 염이다.

<32> 본 발명은 특히 약제학적으로 허용가능한 염이되, 키랄(chiral) 아민 또는 키랄 산과 함께 얻어지는 염과 같은, 화학식 1의 화합물을 적합하게 분리 또는 결정화할 수 있는 염도 포함한다.

<33> 사용될 수 있는 키랄 아민의 예에는 퀴닌(quinine), 브루신(brucine), (S)-1-(벤질옥시메틸)프로필아민(3), (-)-에페드린((-)-ephedrine), (4S,5R)(+)-1,2,2,3,4-테트라메틸-5-페닐-1,3-옥사졸리딘, (R)-1-페닐-2-p-톨릴에틸아민, (S)-페닐글리신올, (-)-N-메틸에페드린, (+)(2S,3R)-4-디메틸아미노-3-메틸-1,2-디페닐-2-부탄올, (S)-페닐글리신올 및 (S)-α-메틸벤질아민, 또는 이의 둘 이상의 혼합물이 포함된다.

<34> 사용될 수 있는 키랄 산의 예에는 (+)-D-디-O-벤조일타르타르산, (-)-l-디-O-벤조일타르타르산, (-)-디-0,0'-p-톨루일-l-타르타르산, (+)-디-0,0'-p-톨루일-d-타르타르산, (R)(+)-말산, (S)(-)-말산, (+)-캄판산((+)-camphanic acid), (-)-캄판산, R(-)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일 하이드로전 포스페이트, (S)(+)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일 하이드로전 포스페이트, (+)-캄포르산, (-)-캄포르산, (S)(+)-2-페닐프로피온산, (R)(-)-2-페닐프로피온산, d-(-)-만델산, l-(+)-만델산, d-타르타르산 및 l-타르타르산, 또는 이의 둘 이상의 혼합물이 포함된다.

<35> 키랄 산은 (-)-디-0,0'-p-톨릴-l-타르타르산, (+)-디-0,0'-p-톨릴-d-타르타르산, (R)(-)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일 하이드로전 포스페이트, (S)(+)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일 하이드로전 포스페이트, d-타르타르산 및 L-타르타르산, 또는 이의 둘 이상의 혼합물로부터 바람직하게는 선택된다.

<36> 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물의 가능한 광학 이성질체, 적합한 경우에 특히 입체이성질체 및 부분입체 이성질체, 및 또한 임의의 비율의 광학 이성질체의 혼합물을 포함하며, 라세믹 혼합물을 포함한다.

<37> 치환체의 성질에 따라, 화학식 1의 화합물은 단독으로나 모든 비율의 이들의 둘 이상의 혼합물로서 본 발명에 또한 포함되는 다양한 토토머 형태(tautomeric form)가 될 수도 있다.

<38> 또한, 상기 화학식 1의 화합물은 이러한 화합물의 프러드러그(prodrug)를 포함한다.

<39> "프러드러그"라는 용어는, 일단 환자에게 투여되면, 생체에 의해 화학식 1의 화합물로 화학적으로 및/또는 생물학적으로 전환되는 화합물을 의미한다.

<40> 상기 정의된 화학식 1의 화합물에서, "알킬 라디칼"이라는 용어는 탄소수 1 내지 10 및 더 바람직하게는 탄소수 1 내지 6, 예를 들어 탄소수 1 내지 4인 선형 또는 분지형 탄화수소-계 사슬을 의미한다.

<41> 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 2-메틸부틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 1-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 1-메틸-1-에틸프로필, 헵틸, 1-메틸헥실, 1-프로필부틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 1-메틸헵틸, 2-메틸헥실, 5,5-디메틸헥실, 노닐, 데실, 1-메틸노닐, 3,7-디메틸옥틸 및 7,7-디메틸옥틸이다.

<42> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 치환체로서 존재하는 알킬 라디칼은:

<43> - 할로겐 원자;

<44> - -O-알킬 라디칼;

<45> - 아릴 라디칼;

<46> - 사이클로알킬 라디칼; 및

<47> - 헤테로사이클릭 라디칼로부터 선택된 하나 이상의 화학종들에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

<48> "알킬렌 사슬"이라는 용어는 수소 원자를 뺌으로써 상기 정의된 알킬기로부터 유도된 선형 또는 분지형 지방족성 탄화수소계 형태의 이가 라디칼을 의미한다. 알킬렌 사슬의 바람직한 예에는 $-(CH_2)_k-$ 사슬(단, k는 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이다) 및 $>CH(CH_3)$, $>C(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 및 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 사슬이 있다.

<49> "알케닐 라디칼"이라는 용어는 이중 결합 형태의 하나, 둘 또는 그 이상의 불포화(unsaturation)를 포함하는 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 탄소수 2 내지 8, 및 유리하게는 탄소수 2 내지 6을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소-계 사슬을 의미하며, 상기 사슬은 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르복실 및 옥소 라디칼로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체들에 의해 선택적으로 치환된다.

<50> 언급될 수 있는 알케닐 라디칼의 예에는 에틸레닐 라디칼, 프로페닐 라디칼, 이소프로페닐 라디칼, 부트-2-에닐 라디칼, 펜테닐 라디칼 및 헥세닐 라디칼이 포함된다.

<51> "알키닐 라디칼"이라는 용어는 삼중 결합 형태의 하나, 둘 또는 그 이상의 불포화를 포함하는 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 탄소수 2 내지 8, 및 유리하게는 탄소수 2 내지 6을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소-계 사슬을 의미하며, 상기 사슬은 할로겐 원자 및 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르복실 및 옥소 라디칼로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체들에 의해 선택적으로 치환된다.

<52> 언급될 수 있는 알키닐 라디칼의 예에는 에티닐 라디칼, 프로피닐 라디칼, 부트-2-이닐, 펜티닐 라디칼 및 헥시닐 라디칼이 포함된다.

<53> 본 발명에 따르면, "아릴 라디칼"이라는 용어는 탄소수 6 내지 18 및 바람직하게는 탄소수 6 내지 10인 모노사이클릭 카르보사이클릭 방향족성 라디칼 또는 폴리사이클릭 카르보사이클릭 방향족성 라디칼을 의미한다. 언급될 수 있는 아릴 라디칼은 페닐, 나프틸, 안트릴 및 페난트릴 라디칼을 포함한다.

<54> 본 발명에서, 사이클로알킬 라디칼은 이중 및/또는 삼중 결합 형태의 하나 이상의 불포화를 선택적으로 포함하는 탄소수 4 내지 9, 바람직하게는 탄소수 5, 6 또는 7, 및 유리하게는 탄소수 5 또는 6을 포함하는 사이클릭 탄화수소-계 라디칼을 의미하며, 상기 사이클로알킬 라디칼은 할로겐 원자 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록실, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르복실 및 옥소 라디칼로부터 선택된, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체들에 의해 선택적으로 치환된다.

<55> 사이클로알킬 라디칼의 바람직한 예는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐 및 사이클로헵타디에닐이다.

<56> 사이클로알킬 라디칼은 일반적으로 모노사이클릭 라디칼이지만, 이중 결합 형태의 하나 이상의 불포화를 선택적으로 포함하는, 폴리사이클릭, 특히 바이사이클릭 또는 트리사이클릭이 될 수도 있다.

<57> 폴리사이클릭 사이클로알킬 라디칼은, 예를 들어 테트라하이드로나프틸, 퍼하이드로나프틸(perhydronaphthyl),

인단일, 바이사이클로옥틸, 바이사이클로노닐 및 바이사이클로데실 라디칼이다.

<58> 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭 라디칼은, 선택적으로 산화 형태(oxidising form)인(S 및 N의 경우), O, S 및 N으로부터 일반적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자, 및 선택적으로 이중 결합 형태의 하나 이상의 불포화를 포함하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 라디칼이다. 이들이 전체적으로 포화되는 경우, 헤테로사이클릭 라디칼은 방향족성 라디칼 또는 헤테로아릴 라디칼이라 한다.

<59> 바람직하게는, 헤테로사이클을 구성하는 모노사이클 중 하나 이상은 1 내지 4개의 엔도사이클릭(endocyclic) 헤테로 원자 및 더 우수하게는 1 내지 3개의 엔도사이클릭 헤테로 원자를 포함한다.

