

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 317/46 A61K 31/42	(45) 공고일자 1999년03월20일	(11) 등록번호 특0181178	(24) 등록일자 1998년12월05일
(21) 출원번호 특1991-007217	(65) 공개번호 특1991-019999	(43) 공개일자 1991년12월19일	
(22) 출원일자 1991년05월03일			
(30) 우선권주장 7/519, 192 1990년05월04일 미국(US)			
(73) 특허권자 아메리칸 사이아나미드 캄파니 알폰스 아아르 노에			
(72) 발명자 미합중국 뉴저저주 07470 웨인시 윈 사이아나미드 푸라자 조나단 데이빗 브룸 미합중국 뉴욕주 10530 하아츠데일시 이이스트 하아츠 데일 아바뉴 151 토마스 해리슨 클로우스 미합중국 뉴저저주 07645 몬트 베일시 몬트 베일 아바뉴 68 버언 고오든 디브리즈 미합중국 뉴저저주 07450 릿지웃드시 화아뷰우 스트리이트 425 조 알렌 두란 미합중국 뉴욕주 10977 스프링 벨리시 메리사드라이브 5 미누 데니샤 더티아 미합중국 뉴욕주 10944 웨스트 나크시 에미시스트 코오트 5			
(74) 대리인 차윤근, 차순영			

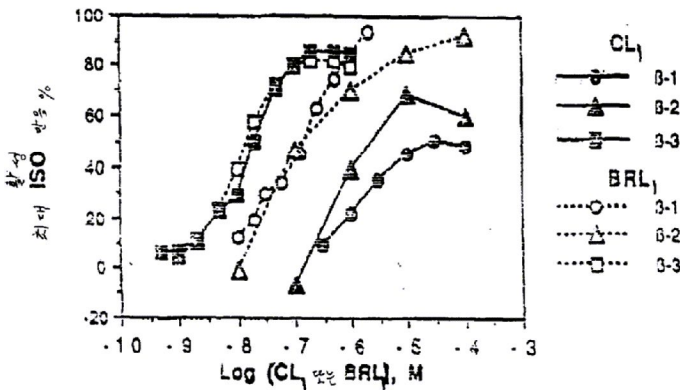
심사관 : 조명선

(54) 항비만/항과혈당증 성질을 갖는, 치환된 1,3-벤조디옥솔 화합물

요약

본 발명은 인간 및 다른 동물에 있어서 항-당뇨병 및 / 또는 항-과혈당증 및 / 또는 항-비만증 성질을 갖는 치환된 1,3-벤조디옥솔을 공개하고 있다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

항비만/항과혈당증 성질을 갖는, 치환된 1,3-벤조디옥솔 화합물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명의 화합물과 선행 기술의 화합물간에 선택성의 비교를 나타낸다.

제2도는 본 발명의 화합물과 선행 기술의 화합물간의 선택성의 비교를 나타낸다.

[발명의 상세한 설명]

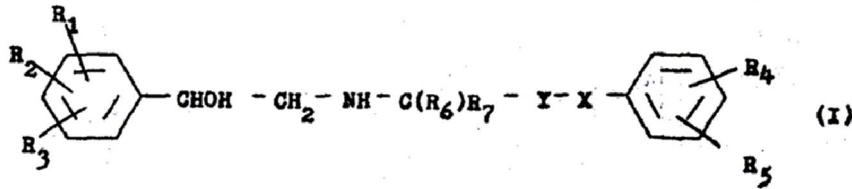
본 발명은 포유동물에 있어서 항당뇨병 및 또는 항-과혈당증 성질을 갖는 신규 1,3-벤조디옥솔 화합물에 관한 것이다. 보다 특별하게, 본 발명은 신규 치환된 5-(2-((2-아릴-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-

1,3-벤조디옥솔에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물로 구성된 제약학적 조성물, 이러한 화합물의 제조방법, 및 포유동물에 있어서 당뇨병 및 / 또는 과혈당증 및 / 또는 비만증을 치료하는데 이러한 화합물의 사용방법에 관한 것이다.

당뇨병, 과혈당증 및 비만증으로 인해 고통받는 사람들의 치료에 있어서 의약제를 사용하는 것은 공지되어 있다.

Ainsworth 일행의 미합중국특허 제4,478,849호는, 항-비만증 및 / 또는 항-과혈당증 활성을 갖는 하기 일반식(I)을 갖는 이차 아민 화합물을 공개하고 있다 :

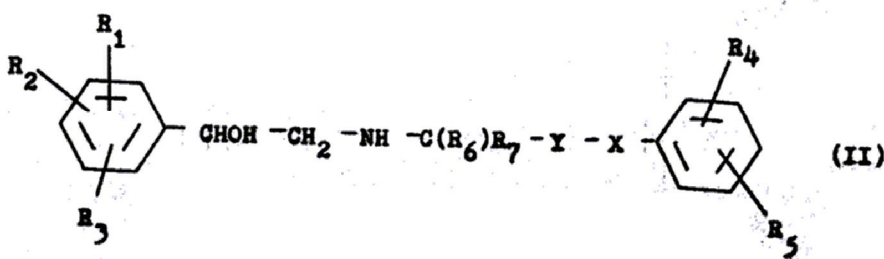
**화학식 1**



상기식에서, R<sub>1</sub>은 수소, 불소 또는 염소 원소 또는 히드록실, 히드록시메틸, 메틸, 메톡실, 아미도, 포름아미도, 아세트아미도, 메틸설포닐아미도, 니트로, 벤질옥시, 메틸설포닐메틸, 우레이도, 트리플루오로메틸, 또는 메톡시벤질아미노 기이고; R<sub>2</sub>는 수소, 불소 또는 염소원자 또는 히드록실 기이고; R<sub>3</sub>는 수소 또는 염소원자 또는 히드록실기이고; R<sub>4</sub>는 카르복실산기 또는 이들의 염, 에스테르 또는 아미드이고; R<sub>5</sub>는 수소, 염소 또는 불소 원자 또는 메틸, 메톡시 또는 히드록실기 또는 카르복실산기 또는 이들의 염, 에스테르 또는 아미드이고; R<sub>6</sub>는 수소 원자 또는 메틸 또는 프로필기이고; X는 산소원자 또는 결합이며; Y는 6개 이하의 탄소원자의 알킬렌기 또는 결합이다.

