



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0027250
(43) 공개일자 2014년03월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 407/10 (2006.01) A61K 31/357 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7029813
- (22) 출원일자(국제) 2012년04월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년11월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/051799
- (87) 국제공개번호 WO 2012/140597
국제공개일자 2012년10월18일
- (30) 우선권주장
61/475,476 2011년04월14일 미국(US)

- (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35
- (72) 발명자
베버니츠, 그레고리 레이몬드
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 인크.
- (74) 대리인
위혜숙, 양영준

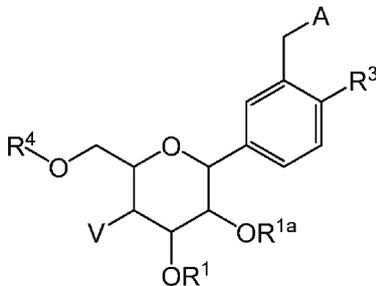
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 당뇨병의 치료를 위한 글리코시드 유도체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 본 발명의 화합물을 제조하는 방법 및 그의 치료 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 약리학적 활성제의 조합물, 및 제약 조성물을 제공한다.

<화학식 I>

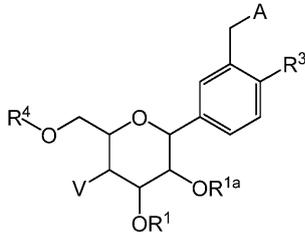


특허청구의 범위

청구항 1

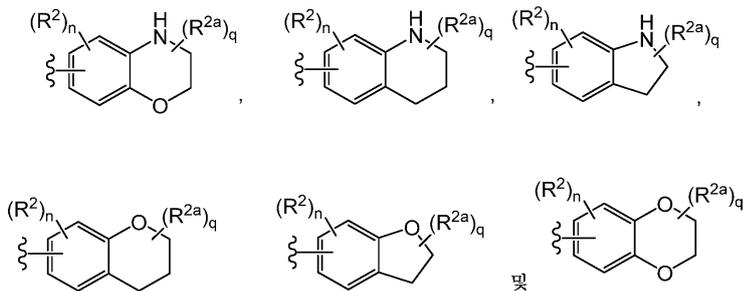
하기 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

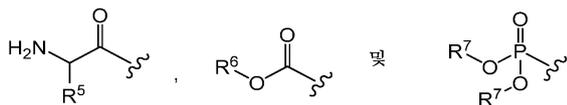
V는 수소, 할로 또는 -OR^{1b}이고;

R¹, R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, -C(O)C₆₋₁₀아릴 및 -C(O)C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R² 및 R^{2a}는 각 경우에 독립적으로 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, C₁₋₆알콕시 또는 할로C₁₋₃알콕시이고;

R⁴는



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 아미노산 측쇄이고;

R⁶은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀카르보시클릴, C₃₋₁₀카르보시클릴-C₁₋₄알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C₁₋₄알킬이고;

R⁷은 각 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀카르보시클릴, C₃₋₁₀카르보시클릴-C₁₋₄알킬, 3- 내지 10-원 헤테

로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C₁₋₄알킬이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

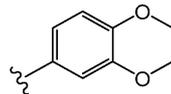
청구항 2

제1항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, q가 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4



제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, V가 -OR^{1b}인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹, R^{1a} 및 R^{1b}가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

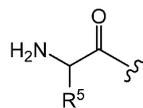
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 에틸 또는 시클로프로필인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10



제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R⁵가 글리신, 알라닌, 시스테인, 아스파라긴, 글루타민, 글루탐산, 아르기닌, 아스파르트산, 히스티딘, 리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 자연 발생 아미노산 측쇄인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

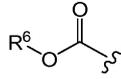
청구항 12

제11항에 있어서, R⁵가 발린의 측쇄인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제10항에 있어서, R⁵가 3,5-디브로모티로신, 3,5-디아이오도티로신, 같은자리-디메틸글리신, 히드록시리신, α-아미노부티르산, 히드록시프롤린, 란티오닌, 티록신, 오르니틴 및 시트룰린의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 비-표준 아미노산 측쇄인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14



제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

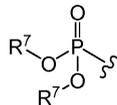
청구항 15

제14항에 있어서, R⁶이 C₁₋₆알킬, C₃₋₈카르보시클릴-C₁₋₄알킬 또는 페닐-C₁₋₄알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R⁶이 메틸, 에틸, 이소부틸, tert-부틸, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸 또는 1-페닐-에탄-1-일인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17



제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, R⁷이 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제18항에 있어서, 각각의 R⁷이 에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제18항에 있어서, 각각의 R⁷이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항에 있어서,

(R)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 메틸 에스테르;

탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르;

탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르;

탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르;

탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르;

탄산 tert-부틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

탄산 비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (S)-1-페닐-에틸 에스테르;

인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르;

인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르;

인산 모노-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸) 에스테르

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 치료 활성 공동-작용제를 포함하는 조합물.