<60> 바람직하게는, 헤테로사이클은 하나 이상의 모노사이클로 구성되며, 이들은 각각 5- 내지 8-원이다.

<61> 5- 내지 8-원 모노사이클릭 방향족성 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 피리딘, 퓨란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 퓨라잔, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 티아진, 옥사졸, 피라졸, 옥사디아졸, 트리아졸 및 티아디아졸과 같은 방향족성 헤테로사이클로부터 수소 원자를 빼냄으로써 유도된 헤테로아릴 라디칼이다.

<62> 언급될 수 있는 바람직한 방향족성 헤테로사이클릭 라디칼은 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸일, 티아디아졸일, 옥사졸일, 티아졸일 및 티에닐 라디칼을 포함한다.

<63> 각각의 모노사이클이 5- 내지 8-원인 바이사이클릭 헤테로아릴의 예는 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조퓨라잔, 벤조티오퓨라잔, 퓨린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 시놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 나프티리딘, 피라졸로트리아진(피라졸로-1,3,4-트리아진등), 피라졸로피리미딘 및 프테리딘(pteridine)으로부터 선택된다.

<64> 언급될 수 있는 바람직한 헤테로아릴 라디칼은 퀴놀릴, 피리딜, 벤조티아졸일 및 트리아졸일 라디칼을 포함한다.

<65> 각각의 모노사이클이 5- 내지 8-원인 트리사이클릭 헤테로아릴은, 예를 들어 아크리딘, 페나진 및 카르바졸로부터 선택된다.

<66> 포화 또는 불포화된 5- 내지 8-원 모노사이클릭 헤테로사이클은 상기된 방향족성 헤테로사이클의 포화되거나 또는 개별적으로 불포화된 유도체이다.

<67> 보다 구체적으로, 모르폴린, 피페리딘, 티아졸리딘, 옥사졸리딘, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로퓨릴, 피롤리딘, 이속사졸리딘, 이미다졸리딘 및 피라졸리딘을 들 수 있다.

<68> 아릴 및 헤테로사이클릭 라디칼은 다음 라디칼(G) 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다:

<69> 트리플루오로메틸; 트리플루오로메톡시; 스티릴; 할로겐 원자; O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하고, 이하 기재된 바와 같은 하나 이상의 라디칼(T)로 선택적으로 치환된 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족성 헤테로사이클릭 라디칼; Het가 하나 이상의 라디칼(T)로 선택적으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 방향족성 헤테로사이클릭 라디칼인 Het-CO- 기; C_1-C_6 알킬렌 사슬; C_1-C_6 알킬렌디옥시 사슬; 니트로; 시아노; (C_1-C_{10})알킬; (C_1-C_{10})알킬카르보닐; A가 (C_1-C_6)알킬렌, (C_2-C_6)알케닐렌 또는 결합인 (C_1-C_{10})알콕시카르보닐-A-; (C_3-C_{10})사이클로알킬; 트리플루오로메톡시; 디(C_1-C_{10})알킬아미노; (C_1-C_{10})알콕시(C_1-C_{10})알킬; (C_1-C_{10})알콕시; 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된 (C_6-C_{18})아릴; n은 0 또는 1이고 아릴은 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된 (C_6-C_{18})아릴(C_1-C_{10})알콕시$(CO)_n$-; n은 0 또는 1이고 아릴은 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된 (C_6-C_{18})아릴옥시$(CO)_n$-; 아릴이 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된 (C_6-C_{18})아릴티오; n은 0 또는 1이고 아릴은 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된 (C_6-C_{18})아릴옥시(C_1-C_{10})알킬$(CO)_n$-; 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된, O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 또는 불포화된 5- 내지 8-원 모노사이클릭 헤테로사이클; 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된 (C_6-C_{18})아릴카르보닐; n은 0 또는 1인 (C_6-C_{18})아릴카르보닐-B-$(CO)_n$-(B는 (C_1-C_6)알킬렌 또는 (C_2-C_6)알케닐렌이고 아릴은 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된다); n은 0 또는 1인 (C_6-C_{18})아릴-C-$(CO)_n$-(C는 (C_1-C_6)알킬렌 또는 (C_2-C_6)알케닐렌이고 아릴은 하나 이상의 라디칼 T로 선택적으로 치환된다); 하나 이상의 라

디칼 T로 선택적으로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 포화 또는 불포화된 헤테로사이클과 융합된 (fused) (C_6-C_{18})아릴; 및 (C_2-C_{10})알키닐.

<70> T는 할로겐 원자; (C_6-C_{18})아릴; (C_1-C_6)알킬; (C_1-C_6)알콕시; (C_1-C_6)알콕시(C_6-C_{18})아릴; 니트로; 카르복실; (C_1-C_6)알콕시카르복실로부터 선택된다; 또한, T는 포화 또는 불포화된 헤테로사이클을 치환하는 경우에 옥소를 나타낼 수 있다; 또는 선택적으로 T는 (C_1-C_6)알콕시카르보닐(C_1-C_6)알킬; 또는 (C_1-C_6)알킬카르보닐((C_1-C_6)알킬)$_n$-(n은 0 또는 1)이다.

<71> "할로겐 원자"라는 용어는 염소, 브롬, 요오드 또는 플루오르 원자를 의미하며, 바람직하게는 플루오르 또는 염소 원자이다.

<72> 화학식 1의 화합물 중 바람직한 화합물은 R^1이 -O-R'^1인 화합물 및 보다 특히 R^1이 -O-R'^1인 화합물이며, R'^1은 수소 원자 또는 알킬 라디칼이다.

<73> 본 발명의 화합물의 제 1의 바람직한 기는, 이들 중 하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염으로 구성된다:

<74> R^1은 -O-R'^1이고, R'^1은 수소 원자 및 알킬 라디칼로부터 선택되고;

<75> R^2는 라디칼 -O-알킬, 아릴 또는 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 알킬 라디칼이거나, 또는 대안적으로 선택적으로 치환된 아릴 라디칼이거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 라디칼이고;

<76> R^3은 수소 원자, 라디칼 -O-알킬, 아릴 또는 사이클로알킬로 선택적으로 치환된 알킬 라디칼로부터 선택되고,

<77> A는 탄소수 1 내지 6인 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이다.

<78> 본 발명의 화합물의 또 다른 훨씬 더 바람직한 기는, 이들 중 하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염으로 구성된다:

<79> R^1은 -O-R'^1이고, R'^1은 수소 원자 및 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼로부터 선택되고;

<80> R^2는 선택적으로 탄소수 1 내지 6인 라디칼 -O-알킬로 치환되거나 또는 페닐 라디칼 또는 5- 또는 6-원 사이클로알킬 라디칼로 치환된, 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼이거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼이거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 라디칼이고;

<81> R^3은 수소 원자 및, 선택적으로 탄소수 1 내지 6인 라디칼 -O-알킬로 치환되거나 페닐 라디칼 또는 5- 또는 6-원 사이클로알킬 라디칼로 치환된, 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼로부터 선택되고;

<82> A는 탄소수 1 내지 6인 선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이다.

<83> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 기는, 이들 중 하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염으로 구성된다:

<84> R^1은 -O-R'^1이고, R'^1은 수소 원자, 메틸 라디칼 및 에틸 라디칼로부터 선택되고;

<85> R^2는 선택적으로 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 치환된 또는 치환된 페닐 라디칼 또는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 라디칼로 치환된 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼이거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼이거나, 대안적으로 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 방향족성 헤테로사이클릭 라디칼이고;

<86> R^3은 수소 원자 및, 선택적으로 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 치환되거나 또는 치환된 페닐 라디칼 또는 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 라디칼로 치환된 탄소수 1 내지 6인 알킬 라디칼로부터 선택되고;

<87> A는 k가 1 내지 6의 정수(한계 포함)인 화학식 -$(CH_2)_k$-의 알킬렌 사슬이거나 -$C(CH_3)_2$-사슬이다.