Ainsworth 일행의 미합중국 특허 제4,396,627호는, 인간 및 동물에 있어서 높은 혈액 글루코오스 및 리피드 수준을 감소시키는데 유용한 하기 일반식(II)의 이차 아민 화합물을 공개하고 있다 :

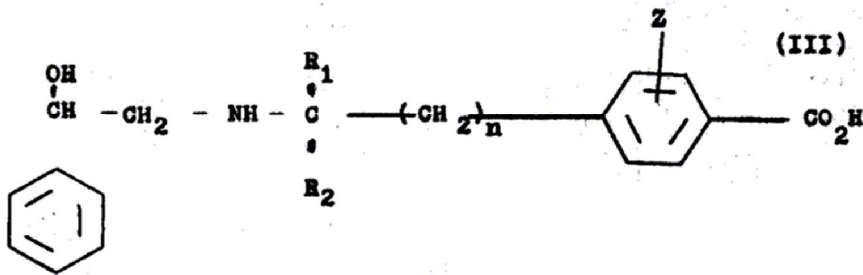
**화학식 2**



상기식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 일반식(I)에 관해 정의된 바와 같거나 또는 각각 독립적으로 브롬원자를 나타내고; R<sub>4</sub>는 히드록실, 저급 알콕시, 옥소, 저급 아실옥시 또는 OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H기 또는 이들의 저급 알킬 에스테르에 의해 치환된 1-10개 탄소원자의 알킬기이고; R<sub>5</sub>는 수소, 염소 또는 불소원자 또는 메틸, 메톡실 또는 히드록실기 또는 카르복실산기 또는 이들의 염, 에스테르 또는 아미드이고; R<sub>6</sub>는 수소원자 또는 메틸, 에틸 또는 프로필기이고; R<sub>7</sub>는 수소원자 또는 메틸, 에틸, 또는 프로필기이고; X는 산소 원자 또는 결합이며; Y는 6개 이하의 탄소원자의 알킬렌기 또는 결합이다.

Ainsworth 일행의 미합중국 특허 제4,385,066호는, 포유동물에 있어서 비만증 및 / 또는 과혈당증 및 / 또는 염증을 치료하는데 유용한 하기 일반식(III)의 아릴에탄올 아민 유도체를 공개하고 있다 :

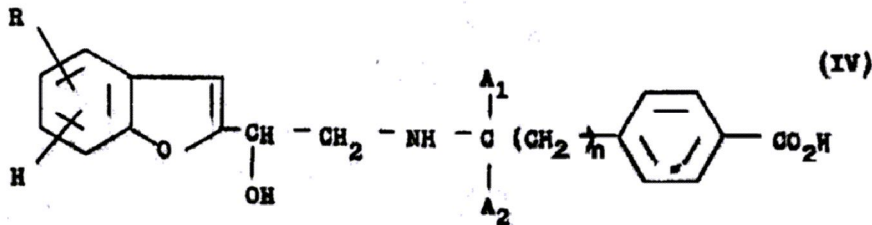
화학식 3



상기식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소 또는 메틸이고; n은 1,2 또는 3이며; Z는 1-6개 탄소원자의 알킬, 1-6개 탄소원자의 알콕시, 할로겐 또는 수소이다.

Ferris의 미합중국 특허 제4,341,793호는, 항-과혈당증 약제 또는 항-비만증 약제로서 유용한 하기 일반식(IV)의 이차 아민 화합물을 공개하고 있다 :

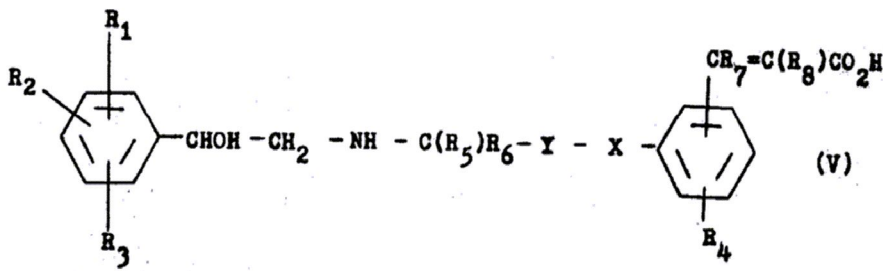
화학식 4



상기식에서, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 수소 또는 메틸이고; n은 1,2 또는 3이며; R은 수소, 염소, 브롬, 히드록시, 니트로, 아미노 또는 트리플루오로메틸이다.

Smith 일행의 미합중국 특허 제4,309,443호는, 항-비만증 및 / 또는 항-과혈당증 활성을 갖는 것으로 밝혀진 하기 일반식(V)의 신남산 유도체를 공개하고 있다 :

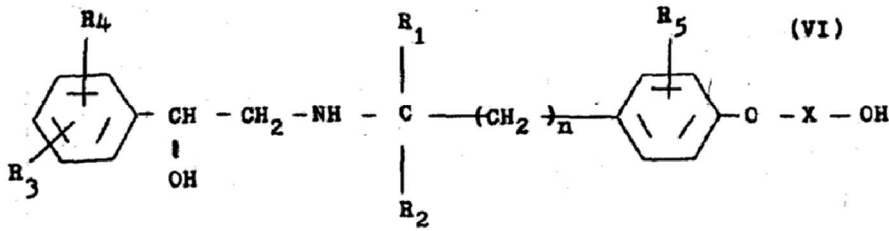
화학식 5



상기식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 일반식(II)에 관해 정의된 바와 같고; R<sub>4</sub>는 수소, 염소 또는 불소원자 또는 메틸, 메톡실 또는 히드록실기 또는 카르복실산기 또는 이들의 염, 에스테르 또는 아마이드이고; R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 수소 원자 또는 메틸기이고; R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 수소원자 또는 메틸 또는 에틸기이고; X는 산소원자 또는 결합이며; Y는 5개 이하의 탄소원자의 알킬렌기이다.

Duckworth의 미합중국 특허 제4,382,958호는 항-비만증, 저혈당증, 항-염증 및 혈소판 응집 억제제 약제인 하기 일반식(VI)의 이차 아민 조성물을 공개하고 있다 :

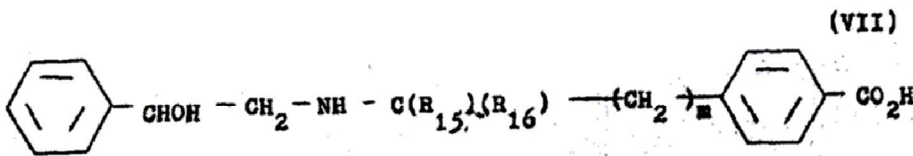
화학식 6



상기식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 각각은 수소, 메틸 또는 에틸이고; R<sub>3</sub>은 수소, 불소, 염소, 브롬 또는 트리플루오로 메틸이고; R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 각각은 수소, 불소, 염소, 브롬, 1-6개 탄소원자를 갖는 알킬, 또는 1-6개 탄소원자를 갖는 알콕시이고; n은 1 또는 2이며; X는 1-12개 탄소원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬렌이다.

Ainsworth 일행의 미합중국 특허 제4,654,371호는, 인간 또는 동물에 있어서 비만증 및 과혈당증을 치료 하는데 유용한 하기 일반식(VII)의 이차 아민 화합물을 공개하고 있다 :

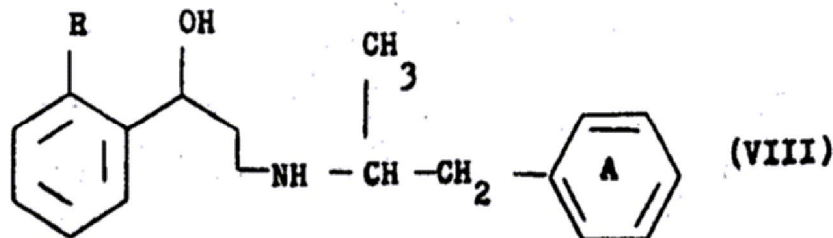
화학식 7



상기식에서, R<sub>15</sub>는 수소 원자 또는 메틸기이고; R<sub>16</sub>은 수소원자 또는 메틸기이며 m은 1이다.