청구항 24

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 나트륨 D-글루코스 공동-수송체 활성을 억제하는 방법.

청구항 25

당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 26

나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 질환 또는 상태가 대사 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 비만 또는 렙틴 관련 질환인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 질환 또는 상태가 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병을 치료하는데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 대상체에서의 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제31항에 있어서, 질환 또는 상태가 대사 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 비만 또는 렙틴 관련 질환인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, 질환 또는 상태가 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 34

당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 35

나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 36

제35항에 있어서, 질환 또는 상태가 대사 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 비만 또는 렙틴 관련 질환인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 37

제36항에 있어서, 질환 또는 상태가 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 38

치료 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 또 다른 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

- i) 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염,
- ii) a) 항당뇨병제,
- b) 혈중지질저하제,

- c) 항비만제,
- d) 항고혈압제,
- e) 피옥시슘 증식자-활성화제 수용체의 효능제

로부터 선택된 하나 이상의 화합물
을 포함하는 제약 조합물.

명세서

배경기술

- [0001] 당뇨병은 단일 질환 또는 상태와는 구분되는, 재발성 또는 지속성 고혈당증 (높은 혈액 글루코스) 및 다른 징후를 특징으로 하는 대사 장애이다. 글루코스 수준 이상은 심혈관 질환, 만성 신부전, 망막 손상, (여러 종류의) 신경 손상, 미세혈관 손상 및 비만을 비롯한 심각한 장기간의 합병증을 야기할 수 있다.
- [0002] 제1형 당뇨병 (인슐린 의존성 당뇨병 (IDDM)으로서도 공지됨)은 인슐린 결핍으로 이어지는, 췌장의 랑게르한스 섬의 인슐린-생산 β -세포의 손실을 특징으로 한다. 제2형 당뇨병 (이전에, 성인-발병 당뇨병, 성숙기-발병 당뇨병 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (NIDDM)으로서도 공지됨)은 간 글루코스 방출의 증가, 인슐린 분비의 결함, 및 인슐린 저항성 또는 인슐린 감수성의 감소 (인슐린에 대한 조직 반응성의 결함)의 조합으로 인한 것이다.
- [0003] 만성 고혈당증은 또한 β -세포로부터의 인슐린 분비의 감소, 인슐린 감수성의 감소를 특징으로 하는 글루코스 독성의 개시 또는 진행으로 이어질 수 있고; 결과적으로, 당뇨병은 자기-악화된 다 (문헌 [Diabetes Care, 1990, 13, 610]).
- [0004] 혈액 글루코스 수준의 만성 상승은 또한 혈관 손상으로 이어진다. 당뇨병에서, 생성된 문제점은 "미세혈관 질환" (소혈관 손상으로 인한 것임) 및 "대혈관 질환" (동맥 손상으로 인한 것임)으로 분류된다. 미세혈관 질환의 예는 당뇨병성 망막병증, 신경병증 및 신병증을 포함하는 한편, 대혈관 질환의 예는 관상 동맥 질환, 졸중, 말초 혈관 질환 및 당뇨병성 근괴사를 포함한다.
- [0005] 망막 뿐만 아니라 황반 부종 (황반 종창)에서 약화된 혈관의 성장을 특징으로 하는 당뇨병성 망막병증은 중증의 시각 상실 또는 실명을 야기할 수 있다. (미세혈관병증으로부터의) 망막 손상은 미국에서 비-고령 성인의 가장 일반적인 실명 원인이 된다. 당뇨병성 신경병증은 하지에서의 손상된 신경 기능을 특징으로 한다. 손상된 혈관과 합쳐지는 경우에, 당뇨병성 신경병증은 당뇨병성 발을 야기할 수 있다. 당뇨병성 신경병증의 다른 형태는 단일신경염 또는 자율 신경병증으로서 나타날 수 있다. 당뇨병성 신병증은 결국 투석이 필요한 만성 신부전으로 이어질 수 있는 신장에 대한 손상을 특징으로 한다. 당뇨병은 전세계에서 성인 신부전의 가장 일반적인 원인이다. 고혈당 식이 (즉, 식후 혈당을 높이는 음식으로 구성된 식이)는 비만 발생에 기여하는 원인 인자 중 하나인 것으로 알려져 있다.
- [0006] 제2형 당뇨병은 상승된 글루코스 수준에 대한 반응에서 인슐린 저항성 및/또는 부적절한 인슐린 분비를 특징으로 한다. 제2형 당뇨병을 위한 요법은 인슐린 감수성의 증가 (예컨대 TZD), 간 글루코스 활용 (예컨대 비구아니드), 인슐린 수준의 직접적 변경 (예컨대 인슐린, 인슐린 유사체 및 인슐린 분비촉진제), 인크레틴 호르몬 작용의 증가 (예컨대 엑세나티드 및 시타글립틴) 또는 식이로부터의 글루코스 흡수 억제 (예컨대 알파 글루코시다제 억제제)를 표적으로 한다 (문헌 [Nature 2001, 414, 821-827]).
- [0007] 글루코스는 세포 막을 가로질러 확산될 수 없으며, 수송 단백질을 필요로 한다. 글루코스의 상피 세포로의 수송은 Na^+/K^+ -ATPase에 의해 생성되는 나트륨-구배에 의해 가동되는 2차 활성 공동수송 시스템인 나트륨-D-글루코스 공동-수송체 (SGLT)에 의해 매개된다. 상피 세포 내에 축적된 글루코스는 추가로 GLUT 수송체를 통해 촉진된 확산에 의해 막을 가로질러 혈액 내로 수송된다 (문헌 [Kidney International 2007, 72, S27-S35]).
- [0008] SGLT는 나트륨/글루코스 공동-수송체 패밀리 SLCA5에 속한다. 2가지 상이한 SGLT 이소형인 SGLT1 및 SGLT2는 인간에서 신세관 글루코스 재흡수를 매개하는 것으로 확인되었다 (문헌 [Curr. Opinon in Investigational Drugs (2007): 8(4), 285-292 및 여기에 인용된 참고문헌]). 이들 둘 다는 이들의 상이한 기질 친화도를 특징으로 한다. 이들 둘 다는 이들의 아미노산 서열에서 59% 상동성을 나타내지만, 이들은 기능상으로 상이하다. SGLT1은 글루코스 뿐만 아니라 갈락토스를 수송하고 신장 및 장 둘 다에서 발견되는 반면, SGLT2는 전적으로 신장 근위 세관의 S1 및 S2 구역에서만 발견된다. 결과적으로, 사구체에서 여과된 글루코스는 S1 및 S2 세관 구