<88> 본 발명의 화합물의 또 다른 훨씬 바람직한 기는, 이들 중 하나, 수개 또는 모두의 조합으로서 또는 개별적으로 취해지는 다음 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물, 이의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와 이의 약제학적으로 허용가능한 부가염으로 구성된다:

<89> R^1은 수소 원자이고;

<90> R^2는 선택적으로 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 치환된 또는 치환된 페닐 라디칼 또는 사이클로펜틸 라디칼로 치환된 메틸, 에틸, 프로필 및 n-헥실 라디칼로부터 선택되거나, 대안적으로 선택적으로 치환된 페닐 라디칼이거나, 또는 대안적으로 선택적으로 치환된 피리딜 라디칼이고;

<91> R^3은 수소 원자, 메틸 라디칼, 에틸 라디칼, 프로필 라디칼, 이소프로필 라디칼, 이소부틸 라디칼 및 이소펜틸 라디칼로부터 선택되고, 이들 라디칼들은 각각 메톡시 또는 에톡시 라디칼로 선택적으로 치환되거나 또는 치환된 페닐 라디칼로 치환되고;

<92> A는 k가 1, 2 또는 3인 화학식 $-(CH_2)_k-$의 알킬렌 사슬이거나 $-C(CH_3)_2-$ 사슬이다.

<93> 아릴 및 헤테로사이클릭 라디칼 상의 치환체들은 바람직하게는 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오르 및/또는 염소, 및 메틸, 에틸, 메톡시, 페닐, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시 라디칼로부터 선택된다.

<94> 헤테로사이클릭 라디칼은 바람직하게는 티에닐, 벤조티오페닐, 피리딜 및 옥사졸일 라디칼로부터 선택된다.

<95> 화학식 1의 화합물은 보다 특히

<96> · 에틸 1-벤질-5-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸-6-피리드-3-일-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<97> · 에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-1-(4-클로로벤질)-2-메틸-6-피리드-3-일-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<98> · 에틸 5-(1-카르복시-1-메틸에톡시)-2-메틸-1-(3-메틸부틸)-6-피리드-4-일-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<99> · 에틸 5-카르복시메톡시-6-헥실-1-이소부틸-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<100> · 에틸 5-카르복시메톡시-6-(3-에톡시프로필)-1-이소부틸-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<101> · 에틸 5-카르복시메톡시-6-(3-사이클로펜틸프로필)-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<102> · 에틸 5-카르복시메톡시-6-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<103> · 에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-헥실-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<104> · 에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-(3-에톡시프로필)-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트; 및

<105> · 에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-(3-사이클로펜틸프로필)-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트;

<106> 및 상기 화합물의 가능한 광학 이성질체, 산화물 형태 및 용매화합물과, 또한 산 또는 염기와의 약제학적으로 허용가능한 부가염으로부터 선택된 화합물이다.

<107> 또한, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학식 1의 화합물의 약제학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 비히클과 조합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<108> 이들 조성물은, 즉시 방출되거나 조절 방출되는 정제, 겔 캅셀 또는 과립제의 형태로 경구, 주입가능한 액제 형태로 정맥내, 부착 경피 장치의 형태로 경피, 또는 액제, 크림제 또는 겔제 형태로 국부 투여될 수 있다.

<109> 경구 투여용 고체 조성물은 활성 성분에 충전제 및, 적절한 경우, 바인더, 분해제(disintegrant), 윤활제, 염료 또는 향미 증진제를 첨가하고, 상기 혼합물을 정제, 제피정, 과립제, 산제 또는 캅셀제로 성형함으로써 제조된다.

<110> 충전제의 예로는, 락토오스, 옥수수 전분, 수크로오스, 글루코오스, 소르비톨, 결정질 셀룰로오스 및 이산화규소가 포함되고, 바인더의 예로는, 폴리(비닐 알콜), 폴리(비닐 에테르), 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 아카시아, 트라가칸트 고무, 젤라틴, 셀락, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 칼슘 시트레이트, 덱스트린 및 펙틴이 포함된다. 윤활제의 예로는, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 및 경화 식물유가 포함된다. 염료는 약제에서 사용이 허용된 임의의 염료가 될 수 있다. 향미 증진제의 예로는, 코코아 분말, 허브 형태의 박하, 방향족성 분말, 오일 형태의 박하, 보르네올 및 계피 분말이

포함된다. 명백히, 정제 또는 과립제는 당, 젤라틴 등으로 적합하게 코팅될 수 있다.

<111> 본 발명의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 주입가능한 형태는, 적절한 경우, 상기 화합물을 pH 조절제, 완충제, 현탁제, 가용화제(solubilising agent), 안정화제, 등장제(isotonic agent) 및/또는 방부제와 혼합시키고, 상기 혼합물을 표준 처리에 따라 정맥 내, 피하 또는 근육내 주입을 위한 형태로 전환시킴으로써 제조된다. 적절한 경우, 얻어진 주입가능한 형태를 표준 처리로 동결건조시킬 수 있다.

<112> 현탁제의 예로는, 메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트 80, 하이드록시에틸셀룰로오스, 아카시아, 제분된 트라가칸트 고무, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트가 포함된다.

<113> 가용화제의 예로는, 폴리옥시에틸렌으로 고체화된 피마자유, 폴리소르베이트 80, 니코틴아미드, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트 및 피마자유 지방산의 에틸 에스테르가 포함된다.

<114> 또한, 안정화제로는 아황산나트륨, 메타아황산나트륨 및 에테르가 포함되며, 방부제로는 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 소르브산, 페닐, 크레졸 및 클로로크레졸이 포함된다.

<115> 또한, 본 발명은 이상지질혈증, 아테롬성동맥경화증 및 당뇨병의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다.

<116> PPAR의 활성의 조절에 기인하거나 PPAR의 활성의 조절과 관련 있는 질환, 이상(condition) 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 본 발명의 화합물의 유효 투여량 및 약량학(posology)은 다수의 요인들, 예를 들어 조절제(modulator)의 성질, 환자의 사이즈, 원하는 치료의 목적, 치료되는 병변(pathology)의 성질, 사용되는 특정 약제학적 조성물 및 치료 의사의 결정에 좌우된다.

<117> 예를 들어, 경구 투여, 예를 들어 정제 또는 겔 캅셀의 경우, 화학식 1의 화합물의 가능한 적합한 용량은 일일 체중 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 0.5 mg 내지 50 mg, 더 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 1 mg 내지 약 10 mg, 및 더더욱 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 2 mg 내지 약 5 mg의 활성 물질이다.

<118> 사용가능하며 상기된 바와 같은 경구 일일 용량 범위를 설명하기 위해 10 kg 및 100 kg의 대표적인 체중을 고려하면, 화학식 1의 화합물의 적합한 용량은 일일 약 1-10 mg 내지 1,000-10,000 mg, 바람직하게는 일일 약 5-50 mg 내지 500-5,000 mg, 더 바람직하게는 일일 약 10.0-100.0 mg 내지 100.0 - 1,000.0 mg, 및 훨씬 더 바람직하게는 일일 약 20.0-200.0 mg 내지 약 50.0-500.0 mg의, 바람직한 화합물을 포함하는 활성 물질이다.

<119> 이들 용량 범위는 주어진 환자에 대한 일일 활성 물질의 총량이다. 투여량이 투여되는 일일 투여 횟수는, 이의 이화작용 및 클리어런스의 속도를 반영하는 활성 물질의 반감기, 및 치료 효능에 요구되는, 환자의 혈장 또는 다른 체액 내에 도달되는 상기 활성 물질의 최소 및 최적 수준과 같은 약력학적(pharmacokinetic) 및 약리학적(pharmacological) 요인들의 함수로서 넓은 비율 내에서 변화될 수 있다.

<120> 한번에 투여되어야 할 활성 물질의 양 및 일일 투여 횟수 결정시, 많은 다른 인자들도 고려되어야 한다. 이러한 다른 인자들 가운데, 치료될 환자의 개별 반응이 있으며, 다른 인자들 중 최소한의 것은 아니다.