Ikezaki 일행의 미합중국 특허 제4,490,392호는, 항-당뇨병 약제로서 유용한 하기 일반식(VIII)의 벤질 알코올 유도체를 공개하고 있다.

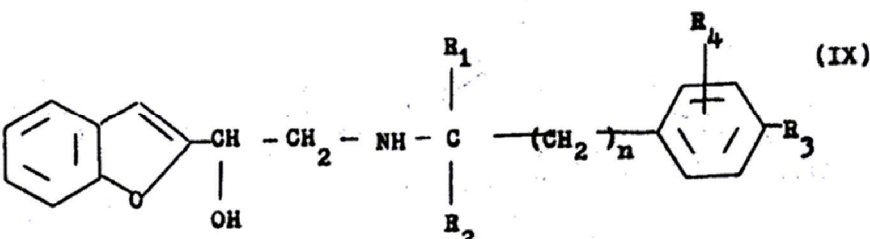
화학식 8



상기식에서, R은 히드록시, 벤질옥시, 할로겐 또는 1-4개 탄소원자를 갖는 알콕시이고 고리 A는 모노메톡시페닐, 디메톡시페닐, 트리메톡시페닐 또는 3,4-메틸렌디옥시 페닐이다.

Ferris의 미합중국 특허 제4,432,993호는, 항-비만증, 저 혈당증, 항-염증, 및 혈소판-응집 억제 활성을 갖는 하기 일반식(IX)의 2-(2-벤조푸라닐) 에탄올 아민 유도체를 공개하고 있다 :

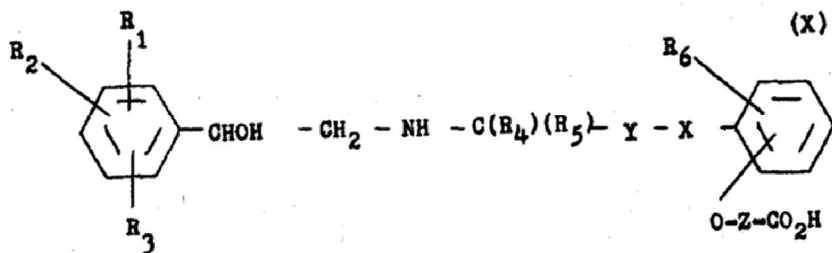
화학식 9



상기식에서, R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸이고; R<sub>2</sub>는 수소 또는 메틸이고; R<sub>3</sub>는 히드록시, 히드록시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 벤질옥시 또는 기 X-Y-Z 이고, 여기서(i) X는 결합 또는 산소이고, Y는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 선형 또는 분지형 알킬렌이며, Z는 수소 또는 카르복시이고; 또는(ii) X는 결합 또는 -O-CH<sub>2</sub>- 이고, Y는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 선형 또는 분지형 알케닐렌이며, Z는 카르복시이고; R<sub>4</sub>는 수소, 히드록시, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시이며; n은 1,2 또는 3이다.

Ainsworth 일행의 미합중국 특허 제4,338,333호는, 항-비만증 및 항-과혈당증 성질을 갖는 하기 일반식(X)의 에탄아민 유도체를 공개하고 있다 :

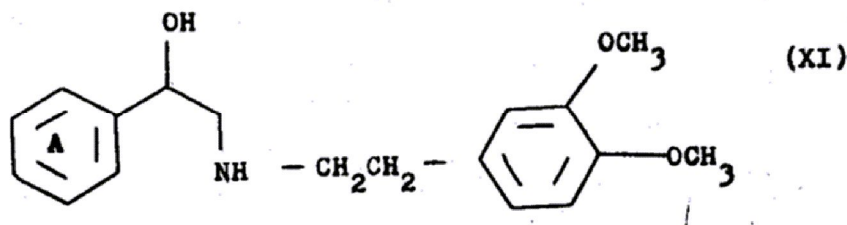
**화학식 10**



상기식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 일반식(1)에 관해 정의된 바와 같거나 또는 각각 독립적으로 브롬원자를 나타내고; R<sub>4</sub>는 수소원자 또는 메틸기이고; R<sub>5</sub>는 수소 원자 또는 메틸기이고; R<sub>6</sub>는 수소, 불소 또는 염소 원자 또는 메틸, 메톡실 또는 히드록시기이고; X는 산소원자 또는 결합이고; Y는 6개이하의 탄소원자의 알킬렌기 또는 결합이며; Z는 10개 이하의 탄소원자의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌기이다.

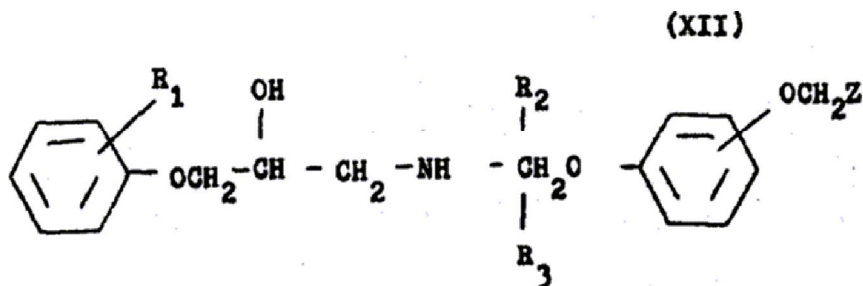
Ikezaki 일행의 미합중국 특허 제4,032,575호는, 고리아가 2-히드록시페닐일 때 혈당 수준의 감소를 유도하는, 고리아가 모노히드록시페닐인 하기 일반식(XI)의 벤질알코올 아민 유도체를 공개하고 있다 :

**화학식 11**



Holloway 일행의 미합중국 특허 제4,772,631호는, 비만증 및 관련된 상태를 치료하는데 유용한 하기 일반식(XII)의 페녹시 아세트산 에테르를 공개하고 있다 :

**화학식 12**

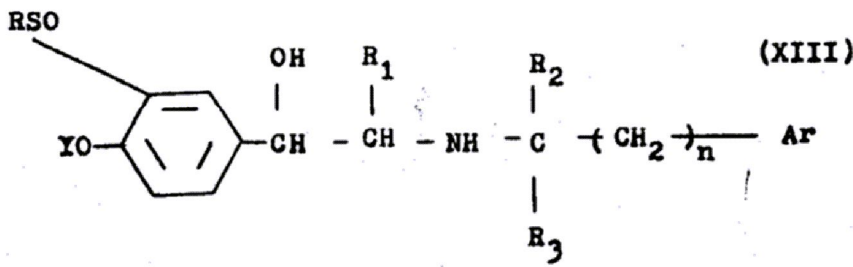


상기식에서, R<sub>1</sub>은 수소 또는 불소이고; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 수소 또는 1-3개 탄소원자를 갖는 알킬이고; Z은 CH<sub>2</sub>OH, 또는 R<sub>4</sub>가 OH, NH<sub>2</sub> 또는 1-6개 탄소원자를 갖는 알콕시인 기 -COR<sub>4</sub> 이다.