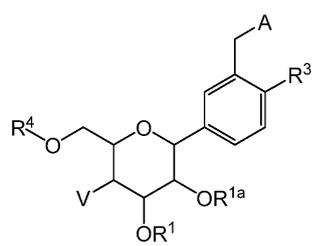
역에서 상피 세포 내층의 표면 상에 존재하는 저-친화도/고-수용력 시스템인 SGLT2에 의해 신장 근위 세관 상피 세포 내로 재흡수된다. 훨씬 더 적은 양의 글루코스가 근위 세관의 보다 원위 구역 상에 있는 고-친화도/저-수용력 시스템으로서의 SGLT1에 의해 회수된다. 건강한 인간에서, 신장 사구체에서 여과되는 혈장 글루코스 중 99% 초과가 재흡수되고, 결과적으로 총 여과 글루코스 중 1% 미만이 소변으로 배설된다. 총 신장 글루코스 흡수 중 90%가 SGLT2에 의해 촉진되고; 나머지 10%가 아마도 SGLT1에 의해 매개되는 것으로 추정된다 (문헌 [J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371]).

- [0009] SGLT2는 후보 나트륨 글루코스 공동-수송체로서 클로닝되었고, 그의 조직 분포, 기질 특이성 및 친화도는 신장 근위 세관에서 저-친화도 나트륨 글루코스 공동-수송체의 그것과 매우 유사한 것으로 보고되어 있다. SGLT2 억제 작용 방식을 갖는 약물은 인슐린 분비를 보존하면서 혈액 글루코스 제어 모두에 대한 환자의 필요를 충족시키는, 당뇨병 및 그의 연관 질환을 위한 기존 의약 부류에 대한 신규하고 보완적인 접근법일 것이다. 또한, 과량의 글루코스 (그에 따른 과량의 열량)의 손실을 유도하는 SGLT2 억제제는 비만의 치료를 위한 추가의 잠재력을 가질 수 있다.
- [0010] 사실상 소분자 SGLT2 억제제가 발견되었고, 이러한 분자의 항당뇨병성 치료 잠재력은 문헌에 보고되어 있다 [T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800), 다과글리플로진 (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729)].
- [0011] 다양한 0-아릴 및 0-헤테로아릴 글리코시드는 특허 공개공보, 예컨대: WO 01/74834, WO 03/020737, US 04/0018998, WO 01/68660, WO 01/16147, WO 04/099230, WO 05/011592, US 06/0293252 및 WO 05/021566에서 SGLT-2 억제제로서 보고되어 있다.
- [0012] 다양한 글루코피라노실-치환된 방향족 및 헤테로방향족 화합물은 또한 특허 공개공보, 예컨대: WO 01/27128, WO 04/080990, US 06/0025349, WO 05/085265, WO 05/085237, WO 06/054629 및 WO 06/011502에서 SGLT-2 억제제로서 보고되어 있다.
- [0013] SGLT1은 장에서 우세하게 발견되고, D-글루코스 및 D-갈락토스 흡수에서 주요 역할을 한다. 따라서, SGLT1 억제제는 신장 뿐만 아니라 장 둘 다에서 작용하여 열량 섭취 및 고혈당증을 감소시키는 잠재력을 갖는다.
- [0014] WO2004/018491은 SGLT1 억제제인 피라졸 유도체를 개시한다.
- [0015] 일반적으로 당 모이어티가 피라노스의 C4, C5 또는 C6 위치에서 변형된 글루코피라노실-치환된 방향족 또는 헤테로방향족 화합물이 공개되어 있다 (US 06/0009400, US 06/0019948, US 06/0035841, US 06/0074031, US 08/0027014 및 WO 08/016132).