<121> 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제조하는 일반적인 방법에 관한 것이며, 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트에서 출발하여, 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트의 하이드록실 작용기(function)에, 알칼리금속 수산화물, 알칼리금속 탄산염, 알칼리 토금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 탄산염(예를 들어, 수산화나트륨 또는 탄산칼륨(K_2CO_3))과 같은 염기의 존재 하에 극성 비양성자성 매질 중에서, 예를 들어 디메틸포름아미드(DMF) 용매 중에서 화학식 2의 화합물:

화학식 2

<122> $Br\text{-}A\text{-}CO_2R$

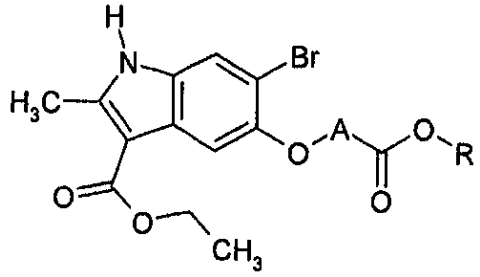
<123> (단, 상기 식에서,

<124> A는 화학식 1의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고,

<125> R은 산 작용기의 보호기, 예를 들어 메틸 또는 에틸과 같은 알킬 라디칼이다)

<126> 을 작용시켜 화학식 3의 화합물:

화학식 3



<127>

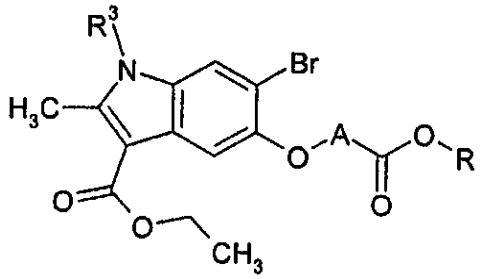
<128> (단, 상기 식에서,

<129> A 및 R는 상기 정의된 바와 같다)

<130> 를 얻고,

<131> 상기 화학식 3의 화합물에서 질소 원자를 브로마이드 R^3-Br(단, R^3은 화학식 1의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)의 작용 하에 상기된 것과 유사한 조건(예를 들어, NaOH 또는 K_2CO_3/DMF) 하에서 선택적으로 치환시켜 화학식 4의 화합물:

화학식 4



<132>

<133> (단, 상기 식에서,

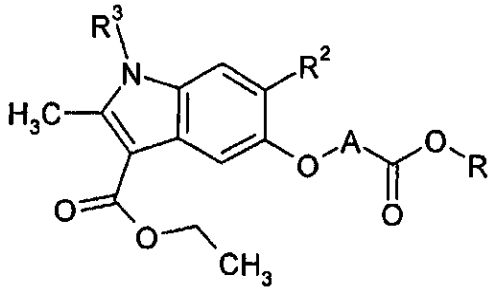
<134> A, R^3 및 R는 상기 정의된 바와 같다)

<135> 을 얻을 수 있고,

<136> 이어서 화학식 R'-CH=CH-R"의 화합물(라디칼 R^2-의 전구체, 라디칼 R^2 - 아마도 라디칼 $R'-CH_2-\dot{C}H-R''$로 표시됨)을 보란, 예를 들어 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난으로 처리하는 Heck 반응(R.F. Heck et al., *J Org. Chem.*, (1972), **37**, 2320 sqq.)시켜 R^2-보란(단, R^2는 화학식 1의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)을 얻고,

<137> 이어서 이를 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐 II($PdCl_2$dppf)와 같은 팔라듐 촉매의 존재 하에 염기성 매질 중에서, 예를 들어 인산칼륨 중에서 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 테트라하이드로퓨란) 중에서 화학식 3의 화합물과 커플링시켜 화학식 1R의 화합물:

화학식 1R



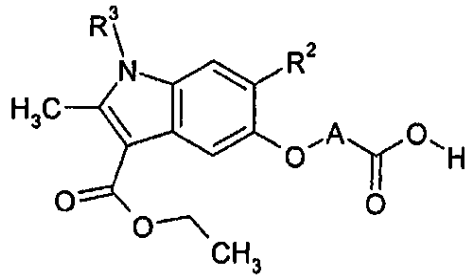
<138>

<139> (단, 상기 식에서,

<140> A, R^2, R^3 및 R은 상기 정의된 바와 같다)을 얻고,

<141> 이어서 상기 화학식 1R의 화합물을 당업자에게 알려진 표준 기술에 따라, R^1이 하이드록실기인 화학식 1의 화합물의 특별한 경우인 화학식 1 OH의 대응하는 산:

화학식 10H



<142>

<143> 으로 전환시키고,

<144> 상기 산을 선택적으로 에스테르화시키거나 표준 기술에 따라 또한 대응하는 아미드로 전환시켜, 하이드록실 라디칼 이외의 R^1을 갖는 화학식 1의 화합물 세트를 형성시킨다.

<145> 이러한 합성법은 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 모두에 적용되고, 이하의 실시예 1, 2, 12 및 13의 화합물의 합성에서 더 상세히 설명된다.

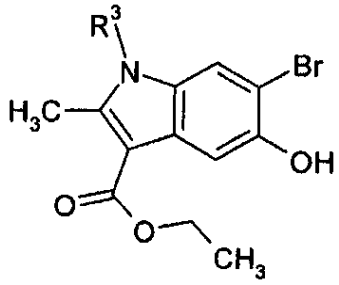
<146> R이 알킬 라디칼이라면, 상기 화학식 1R의 화합물은 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 일부를 형성하는 것으로 이해되어야 한다.

<147> 이러한 화합물이 요구되는 경우, 산 작용기의 탈보호 단계 및 연이은 에스테르화 단계가 불필요하다.

<148> 일 변형예에 따르면, 화학식 1의 화합물을 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트로부터 제조할 수도 있으며,

<149> 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트의 하이드록실 작용기를 피리딘의 존재 하에, 예를 들어 아세트산 무수물과 반응시킴으로써 통상적인 방법으로 보호한 후, 상기 정의된 화학식 4의 화합물을 제조하기 위해 지시된 바와 같이 브로마이드 R^3-Br의 작용 하에 질소 원자를 선택적으로 치환하고, 이어서 염기의 존재 하에 알코올에서, 예를 들어 메탄올 중의 수산화나트륨에서 하이드록실 작용기를 탈보호(deprotect)하여 화학식 5의 화합물:

화학식 5



<150>

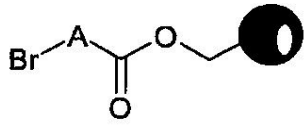
<151> (단, 상기 식에서,

<152> R^3은 상기 정의된 바와 같다)

<153> 을 얻고,

<154> 화학식 5의 화합물에 대하여, 예를 들어 그라프트된 왕 타입(grafted Wang type)의 화학식 6의 화합물:

화학식 6



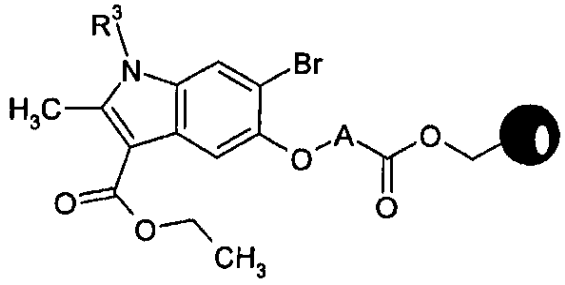
<155>

<156> (단, 상기 식에서,

<157> A는 화학식 1의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, ● 는 수지 지지체이다)d에 대응하는 수지 상의 합성 기술로 화학식 1의 화합물까지 합성을 계속하고,

<158> 화학식 6의 화합물을 염기성 매질 및 극성 비양성자성 용매(예를 들어, K_2CO_3/DMF) 중에서, 요오드화칼륨의 존재하에 화학식 5의 화합물과 접촉시키는 경우, 화학식 7의 화합물:

화학식 7



<159>

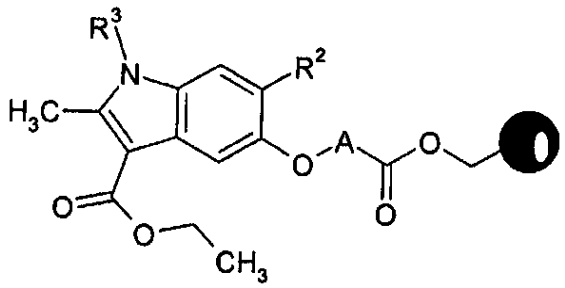
<160> (단, 상기 식에서,

<161> A, R^3 및 ● 는 상기 정의된 바와 같다)