Phillion의 미합중국 특허 제4,751,246호는, 항-고혈압성 약제로서 유용한 하기 일반식(XIII)의 벤젠메탄

올 및 에틸아민 화합물을 공개하고 있다 :

화학식 13

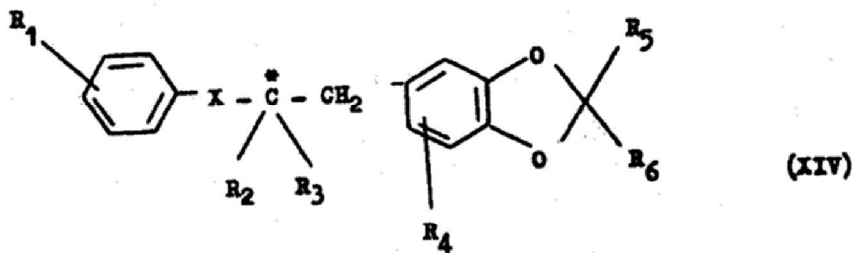


상기식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; n은 1-3의 정수이고; Ar은 페닐, 메틸렌디옥시 페닐, 또는 할로, 저급 알킬, 히드록시 및 저급 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 1-3개 치환체를 갖는 페닐이고; R은 저급 알킬이며; Y는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬; 저급 알카노일, 아로일, 벤젠설포닐 또는 톨루엔설포닐이다.

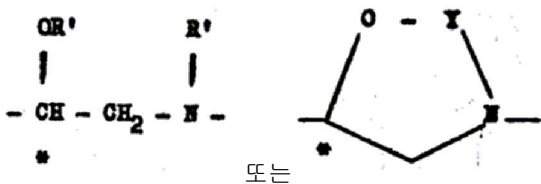
이제, 신규 치환된 5-(2-((2-아릴-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔의 기가 선행 기술의 화합물과 비교시 보다 큰 β<sub>3</sub> 선택성과 함께 매우 증가된 항-과혈당증 및 항-비만증 성질을 갖는 것으로 발견되었다. 그러므로 이 화합물은 제약학적 조성물로 배합될 때, 인간 및 동물에 있어서 최소의 부작용, 즉 심박동수 증가 및 근경축을 나타내면서, 당뇨병, 과혈당증 및 비만증을 치료하는데 유용하다.

본 발명에 따라, 하기 일반식(XIV)의 신규 화합물, 및 이들의 제약학적으로 허용 가능한 염 및 에스테르, 이들의 거울상 이성체, 이들의 라세믹 혼합물 및 이들의 부분입체 이성체가 제공된다 :

화학식 14



상기식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>4</sub>는, 같거나 서로 다를 수 있고 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 히드록시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 카르복시, 히드록시알킬, 알콕시카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 티오알킬, 설포닐 및 설피닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기일 수 있고; X는 하기식 :



(여기서, R'는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 아실로 구성된 군으로부터 선택되고, Y는 카르보닐 및 티오카르보닐로 구성된 군으로부터 선택됨)으로 구성된 이가 라디칼이고; R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 같거나 서로 다를 수 있고 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 수소, 카르복시, 알콕시 카르보닐, 히드록시메틸, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOR<sub>7</sub> 및 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>(여기서, R<sub>7</sub>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬임)로 구성된 군으로부터 선택되며; 단 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 둘다 수소일 수 없다.

상기 일반식의 화합물들은 별표로 표시된 탄소 원자에서 비대칭 중심을 갖는다. 그러므로, 이 화합물들은 적어도 2개 및 종종 4개의 입체 이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 다른 입체 이성체가 없거나 임의의 비율로 다른 입체이성체와 혼합되어 있든 간에, 상기 화합물들의 모든 입체 이성체를 포함하며, 따라서, 예컨대, 이성체의 부분입체 이성체 화합물 뿐 만 아니라 거울상 이성체의 라세믹 혼합물도 포함한다.

본 발명의 바람직한 실시양태는 R<sub>1</sub>이 상기 정의한 바와 같은 한개 또는 두개의 기인 화합물이다. 보다 바람직한 실시양태는 R<sub>1</sub>이 두개의 정의된 기인 화합물이다.

바람직하게 두 비대칭 탄소원자는 R 절대 입체화학적 배열을 갖는다.

어떠한 화합물의 절대 배열도 통상적인 X-선 결정학에 의해 결정될 수 있다.

바람직한 화합물은 (R\*,R\*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 디에틸에스테르; (R\*,R\*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 디에틸에스테르; (R\*,R\*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 디이소프로필 에스테르; (R\*,R\*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나트륨염; (R\*,R\*)-(+/-)-((5-(2-(5-(3-클로로페닐)-2-옥소-3-옥사졸리디닐)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디일)-비스-(메틸렌옥시)비스 아세트산, 디메틸 에스테르; (R\*,R\*)-(+/-)-3-(2-(2,2-비스(2-히드록시에톡시)메틸)-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-메틸에틸)5-(3-클로로페닐)-2-옥사졸리디닌; (R\*,R\*)-(+/-)-((5-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디일)비스(메틸렌옥시))비스 아세트산, 디메틸 에스테르; (R\*,R\*)-(+/-) 알파-((2-(2,2-비스(2-히드록시에톡시)메틸)-1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-메틸에틸)아미노)메틸)-3-클로로벤젠메탄올; 및 광학적으로 활성인 이들의 유도체이다.

또한 본 발명에 따라, 본 발명의 화합물의 항비만증 효과적인 양 또는 항-과혈당증 효과적인 양을 인간 또는 다른 포유동물에게 투여하는 것으로 구성된, 인간 또는 다른 포유동물에 있어서 당뇨병 및/또는 과혈당증 및/또는 비만증을 치료하는 방법이 제공된다.

게다가, 본 발명에 따라 제약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 본 발명의 효과적인 양의 화합물로 구성된 물질의 제약학적 조성물; 및 효과적인 양의 화합물을 식용 포유동물에 투여하는 것으로 구성된, 식용 포유동물에 있어서 저지방 식용육의 함량을 증가시키기 위한 방법이 제공된다.

또한 본 발명에 따라, 본 발명의 화합물을 생성하기 위한 방법 및 본 발명의 광학 이성체 및 이들의 염 및 에스테르의 분해 방법이 제공된다.

질병 당뇨병은, 적절한 혈당 수준을 유지하는데 실패를 초래하는, 글루코오스의 생산 및 이용에 있어서의 대사 결함을 특징으로 한다. 이들 결함의 결과는 상승된 혈액 글루코오스 또는 과혈당증이다. 당뇨병의 치료에 대한 연구는 공복시 및 식후 혈액 글루코오스 수준을 정상화하려는 시도에 집중되어 왔다. 치료는 외인성 인슐린의 비경구적 투여, 약품의 경구 투여 및 식이요법을 포함해왔다.

당뇨병의 두가지 주된 형태가 이제 인식되었다. 당뇨병 유형 I 또는 인슐린-의존 당뇨병은, 글루코오스 이용을 조절하는 호르몬인, 인슐린의 완전 결핍의 결과이다. 당뇨병 유형 II, 또는 인슐린-무관 당뇨병은, 종종 정상이거나 상승된 인슐린 수준에 직면했을 때 발생하고, 조직들이 인슐린에 적절히 응답하지 못한 결과인 듯하다. 대부분의 당뇨병 유형 II 는 또한 비만성이다.

본 발명의 화합물들은 하기 절차에 따라 저혈당 및 항-비만증 활성에 대해 시험되었다.

비만 생쥐(C57 Bl / 6J (ob/ob)) 및/또는 당뇨병 생쥐(C57 Bl / KsJ (db/db))를 마인주 바 하버시의, 잭슨 실험실로부터 얻었다. 비만 쥐(fa/fa)를 메사추세츠주 윌밍턴시의 차알스 리버 실험실로부터 얻었다. 시험하기 시작할 때 비만 생쥐는 8주된 것이었고 당뇨병 생쥐는 9주된 것이었다. 비만 쥐는 시작할 때 12-14주 된 것이었다.

시험 화합물을 메탄올에 용해시키고, 음식물 주성분 중량에 대한 화합물의 중량으로 퓨리나 잠식성 음식물 분말제와 혼합시켜서 완전히 건조시킨다.

6마리의 대조용 생쥐 또는 쥐들 그룹은 비히클(메탄올)로 처리된 음식물을 제공받았다.

6마리의 시험 생쥐 그룹은 7주 이하의 기간 동안 무제한으로 공급받고, 음식물 소비는 신선한 음식을 첨가하기 전후에 음식물 상자 중량을 달아봄으로써 매일 측정된다. 따라서, 시험 화합물을 0.02%의 식이 농도로 공급받은 40g의 생쥐가, 매일 4g의 음식물을 먹는다면 20mg/kg/일의 투여량을 제공받을 것이다.

6마리의 시험 쥐 그룹은 1개월 동안 매일 25g의 음식물을 공급받았다. 첫째날 또는 둘째날을 제외하고, 그들은 매일 그들의 음식물 모두를 소비했다. 이들 동물이 무제한으로 공급받을 경우, 그들은 매일 26g의 음식물을 소비하며, 화합물은 음식물 소비에 아무런 효과도 미치지 못한다.

생쥐 또는 쥐는 첫번째 치료 전에, 그리고 각각의 지시된 치료기간 말기에 한번 중량을 달아보았다.

혈액 샘플을, 첫번째 치료 전에, 그리고 각각의 지시된 치료 말기에 한번, 헤파린화된 모세관을 사용하는 후부-안와 천자에 의해 수집했다.

혈장을 벡크먼 마이크로퓨즈(Beckman microfuge)에서 5분 동안 원심분리함으로써 분리했다. 혈장 글루코오스 농도는, 글루코오스 산화효소 방법을 사용하는 벡크먼 글루코오스 분석기로 측정하였다.

본 발명의 대표적인 화합물 및 선행 기술의 비교 화합물에 있어서 이들 시험들의 결과들이 표 1-3에 나타난다.

[표 1]

화합물	성취 또는 의의 유형	부양량 (중량%)	mg/100ml 단위의 혈장 글루코오스 수준			
			0	1	5	2
(R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 엑스 메트 하이드로프로마이드	ob/ob	0 (대조용)	233	281	275	
		0.0005	270	164	179	
		0.002	276	150	156	
		0.005	237	143	157	
			0	1	5	2
db/db	0 (대조용)	0.0005	443	496	547	566
		0.002	452	162	164	170
		0.005	452	151	150	161
		0.005	447	148	138	160
			0	1	5	2
(R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나프롤 염	ob/ob	0 (대조용)	222	277	245	
		0.0005	218	197	240	
		0.002	220	162	197	
		0.005	220	145	165	
			0	1	5	2
db/db	0 (대조용)	0.002	445	496	547	566
		0.002	453	216	190	250
		0.005	452	155	145	165
			0	1	5	2
		(R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 엑스 메트 하이드로프로마이드	ob/ob	0 (대조용)	227	284
0.005	218			162	174	
0.02	219			135	153	
	0			5	10	
db/db	0 (대조용)			0.005	445	496
		0.002	453	216	190	250
		0.005	452	155	145	165
			0	5	10	

[표 2]

화합물	성취 또는 의의 유형	부양량 (중량%)	8 단위의 중량 변화				평균 8 메일 음식물 소비량 (g/동물)	
			1	2	3	4		
(R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 엑스 메트 하이드로프로마이드	ob/ob	0 (대조용)	1.4	3.7	5.4	7.2	4.5	
		0.0005	-0.5	2.2	3.2	5.2	5.6	
		0.002	-0.3	1.1	1.6	3.2	5.6	
		0.005	-1.1	-0.7	-0.12	1.67	5.8	
			1	2	3	4	25	
fa/fa	0 (대조용)	0.0006	18	39	57	72	25	
		0.0006	14	20	27	26	25	
		0.002	1	2	3	4	25	
		0.006	10	4	-15	-8	25	
			1	2	3	4	25	
(R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나프롤 염	ob/ob	0 (대조용)	3.1	5.6	7.0	9.3	4.5	
		0.002	1.6	4.1	4.7	7.3	5.2	
		0.005	0.2	1.6	2.4	4.7	5.9	
			1	2	3	4	25	
		db/db	0 (대조용)	0.005	444	496	547	566
0.005	440			138	138	138	138	
	0			1	2	3	4	
(R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-5-일-1-메틸 에틸)아미노)-3-플로로 벤젠 메탄올	ob/ob			0 (대조용)	217	217		
				0.002	226	234		
		0.005	227	175				
		0.02	227	149				
			0	1	2	3		
(R*, S*)-(+/-)-5(2)-(2-(1,3-벤조 디옥솔-5-일)-메틸 에틸)아미노)-3-플로로 벤젠 메탄올	ob/ob	0 (대조용)	217	217				
		0.002	228	204				
		0.005	226	176				
		0.02	229	128				
			0	1	2	3		

[표 3]