<162> 을 얻고,

<163> 상기 화학식 7의 화합물의 브롬 원자를 화학식 1R의 화합물의 제조를 위해 상기된 것과 동일한 작업 조건 하에서 치환체 R^2로 대체하여 화학식 8의 화합물:

화학식 8



<164>

<165> (단, 상기 식에서,

<166> A, R^2, R^3 및  는 상기 정의된 바와 같다)

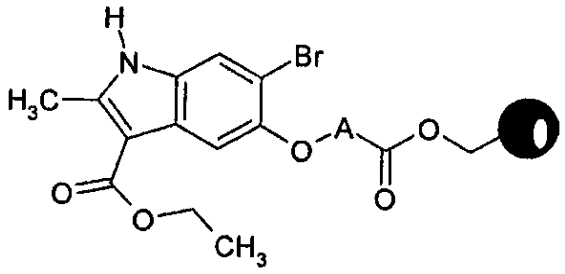
<167> 을 얻고,

<168> 이어서 이를 일반적인 조건에 따라, 예를 들어 트리플루오로아세트산을 사용하여 수지 지지체로부터 분리하여(detach) 상기된 화학식 1 OH의 화합물을 얻은 후, 이를 적절하다면 에스테르화하거나 대응하는 아미드로 전환시켜 하이드록실기 이외의 R^1을 갖는 화학식 1의 화합물의 세트를 형성한다.

<169> 이 방법은 실시예 3, 14-17 및 29-31의 화합물의 제조에서 보다 구체적으로 설명된다.

<170> 일 대안예에 따르면, 그라프트된 수지(화학식 6)에 대한 부착이 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트 상에서 직접적으로 실시되어 화학식 9의 브로모 유도체:

화학식 9



<171>

<172> (단, 상기 식에서,

<173> A 및  는 상기 정의된 바와 같다)

<174> 를 얻을 수 있으며,

<175> 상기 화학식 9의 유도체에서, 화학식 5 및 8의 화합물들의 제조를 위해 상기 약술된 기술들에 따라 각각 (임의의 순서로) 질소 원자가 라디칼 R^3로 선택적으로 치환될 수 있고 브롬 원자가 라디칼 R^2로 대체될 수 있다.

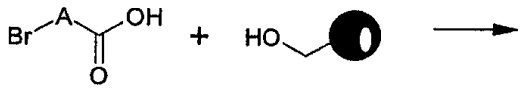
<176> 이 방법은 실시예 4-11 및 18-28의 화합물의 제조에서 보다 상세히 설명된다.

<177> R^1이 H인 화학식 1의 화합물은 화학식 1의 대응 화합물(단, R^1은 알킬 라디칼이다)을 비누화하거나 선택적으로 화학식 1R의 화합물(단, R은 알킬 라디칼이다)에서 출발하여 유리하게 얻을 수 있다. 비누화는 수산화리튬, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨으로부터 선택된 무기 염기와 같은 염기의 작용을 통해 실시될 수 있다. 사용될 염기의 몰량은 일반적으로 선택된 염기의 세기에 따라 1 내지 20 당량 및 바람직하게는 1 내지 12 당량 범위이다.

<178> 반응은 바람직하게는 극성 양성자성 타입의 용매 중에서 실시되고, 더 바람직하게는 에탄올 및 물의 혼합물 또는 메탄올 및 물의 혼합물과 같은 저급(C_1-C_4)알칸올 및 물의 혼합물 중에서 실시된다.

<179> 반응 온도는 유리하게는 실온 내지 120 ℃ 및 더 우수하게는 20 ℃ 내지 100 ℃, 예를 들어 20 ℃ 내지 환류(reflux)이다.

<180> 화학식 6의 화합물은 화학식 10의 왕 타입의 수지를 다음의 반응식:



<181> 화학식 6

<182> 화학식 11 화학식 10

<183> (단, 상기 식에서, A는 화학식 1의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,  는 수지 지지체이다)

<184> 에 따라 당업자에게 공지된 표준 기술에 따라, 예를 들어 4-디메틸아미노피리딘(DMAP) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)의 존재 하에서 비극성 유기 매질 중에서, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 중에서 화학식 11의 산과 커플링시킴으로써 쉽게 얻을 수 있다.

<185> 왕 수지의 이러한 그라프팅(grafting)은 실시예 3, 단계 4에서 더 상세히 기재된다.

<186> 상기 방법에서, 작업 조건은 제조하기 원하는 화학식 1의 화합물 내에 존재하는 다양한 치환체의 함수로서 실질적으로 변화될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이러한 변형 및 적합화(adaptation)는 예를 들어 과학 논평(scientific review), 특허 문헌, 화학 초록(abstract) 및 인터넷을 포함하는 컴퓨터 데이터베이스로부터 당업자에게 쉽게 접근가능하다. 유사하게, 출발 물질은 시판되거나, 예를 들어 상기된 다양한 공개문헌 및 데이터베이스에서 당업자가 쉽게 찾을 수 있는 합성법을 통해 접근가능하다.

<187> 화학식 1의 화합물의 광학 이성질체는 한편으로 화학식 1의 화합물의 라세믹 혼합물로부터 출발하여, 당업자에게 공지된 이성질체를 분리 및/또는 정제하기 위한 표준 기술을 통해 얻을 수 있다. 광학 이성질체는 광학적으로 활성인 출발 화합물의 입체선택적 합성을 통해서나, 화학식 1의 화합물의 광학적으로 활성인 염의 분리 또는 재결정화를 통해 직접적으로 얻을 수도 있으며, 상기 염은 키랄 아민 또는 키랄 산을 사용하여 얻어진다.

<188> 하기 실시예는 본 발명을 어떤 식으로든 제한 없이 설명한다. 이들 실시예에서 및 양성자 핵 자기 공명 데이터(300 MHz NMR)에서, 다음 약자가 사용되었다: 싱글렛(singlet)은 s, 더블렛(doublet)은 d, 트리플렛(triplet)은 t, 쿼텟(quartet)은 q, 옥텟은 o, 복잡한 멀티플렛(multiplet)은 m. 화학적 이동(shift)(δ)은 ppm으로 표시된다.

실 시 예

<189> **실시예 1**: 에틸 5-에톡시카르보닐메톡시-6-헥실-1-이소부틸-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트

<190> 단계 1

<191> 디메틸포름아미드(DMF)(20 ml) 중의 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-*1H*-인돌-3-카르복실레이트(5 g; 16.77 mmol), 에틸 2-브로모아세테이트(4.2 g; 25.16 mmol) 및 탄산칼륨(2.3 g; 16.89 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 1시간 30분동안 가열한다. 반응 매질을 얼음 및 에틸 아세테이트의 혼합물 중에 붓는다. 수상을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축한다. 얻어진 잔류물(6.85 g)을 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제한다(3.63 g; 57%).

<192> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.2 (t, J=6.9 Hz. 3 H): 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 2.6 (s, 3 H); 4.2 (m, 4 H); 4.7 (s, 2 H); 7.2 (s, 1 H); 7.3 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).

<193> 단계 2

<194> DMF(20 ml) 중의 단계 1에서 얻어진 화합물(3.63 g; 9.45 mmol), 이소부틸 브로마이드(2.6 g; 18.98 mmol) 및 탄산칼륨(2.68 g; 19.68 mmol)의 혼합물을 48 시간동안 가열한다. 상당히 과량의 할라이드, 상당히 과량의 탄산칼륨 및 상당히 과량의 요오드화칼륨(0.615 mg)을 첨가하고 혼합물을 48 시간 더 가열한다. 이어서, 반응 매질을 얼음 및 에틸 아세테이트의 혼합물 중에 붓는다. 수상을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 결합된 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축한다. 얻어진 잔류물(3.73 g)을 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제한다(구배(gradient): 헵탄 중의 0-30% 에틸 아세테이트). 1.73 g(42%)의 원하는 생성물을 얻는다.

<195> ^{1}H NMR(300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 0.9 (d, J=6.7 Hz, 6 H); 1.3 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 2.2 (m, 1 H); 2.7 (s, 3 H); 3.8 (d, J=7.8 Hz, 2 H); 4.3 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 7.5 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).