화합물	성취 또는 의의 유형	부양량 (중량%)	mg/100ml 단위의 혈장 글루코오스 수준				
			0	1	2		
R*, R*)-(+/-)-5(2)-(2-(1,3-플로로-페닐))-2-피드록시메틸)아미노-프로필)-1,3-벤조 디옥솔-5-일)아미노)-3-플로로 벤젠 메탄올	b/ob	0 (대조용)	233	183	252		
		0.0005	232	140	176		
		0.0001	231	143	179		
		0.005	231	137	138		
			0	1	2		
db/db	0 (대조용)	0.005	444	349	604		
		0.005	440	138	138		
			0	1	2		
		(R*, S*)-(+/-)-5(2)-(2-(1,3-벤조 디옥솔-5-일)-메틸 에틸)아미노)-3-플로로 벤젠 메탄올	ob/ob	0 (대조용)	217	217	
				0.002	226	234	
0.005	227			175			
0.02	227			149			
	0			1	2		
(R*, S*)-(+/-)-5(2)-(2-(1,3-벤조 디옥솔-5-일)-메틸 에틸)아미노)-3-플로로 벤젠 메탄올	ob/ob	0 (대조용)	217	217			
		0.002	228	204			
		0.005	226	176			
		0.02	229	128			
			0	1	2		

\*\* 실험 기술 화합물



상기 표 1은, 본 발명의 화합물들 및 그들의 제약학적으로 활성인 염들이 당뇨병 유형 II의 동물 모형인 과혈당증 생쥐의 유전계에 경구로 투여할 경우 혈액 글루코오스 수준을 효과적으로 저하시킨다는 것을 논증한다. 표 2에서, 본 발명의 화합물들이 또한 비만증의 동물 모형인 생쥐 및 쥐의 유전계에 투여되는 경우 중량 중량을 감소시키는 것을 알 수 있다. 그들이 작용하는 정확한 메카니즘은 알려져 있지 않고 본 발명은 임의의 특별한 작용 메타니즘에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

효과적인 저혈당성 및 중량 감량제로서, 이들 화합물은 당뇨병 유형 II에 있어서의 과혈당증 및 비만증 치료에 유용하다.

$\beta$ -아드레날린성 수용기는  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  및  $\beta_3$ -아형으로 분할될 수 있다.  $\beta$ -수용기의 활성화는 심박도수의 증가를 불러일으키는 반면  $\beta_1$ -수용기의 활성화는 근육내 글리코겐 분해를 자극하고 이로 인해 글리코겐 합성을 방지한다.  $\beta_2$ -수용기의 활성화는 지방 분해(지방 조직 트리글리세라이드의 글리세롤 및 유리 지방산으로의 분해)를 자극하고, 이로 인해 지방 질량의 감량을 촉진한다.  $\beta_3$ -수용기를 자극하는 화합물은 항-비만증 활성을 가질 것이다. 게다가, 그들은 저혈당 또는 항-비만성 활성을 갖지만, 이 효과의 메카니즘은 알려지지 않았다.  $\beta_1$ -수용기를 선택적으로 자극하는, 즉  $\beta_1$  또는  $\beta_2$  활성을 약간 갖거나 거의 갖지 않는 화합물은, 증가된 심박도수( $\beta_1$ -효과)또는 근경축( $\beta_2$ -효과)의 바람직하지 못한 효과들 없이, 원하는 항-당뇨병 및/또는 항-비만증 활성을 가질 것이다.

화합물의 선택성은 하기 절차를 사용하여 측정되었다. 심박도수( $\beta$ -효과)에 미치는 효과는 단리된 우심실을 사용하여 측정되었다. 기니아 픽 심장을, 하기 조성(mM):NaCl, 112.9;KCl, 4.7;KHPO 1.2;MgSO 7H<sub>0</sub>, 1.2;NaHCO 25.0;CaCl<sub>2</sub>, 2.4 및 글루코오스, 11.5의 통기한 크랩스 헨셀레 탄산수소염 완충액(KHB)을 함유하는 페트리 접시에 놓았다. 완충용액을 95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub> 로 연속적으로 통기시켰다. 우심실을 해부하여 조직홀더 및 전국 조립체(MRA 코오포레이션)쪽의 한 끝에 고정시키고 강제-변위 변환기(Gould-Statham, Burco)쪽의 다른 끝에 묶었다. 조직을, 0.5g 장력으로 예비하중된 50ml 용량 유리 챔버(MRA 코오포레이션)에 32°C로 유지시켰다. 심박도수를 그래스 폴리그래프(Grass polygraph)에 의해 모니터했다. 두시간 동안 평형시킨 후에, 심실을 1 × 10M 이소프로테레놀에 5분동안 노출시켰다. 심박도수 증가를 계산하여 그 조직에 대한 최대 응답으로 간주했다. 그리고 나서 조직을 세척하고 90분 동안 평형시킨다. 누적 농도-응답 곡선을 각 화합물 또는 비히클에 대해 결정했다. 모든 응답들을 노출 후 5분 지나서 측정했다. 각 화합물의 응답은 이소프로테레놀에 대한 응답 %로 표현된다. 물농도 EC 값은 심박도수에 있어서 자신의 최대 증가의 50%를 제공하는 화합물 농도이다.

화합물들의  $\beta$ -효과는, 단리된 근육 내 C-글루코오스를 글리코겐으로 인슐린-매개 흡입시키는 것을 억제하는 그들의 능력으로 측정된다. 생쥐로 부터의 가자미근을 해부하고, 각각의 끝에 묶고, 장력을 유지하기 위해 경자에 놓아두었다. 경자된 근육을, 1.5% 소의 혈청 알부민, 0.3mU/ml 인슐린, 5mM(UC) 글루코오스 및 화합물 또는 비히클의 적절한 첨가량을 갖는 2ml의 KHB를 함유하는 작은 병에 첨가했다. 작은 병을 95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub> 로 가스를 채워서, 마개를 막고, 조직을, 회전하는 수욕내에서 37°C로 1시간 동안 항온 처리했다. 그리고 나서 근육을 제거하고, 얼음 처럼 차가운 식염수로 헹구고, 압지로 빨아들이고 중량을 잰다. 그후에 그것을, 5mg/ml의 글리코겐을 함유하는 1ml의 30% KOH에 첨가하고, 10분 동안 끓이고, 0.4ml의 2% NaSO<sub>4</sub> 및 3.2ml의 100% 에탄올을 첨가했다. 4°C에서 밤새 정치시킨 후, 글리코겐을 원심분리하여 펠릿화하고, 66% 에탄올로 한번 세척하고, 재펠릿화했다. 펠릿을 1ml의 물에 용해시키고, 존재하는 방사능을 액체 섬취에 의해 측정했다. 각 화합물에 의해 글리코겐으로 흡입된 방사능 감소는, 1 × 10M 이소프로테레놀의 존재하에서 얻어진 감소%로 표현된다. 물농도 EC 값은, C-글루코오스를 글리코겐으로 인슐린-매개 흡입시킴에 있어서 자신의 최대 감소 %의 50%를 제공하는 화합물 농도이다.

화합물의  $\beta$ -효과는, 그들의 아디포사이트 지방 분해를 자극하는 능력에 의해 측정된다. 쥐 부고환 지방 패드를 절제하여 0.9% 식염수에 담갔다. 4g의 조직을, 75mg의 조 세균성 교원효소(워딩턴)를 첨가했던 3% 지방산 - 없는 소 혈청 알부민을 함유하는 통기한 크랩스-헨셀레 탄산수소염(KHB) 완충 용액 20ml가 담긴 플라스크에 옮겼다. 조직을 약하게 흔들면서 37°C에서 약 45분 동안 항온처리했다. 그리고 나서 세포들을 두부피의 KHB 완충용액으로 세번 세척하고, 두층의 가아제를 통해 여과하고, KHB 완충용액으로 최종 부피가 80ml되도록 했다. 세포 현탁액의 1ml 부분표본을, 비히클 또는 화합물의 적절 첨가량을 함유하는 플라스틱 시험관에 첨가했다. 세포를 1분동안 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 로 가스를 채워서, 마개를 덮고, 계속 섞어주면서 총 30분동안 37°C에서 항온처리했다. 반응을, 0.1ml의 30% 과염소산 및 0.1ml의 클로로포름을 첨가함으로써 중단했다. 원심분리후, 0.5ml의 상등액을 다른 시험관에 옮겨서 3M KCO<sub>3</sub>-0.5M 트리에탄올아민 0.04ml로 중화시켰다. 내원 트리글리세라이드의 가수분해로부터 생긴 글리세롤의 양을, 결합된-효소 분광측광법 분석으로 측정했다. 0.1ml의 중화된 추출물을, 0.84M 글리세린, 0.42M 히드라진 설페이트, 4.2mM EDTA, 0.9mM  $\beta$ -NAD, 9.9mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM ATP, 17U의 글리세로포스페이트 탈수소효소, 및 4.3U의 글리세로키나아제로 구성된 분석 혼합물 0.91ml를 함유하는 시험관에 첨가했다. 시험관을 계속 흔들며 주면서 37°C에서 40분동안 항온처리했다. 글리세롤의 양에 비례하는, 생성된 NADH 양을, 340nm에서 흡광도 증가로부터 측정했다. 이 값을, 동일한 분석 혼합물은 가졌지만 글리세로키나아제는 없이 중화된 추출물의 다른 부분표본을 항온처리함으로써 글리세롤 부재하에 생겨난 NADH의 양에 대해 교정했다. 물농도 EC 값은, 화합물 자체의 지방분해 최대 속도의 50%를 제공하는 화합물의 물농도이다.

제1도는, 본 발명의 화합물 CL(R, R)-(+/)-5-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 에스테르 하이드로브로마이드의 선택성을 상응하는 선행 기술 화합물, BRL (R, R)-(+/)-4-(2-((2-(4-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)페녹시)-아세트산 메틸 에스테르(비참)의 선택성과 비교하여 보여준다.

결과는, 선행 기술 화합물 BRL이 약간 더 큰  $\beta$  효력을 갖지만, 그것은 또한 CL이 가진 것 보다 더 많은 바람직하지 못한  $\beta$  및  $\beta_2$  활성을 갖는다는 것을 지적한다. 제2도는, 본 발명의 화합물 CL(R, R)-(+/)-5(2-((2-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카르복실산, 아나트론

염의 선택성을 상응하는 선행 기술 화합물 BRL(R, R)-(+/-)- $\alpha$ -(((2-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-메틸에틸)아미노)메틸)-3-클로로벤젠메탄올(비이참)의 선택성과 비교하여 보여준다.

결과는, CL 가 BRL가 가진 것보다 약간 더 큰  $\beta$  효력을 갖는다는 것을 지적한다. CL는 아무런 측정가능한  $\beta$  효력도 갖지 못한 반면에, BRL는 상당한  $\beta$  활성을 갖는다. CL는  $1 \times 10M$ 에서 단지 최소한의  $\beta$  활성을 나타낸 반면에 BRL는  $1 \times 10M$ 에서 측정가능한 활성을 갖는 완전한 동근(動筋)이었다. 따라서, 선행 기술 화합물들 모두는, 상응하는 본 발명의 화합물들이 가진것보다 더 많은 바람직하지 못한 활성을 갖는다. 이들 결과는 이후에 표 4에 요약된다.

표 4는 또한 염(CL) 및 메틸 에스테르(CL)모두의 분해된 형태들(RR 및 SS)의 상대적인  $\beta$  효력을 요약한다. 이 데이터로부터, 각각의 경우에 있어서 활성의 다수가 RR 이성체로 존재한다는 것을 알 수 있다. 이 나트륨염의 경우에서, RR 거울상 이성체가 SS 거울상 이성체보다 47배 더 효능이 있다. 메틸 에스테르의 경우에는, RR 이성체는 36배 더 효능이 있다.

[표 4]

$\beta_3$  - 선택성 비교

화합물	저범분해 ( $\beta_3$ ) ( $EC_{50}$ , M)	R.A. 속도 ( $\beta_1$ ) ( $EC_{50}$ , M)	글리코겐 합성 ( $\beta_2$ ) ( $EC_{50}$ , M)
염들:			
CL <sub>2</sub>	$6 \times 10^{-9}$	$>10^{-3}$	$>1 \times 10^{-4}$
CL <sub>3</sub>	$3 \times 10^{-9}$	-	-
CL <sub>4</sub>	$1.4 \times 10^{-7}$	-	-
BRL <sub>2</sub> **	$9 \times 10^{-9}$	$5.6 \times 10^{-6}$	$8 \times 10^{-7}$
이소프로테레놀			
CL <sub>1</sub>	$3 \times 10^{-8}$	$1.4 \times 10^{-8}$	$8 \times 10^{-7}$
CL <sub>5</sub>	$8 \times 10^{-9}$	-	-
CL <sub>6</sub>	$2.9 \times 10^{-7}$	-	-
BRL <sub>1</sub> **	$1.3 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-7}$	$1.2 \times 10^{-7}$
이소프로테레놀	$1.2 \times 10^{-8}$	$1.5 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-9}$

[표 4a]

$$\beta_3 - \text{선택성} ((EC_{50} - \beta_1 \text{ 또는 } \beta_2) / (EC_{50} - \beta_3))$$

지방분해에 대한 선택성: 상대적인 선택성.  
(CL/BRL)

	<u>심심</u>	<u>글리코겐 합성</u>	<u>심심</u>	<u>글리코겐 합성</u>
연동 :				
CL <sub>2</sub>	> 167,000	> 16,700	> 268	> 198
BRL <sub>2</sub> **	622	89		
에스 테스트 :				
CL <sub>1</sub>	47	27	3.1	3.0
BRL <sub>1</sub> **	15	9		
이소프로테레놀	0.1	0.7		

CL<sub>1</sub> = (R\*, R\*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 에스테르 하이드로브로마이드

CL<sub>2</sub> = (R\*, R\*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나트륨 염

BRL<sub>1</sub> = (R\*, R\*)-(+/-)-4-(2-((2-(4-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)페녹시)아세트산, 베릴 에스테르

BRL<sub>2</sub> = (R\*, R\*)-(+/-)-4-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)페녹시)아세트산, 이나트륨 염

예 = 비교 실시예

CL<sub>3</sub> = (R, R)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나트륨 염

CL<sub>4</sub> = (S, S)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 이나트륨 염

CL<sub>5</sub> = (R, R)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 에스테르 하이드로브로마이드.