<196> 단계 3

<197> 유기보란 용액의 제조 : 테트라하이드로퓨란(THF)(2 ml) 중의 헥센(0.42 g; 5 mmol)의 용액을 질소 하에 3 ℃로 냉각시킨다. 이어서, THF(10 ml, 5 mmol) 중의 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN)의 시판 0.5 N 용액을 적가하여 5 ℃보다 낮은 온도를 유지한다. 이어서, 얻어진 무색 용액을 실온에서 3시간동안 교반한다.

<198> THF (2 ml) 중의 단계 2에서 얻어진 화합물(0.208 g; 0.47 mmol), $PdCl_2$dppf (12.3 mg; 15.1 μmol) 및 인산칼륨(237 mg; 0.89 mmol)의 혼합물을 환류시킨 후 유기보란 용액(2.3 ml; 0.96 mmol)을 단일부(single portion)로 적가한다. 신속하게 흑색으로 변하는 매질을 1시간 30분동안 환류한다. 이어서, 반응 매질을 물 및 에틸 에테르의 혼합물에 붓는다. 수상을 추출한다. 결합된 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축시킨다. 얻어진 오일상 잔류물(0.5 g)을 실리카 상에서 크로마토그래피(4/1 헵탄/에틸 아세테이트)로 정제한 후 헵탄 중에 분산시킨다(82.0 mg; 39%).

<199> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D). δ ppm: 0.9 (t, J=6.7 Hz, 3 H); 0.9 (d, J=6.7 Hz, 6 H); 1.4 (m, 6 H); 1.3 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.7 (m, 2 H); 2.2 (s, 1 H); 2.8 (m, 2 H); 2.7 (s, 3 H); 3.9 (d, J=7.4 Hz, 2 H); 4.3 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).

<200> **실시예 2**: 에틸 5-카르복시메톡시-6-헥실-1-이소부틸-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트

<201> 실시예 1에서 얻어진 화합물(82.0 mg; 0.184 mmol), 메탄올(2 ml) 및 수성 1 N 수산화나트륨(0.265 ml; 0.265 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 증발시킨다. 잔류물을 물 중에 용해시킨 후 진한 염산으로 처리한다. 에틸 에테르로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 백색 고체를 얻는다(71 mg; 92%).

<202> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 0.9 (m, 3 H); 0.9 (d, J=6.7Hz, 6 H); 1.3 (m, 7 H); 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.6 (m, 2 H); 2.2 (m, 1 H); 2.8 (m, 2 H); 2.7 (s, 3 H); 3.9 (d, J=7.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.2 Hz, 2 H) . 4.7 (s, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).

<203> **실시예 3**: 에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-6-헥실-1-(2-메톡시에틸)-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트

<204> 단계 1

<205> 에틸 6-브로모-5-히드록시-2-메틸-1*H*-인돌-3-카르복실레이트(14.91 g; 50 mmol), 아세트산 무수물(acetic anhydride)(100 ml; 1.06 mol) 및 피리딘(12.08 ml; 0.15 mol)으로 만들어진 혼합물을 1 시간동안 환류한다. 이어서, 냉각된 반응 매질을 포화된 중탄산나트륨 용액 중에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 결합시킨 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 농축한다. 얻어진 잔류물(14.0 g)을 메틸렌 클로라이드(8.3 g) 중에 분산시킨다. 농축된 후 알루미나(메틸렌 클로라이드) 칼럼 상에서 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드)된 모액으로 추가량의 원하는 생성물을 얻는다(2.9 g). 두 배치(batche)(8.3 g 및 2.9 g)를 결합시키고 에틸 에테르 중에 분산시킨다. 9.6 g의 순수한 생성물을 얻는다.

<206> 융점: 200 ℃

<207> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H); 2.4 (s, 3 H); 2.6 (s, 3 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 7.3 (s, 1 H); 7.7 (s, 1 H); 8.6 (s, 1 H).

<208> 단계 2

<209> 건조 DMF 중의, 단계 1에서 얻어진 유도체(9.05 g; 26.60 mmol), 수산화나트륨(NaOH)(1.17 g; 29.26 mmol) 및 2-메톡시에틸 브로마이드(7.50 ml; 79.81 mmol)의 혼합물을 40 ℃에서 4 시간동안 교반한다. 이어서, 냉각된 반응 매질을 얼음-냉각 묽은 염산 내에 붓는다. 에틸 아세테이트로 추출 후, 결합시킨 유기상을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 증발 잔류물을 펜탄 중에 분산시킨다(7.84 g).

<210> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D). δ ppm: 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H); 2.4 (s, 3 H); 2.8 (s, 3 H); 3.3 (s, 3

H); 3.6 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 4.2 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 7.5 (s, 1 H); 7.8 (s, 1 H).

<211> 단계 3

<212> 메탄올(80 ml) 중의, 단계 2에서 얻어진 유도체(7.81 g; 19.61 mmol) 및 수성 1 N 수산화나트륨(23.5 ml; 23.5 mmol)으로 제조된 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반시킨다. 이어서, 반응 매질을 묽은 염산 중에 붓는다. 형성된 침전을 여과시키고, 세척하고, 흡인 배수한다(drain)(6.65 g; 90%).

<213> 융점: 195° C

<214> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 2.8 (s, 3 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.2 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.2 Hz, 2 H); 5.3 (s, 1 H); 7.4 (s, 1 H); 7.7 (s, 1 H).

<215> 단계 4

<216> 왕 수지(Wang resin) 상의 4-브로모부티르산의 그라프팅(grafting):

<217> 메틸렌 클로라이드(130 ml) 중의 왕 수지(8.24 g; 0.91 mM/g), 4-브로모부티르산(5.51 g; 33 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (0.183 g; 1.5 mM) 및 N.N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)(5.14 g; 33 mmol)로 제조된 혼합물을 250 ml 플라스크 중에서 20 시간동안 궤도 교반기로 교반한다. 수지를 메틸렌 클로라이드로 3회 세척한 후 메탄올로 3회 세척한다. 실온에서 진공 하에 건조시킨 후, 9.26 g의 그라프팅된 수지를 얻는다(이론값: 9.36 g).

<218> 2.63 g의 상기 수지를 취하고 건조 DMF(14 ml) 중에 붓는다. 이어서, 단계 3에서 얻어진 5-하이드록시-6-브로모인돌 유도체(1.5 g; 4.21 mmol), 요오드화칼륨(349.5 mg; 2.1 mmol) 및 탄산칼륨(291 mg; 2.1 mmol)을 연속적으로 첨가한다. 혼합물을 80 ℃에서 밤새 가열한다. 수지를 여과해내고 DMF(5 ml)로 3회 세척한 후, 1/1 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(5 ml)로 3회, 이어서 테트라하이드로퓨란(5 ml)로 3회에 이어 메탄올(5 ml)로 3회 세척하고, 마지막으로 진공 하에 건조시킨다(3.14 g, 이론값: 3.21 g).

<219> 단계 5

<220> 유기보란 용액의 제조: THF(1.2 ml; 0.60 mmol) 중의 9-BBN의 0.5 N 용액을 0 ℃ 로 냉각시킨 후 헥센(75 μl; 0.60 mmol)을 첨가한다. 얻어진 무색 용액을 3 시간동안 실온에서 교반한다.

<221> 유기보란 용액(0.957 ml; 0.45 mmol)을 DMF(2 ml) 중의 단계 4에서 얻어진 수지(227.27 mg), $Pd(PPh_3)_4$(8.67 mg; 75.0 μmol) 및 수성 2 M 탄산나트륨(94 μl; 188 μmol)의 혼합물에 첨가한다. 매질을 80 ℃에서 밤새 가열한다. 수지를 여과해내고 DMF로 3회 세척한 후 1/1 테트라하이드로퓨란/물 혼합물로 3회, 메탄올로 3회에 이어 메틸렌 클로라이드로 3회 세척하고, 마지막으로 진공 하에서 건조시킨다.

<222> 단계 6

<223> 단계 5에서 얻어진 수지를 메틸렌 클로라이드/트리플루오로아세트산의8/2 혼합물(2 ml)로 실온에서 2 시간동안 처리한다.

<224> 여과물(filtrate)을 건조상태(10 mg)로 농축한다. 이어서, 수지를 메틸렌 클로라이드/트리플루오로아세트산의 1/1 혼합물로 2시간동안 다시 처리한다.

<225> 여과 및 세척 후, 여가물을 증발시켜 추가적인 18 mg의 생성물(총 28 mg)을 얻는다.

<226> ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 0.9 (m, 3 H); 1.3 (m, 6 H); 1.4 (t, J=7.2 Hz, 3 H); 1.6 (m, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 7 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.1 (t, J=5.8 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (m, 2 H); 5.3 (s, 1 H) 7.0 (S, 1 H); 7.6 (s, 1 H).

<227> LC/MS: ES+ 448.5 ES- 446.4

<228> **실시예 4**: 에틸 1-벤질-5-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸-6-피리드-3-일-1H- 인돌-3-카르복실레이트

<229> 단계 1

<230> 2.85 g의 그라프트된 왕 수지(1.09 mM/g 로딩(loading))를 4-브로모부티르산을 사용하여 용해시키고(1.3 mM/g 왕 수지로 출발하는 것 외에는 실시예의 단계 4에 기재된 것과 동일하게 제조) 건조 DMF(58 ml) 중에 붓는다. 다음에는, 에틸 6-브로모-5-하이드록시-2-메틸-1H-인돌-3-카르복실레이트(3.71g; 12.44 mmol), 요오드화칼륨(0.52 g; 3.13 mmol) 및 탄산칼륨(0.43 g; 3.11 mmol)을 연속적으로 첨가한다. 혼합물을 80 ℃ 에서 16 시간동안 가열한다. 수지를 여과해내고 DMF로 2회 세척하고, 1/1 테트라하이드로퓨란/물 혼합물로 3회, 테트라하이드로퓨란(THF)로 3회 및 메탄올로 3회 세척하고, 마지막으로 진공 하에서 건조시킨다(3.37 g, 이론값: 3.52 g).

<231> 단계 2

<232> DMF(5 ml) 중의 602 mg의 상기 수지(0.88 mM/g 로딩)를 오일(63.3 mg; 1.58 mmol) 중의 60 %의 수소화나트륨(NaH)으로 15 분동안 처리하고, 이어서 요오드화칼륨(88 mg; 0.53 mmol) 및 벤질 브로마이드(362.6 mg; 2.11 mmol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 20 시간동안 질소 하에 교반한다.

<233> 에틸 아세테이트(0.5 ml)를 첨가한 후 수지를 여과해내고, DMF(10 ml)로 3회, 1/1 THF/H_2O로 3회, THF로 3회 및 메탄올로 3회 세척하고, 마지막으로 진공 하에 건조시킨다.

<234> 단계 3

<235> DMF(2 ml) 중의 상기 수지(146.3 mg; 0.82 mM/g 로딩), $PdP(Ph_3)_4$ (27.7 mg; 24 μmol), 수성 2 M 탄산나트륨(120 μl; 240 mmol) 및 3-피리딜보론산 (59 mg; 480 μmol)의 혼합물을 120 ℃에서 12 시간동안 가열한다. 혼합물을 20 시간동안 실온에서 질소 하에 교반한다.

<236> 수지를 여과해내고, DMF (2 ml)로 3회, 1/1 THF/H_2O로 3회, THF로 3회, 메탄올로 3회 및 메틸렌 클로라이드로 3회 세척하고, 마지막으로 진공 하에 건조시킨다.

<237> 얻어진 수지를 메틸렌 클로라이드/트리플루오로아세트산(1.5 ml)의 8/2 혼합물과 함께 1.5 시간동안 실온에서 처리한다.

<238> 매질을 여과해낸 후, 수지를 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 여과물(filtrate)을 건조상태로 농축한다(39 mg).

<239> LC/MS: ES+ 473.2

<240> **실시예 5**: 에틸 5-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸-6-(3,4-디클로로페닐)-1H- 인돌-3-카르복실레이트

<241> 실시예 4의 단계 1에서 얻어진 수지(144 mg; 0.94 mmol/g 로딩), DMF(1 ml; 25 μmol) 중의 $PdP(Ph_3)_4$ 의 0.025 M 용액, 수성 2M 탄산나트륨(135 μl; 270 mmol) 및 DMF (2 ml) 중의 3,4-디-클로로페닐보론산(52 mg; 270 μmol)의 혼합물을 120℃에서 16 시간동안 가열한다. 수지를 여과해내고, DMF(3 ml)로 6회, 디메틸 술폭사이드(DMSO)(3 ml)로 6회, 물(3 ml)로 3회, 메탄올(3 ml)로 3회 및 메틸렌 클로라이드(3 ml)로 4회 세척한다.

<242> 이어서, 메틸렌 클로라이드(1 ml) 중에 현탁된 수지를 메틸렌 클로라이드/트리플루오로아세트산의6/4 혼합물(2 ml)과 함께 1 시간동안 실온에서 처리한다.

<243> 매질을 여과해낸 후, 수지를 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 여과물은 건조 상태로 농축한다(20 mg).

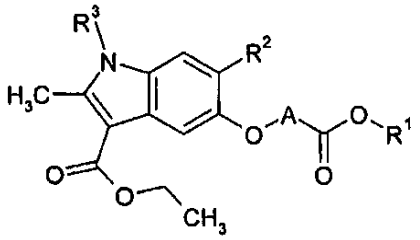
<244> LC/MS: ES+ 450.3 452.3 454.2. 2 염소 원자

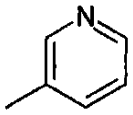
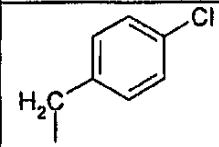
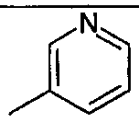
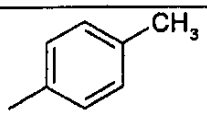
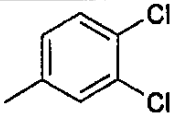
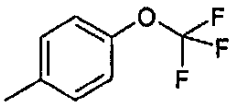
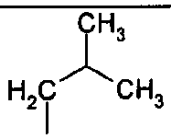
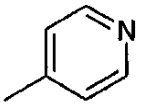
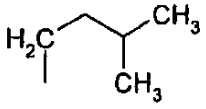
<245> 화합물 6 내지 31을 상기 실시예 1 내지 5의 화합물의 제조를 위해 기재된 것과 유사한 프로토콜에 따라 제조하였다.

<246> 화합물 6 내지 31의 구조를 하기 표 1에 나타내며, "방법"은 각 화합물의 제조에 사용되는 방법의 번호(상기된 1, 2 또는 3)를 구체화한다.

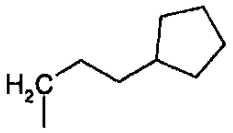
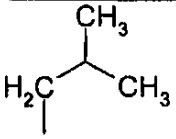
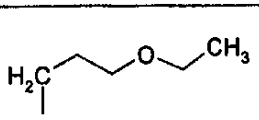
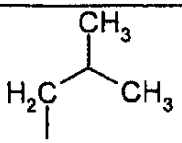
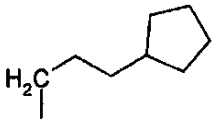
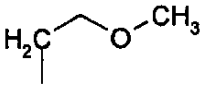
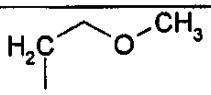
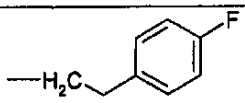
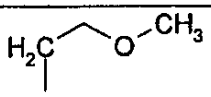
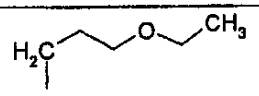
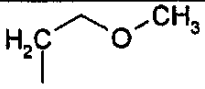
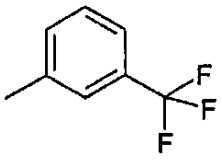
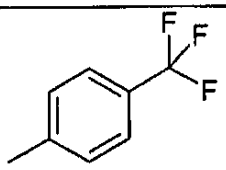
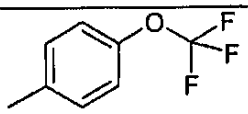
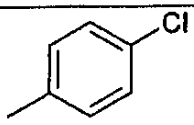
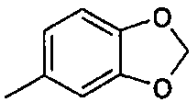
표 1