CL<sub>6</sub> = (S, S)-(+/-)-5-(2-((2-(3-클로로 페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-1,3-벤조 디옥솔-2,2-디카르복실산, 디메틸 에스테르 하이드로브로마이드.

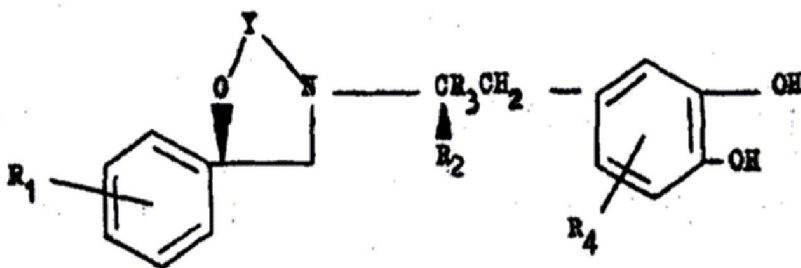
결과는, 본 발명의 화합물들 CL<sub>2</sub> 및 CL<sub>1</sub>이, 각각의 선행기술 화합물들 BRL<sub>2</sub> 및 BRL<sub>1</sub> 보다 지방분해에 대해 200배 및 3배 더 선택성이 있다는 것을 지적한다.

상기된 본 발명의 화합물의 능력외에도, 본 발명의 화합물중 몇몇은, 본 발명의 다른 화합물의 제조에 유용하다.

본 발명의 화합물들은 일반적으로 하기(a)-(c)로 구성되는 방법에 따라 제조될 수 있다:

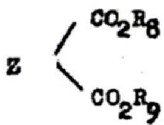
(a) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 일반식(XIV)에 관련되어 상기-정의된 바와 같은 하기 일반식의 화합물 :

화학식 15



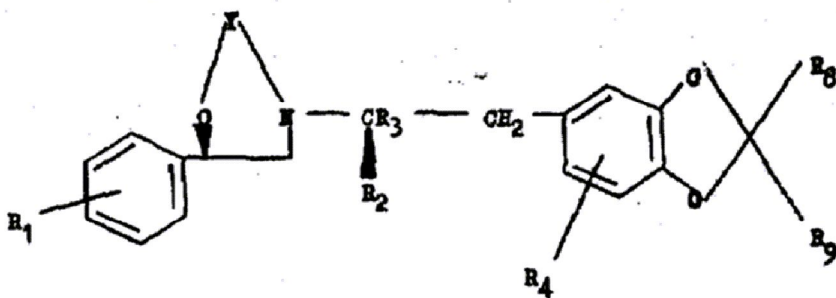
을, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub> 가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며, Z는 디할로메틸렌, 카르보닐 또는 티오카르보닐인 하기 일반식의 케탈화제(Ketalizing reagent)

**화학식 16**



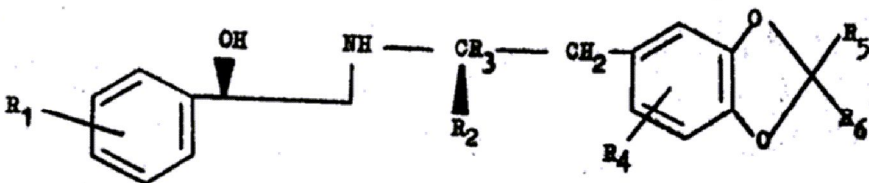
와 반응시켜서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>가 상기 정의된 바와 같은 하기 일반식의 화합물 :

**화학식 17**



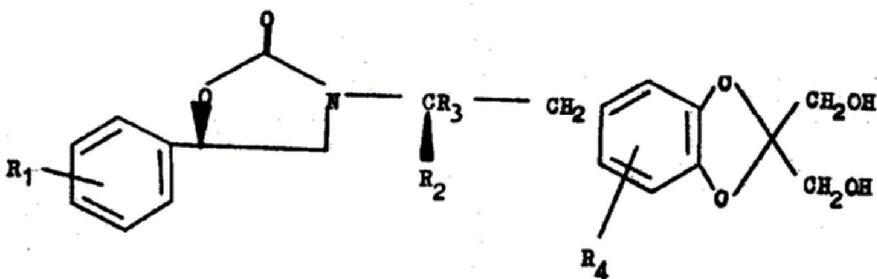
을 생성시키고, (b) (i) 단계(a)의 생성물을, 염기 및 연이어 산 및 알콜과 반응시켜서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 상기 정의된 바와 같고 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 알콕시카르보닐인 하기 일반식의 화합물 :

**화학식 18**



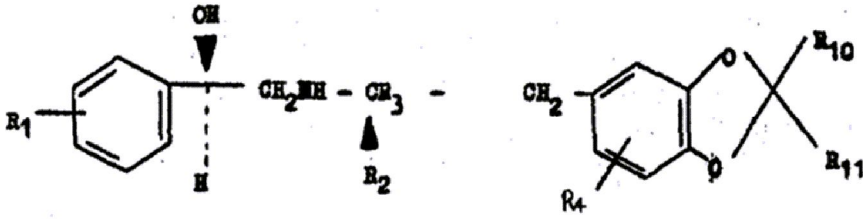
을 생성시키고, 임의로 (b) (ii) 단계(b)(i)의 생성물을, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 으로 나타난 기들을, 카르복시, 히드록시메틸, R<sub>7</sub>이 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOR<sub>7</sub> 및 CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub> 으로 전환시키는 시약 또는 시약들과 반응시키거나 ; (c) (i) 단계(a)의 생성물을, 카르보닐 환원제와 반응시켜서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 상기 정의된 바와 같은 하기 일반식의 화합물 :

**화학식 19**



을 형성하고 ; (c) (ii) (c)(i)의 생성물을, CH<sub>2</sub>OH 기를 R<sub>7</sub>이 상기 정의된 바와 같은 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOR<sub>7</sub> 기또는 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub> 기로 전환시키는 시약 또는 시약들과 반응시키거나 ; (c) (iii) 단계 (c)(ii)의 생성물을 염기와 반응시켜서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub> 이, R<sub>7</sub> 이 상기 정의된 바와 같은 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOR<sub>7</sub> 기, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub> 기로부터 선택되는 하기 일반식의 화합물 :

**화학식 20**



을 생성시킨다.

임의의 통상적인 케탈화제, 염기, 산 알콜, 정의된 기들로 전환시키기 위한 시약들 및 당업자들에게 공지된 카르보닐 환원제가 사용될 수 있고 본 발명에 의해 숙고된다.

본 발명의 바람직한 실시양태에 있어서, 하기 반응 도식이 사용될 수 있다.

반응식 1