화합물 6 내지 31의 구조

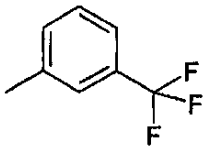
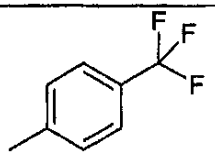
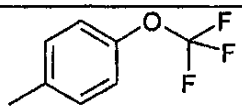
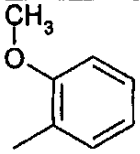
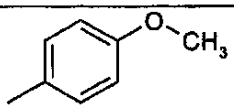
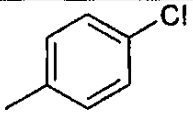
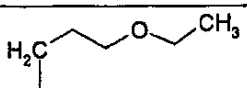
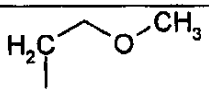
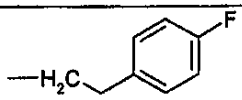
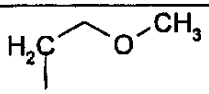
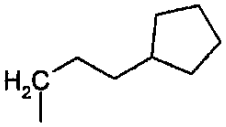
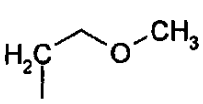


실시예 번호	R^1	A	R^2	R^3	방법
6	-H	$-(CH_2)_3-$			3
7	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
8	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
9	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
10	-H	$-C(CH_3)_2-$			3
11	-H	$-C(CH_3)_2-$			3

<247>

실시예 번호	R^1	A	R^2	R^3	방법
12	-H	$-CH_2-$			1
13	-H	$-CH_2-$			1
14	-H	$-CH_2-$			2
15	-H	$-CH_2-$	$-(CH_2)_5-CH_3$		2
16	-H	$-CH_2-$			2
17	-H	$-CH_2-$			2
18	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
19	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
20	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
21	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
22	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3

<248>

실시예 번호	R^1	A	R^2	R^3	방법
23	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
24	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
25	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
26	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
27	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
28	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
29	-H	$-(CH_2)_3-$			2
30	-H	$-(CH_2)_3-$			2
31	-H	$-(CH_2)_3-$			2

<249>

<250> 합성된 생성물 6 내지 31의 합성 결과를 하기 표 2에 나타내며, 표에서

<251> - M은 화합물의 이론적 몰 질량(molar mass)을 나타내고;

<252> - LC/MS는 액상 크로마토그래피에 결합된 질량 분석법(mass spectrometry)에 의한 분석 결과를 나타내고;

<253> - NMR은 300 MHz에서 자기 공명에 의한 양성자의 화학 이동 δ(ppm)을 나타낸다.

표 2

실시예 번호	*M*	*LC/MS*	*NMR*
6	506.98	ES+ 507.2/509.2 1 Cl	
7	382.41	ES+ 383.3	
8	395.45	ES- 394.2	
9	450.32	ES- 448.1 / 450.1 2 Cl	
10	521.53	ES+ 522.4	
11	452.55	ES+ 453.4	
12	443.58		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6), δ ppm: 0.9 (d, J=6.5 Hz, 6 H); 1.0 (m, 2 H); 1.5 (m, 10 H); 2.1 (m, 1 H); 2.7 (m, 5 H); 3.3 (m, 4 H); 4.0 (d, J=7.2 Hz, 2 H); 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 7.3 (s, 1 H); 7.3 (s, 1 H); 12.9 (s, 1 H).
13	419.51	ES- 418.5	
14	445.55	ES- 444.4	^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.1 (d, J=6.3 Hz, 2 H); 1.6 (m, 14 H); 2.8 (m, 5 H); 3.3 (s, 3 H); 3.7 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 4.8 (s, 2 H); 7.1 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).
15	419.51	ES+ 420.3	
16	457.50	ES- 456.3	
17	421.49	ES+ 422.3	^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.2 (t, J=7.0 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H); 1.9 (m, 2 H); 2.7 (s, 3 H); 2.9 (t, J=7.2 Hz, 2 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 6 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=6.9 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 6.8 (s, 1 H); 7.1 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).
18	449.42	ES+ 450.3	

<254>

실시예 번호	M	LC/MS	NMR
19	449.42	ES- 448.4	
20	465.42	ES- 464.4	
21	415.87	ES+ 416.3	
22	425.43	ES- 424.3	
23	449.42	ES+ 450.4	
24	449.42	ES+ 450.3	
25	465.42	ES+ 466.3	
26	411.45	ES+ 412.4	
27	411.45	ES+ 412.4	
28	415.87	ES- 414.3 /416.3 1 Cl	
29	449.54	ES+ 450.4	^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.3 (t, J=6.8 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H); 1.9 (m, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H); 2.8 (m, 5 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 6 H); 4.1 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7 Hz, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).
30	485.55	ES+ 486.4	^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.4 (t, J=7.1 Hz, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 6 H); 2.9 (m, 4 H); 3.3 (s, 3 H); 3.5 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.2 (m, 4 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 6.0 (s, 1 H); 6.8 (s, 1 H); 6.9 (m, , 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.6 (s, 1 H).
31	473.61	ES+ 474.5	^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-D), δ ppm: 1.5 (m, 16 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 7 H); 3.3 (s, 3 H); 3.7 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.1 (m, 2 H); 4.3 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.4 (m, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).

<255>

<256> **결과**

<257> PPAR 활성화 측정은 문헌(Lehmann et l al.)(*J.Biol.Chem.* **270**, (1995), 12953-12956)에 기재된 기술에 따라 수행하였다.

<258> CV-1 세포(원숭이 신장 세포)는, 키메라 단백질 PPARγ-Gal4 에 대한 발현 벡터와, Gal4 반응 성분을 포함하는 프로모터의 조절 하에 놓인 루시페라제 유전자를 발현시키는 "리포터" 플라스미드를 사용하여 공동-트랜스펙션(cotransfected)한다.

<259> 세포를 96-웰 마이크로플레이트 상에 넣고(seed), 리포터 플라스미드(pG5-tk-pGL3) 및 키메라 단백질(PPARγ-Gal4)에 대한 발현 벡터를 갖는 시판 시약을 사용하여 공동-트랜스펙션한다. 4시간동안 배양한 후, 전체 배양 배지(10% 우태아 혈청 포함)를 웰에 첨가한다. 24시간 후, 배지를 제거하고 시험 생성물을 포함하는 전체 배지로 대체한다. 생성물을 18시간동안 세포와 접촉하도록 둔다. 이어서, 세포를 용해시키고, 루미노미터(luminometer)를 사용하여 루시페라제 활성을 측정한다. 그리고나서, (어떤 생성물을 넣지 않은 조절 세포에 비해) 생성물에 의해 유도된 리포터 유전자의 발현 활성화를 통해, PPARγ 활성화 인자(factor)를 계산할 수 있다.

<260> PPARγ 리간드 결합 도메인(Gal4 단독 발현 벡터)의 부재시에, 이 작용제의 존재 하에서 측정된 루시페라제 활

성은 0이다.

<261> PPARγ에 대한 50 μM의 농도에서 이하의 트랜스액티베이션(transactivation) 결과를 얻었다.

<262>

실시예	농도	키메라 단백질 PPARγ-Gal4의 활성화 인자
4	50μM	17

<263>

작용제 없음(대조구)	-	1

<264> **일부 작용제의 생물학적 활성의 예**

<265> 트랜스액티베이션 시험

<266> 키메라 단백질 Gal-4-PPARγ의 발현에 사용하는 트랜스액티베이션 시험을 통해, 작용제가 이 시스템에서 "전체" 작용제로서 기능하는지 또는 "일부(partial)" 작용제로서 기능하는지를 또한 결정할 수 있다.

<267> 작용제가 더 약한 반응을 유도하는 경우에 작용제는 이 시스템에서 "일부" 작용제이다. 즉 이 작용제는 "전체" 작용제인 로지글리타존보다 약한 효능을 갖는다. 구체적으로, 본 시스템에서, 일부 작용제의 평탄역(plateau)에서 얻어진 트랜스액티베이션은 로시글리타존의 평탄역의 최대 반응(효능)의 20 % 내지 50 %가 될 것이다.

<268>

실시예	로시글리타존으로 얻어진 PPARγ 키메라 단백질의 최대 자극	PPARγ 키메라 단백질의 최대 자극에 도달하는 농도
31	24 %	1 μM