- [0016] 전구약물 전략 또는 방법을 이용하여, 약물의 특성을 현저히 개선하고 약물의 제약학적 및 약동학적 특성에서의 고유 결핍을 극복할 수 있다. 전구약물은, 환자에게 투여시, 신체 내에 모 분자를 재생하는 새로운 화학적 실재물이다. 전구약물은 모 약물의 재생을 위한 조건을 조정하는 것에서의 선택 및 모 약물의 물리적, 제약학적 또는 약동학적 특성을 조정하기 위한 선택을 제공할 수 있다. 그러나, 바람직한 특성을 갖는 전구약물의 확인은 종종 어렵다.

발명의 내용

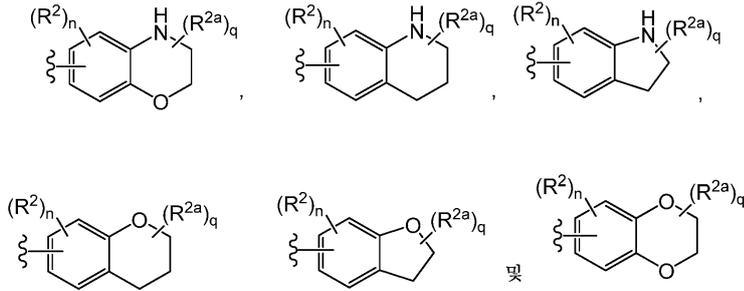
[0017] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0018] <화학식 I>



[0019]
[0020] 상기 식에서,

[0021] A는



[0022]

[0023] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

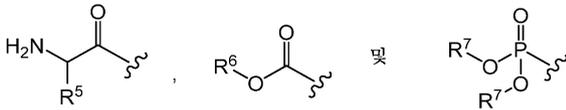
[0024] V는 수소, 할로 또는 -OR^{1b}이고;

[0025] R¹, R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, -C(O)C₆₋₁₀아릴 및 -C(O)C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] R² 및 R^{2a}는 각 경우에 독립적으로 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] R³은 할로, 히드록시, C₁₋₆알킬, 할로 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, C₁₋₆알콕시 또는 할로C₁₋₃알콕시이고;

[0028] R⁴는



[0029]

[0030] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] R⁵는 아미노산 측쇄이고;

[0032] R⁶은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬-C₁₋₄알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, (3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C₁₋₄알킬이고;

[0033] R⁷은 각 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀시클로알킬, C₃₋₁₀시클로알킬-C₁₋₄알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬, (3- 내지 10-원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C₁₋₄알킬이고;

[0034] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0035] q는 0, 1 또는 2이다.

[0036] 본 발명의 화합물은 나트륨 D-글루코스 공동-수송체 (SGLT)에 의해 매개된 질환 및 상태, 예를 들어 고혈당증, 당뇨병 등을 치료하는데 유용하다. 본 발명은 또한 이러한 질환 및 상태를 치료하는 방법 및 그의 치료를 위한 화합물 및 조성물 등을 제공한다.

[0037] 본 발명의 화합물은 생체내 대사되는 경우에 나트륨-D-글루코스 공동-수송체 (SGLT)의 억제에 유익한 질환 및/또는 의학적 상태, 예컨대 당뇨병 (제I형 및 제II형 포함), 고혈당증, 비만, 이상지혈증, 인슐린 저항성 및 다른 대사 증후군, 및/또는 당뇨병-관련 합병증, 예컨대 망막병증, 신병증, 신경병증, 허혈성 심장 질환, 동맥경화증, β-세포 기능장애의 예방, 관리, 치료, 진행 제어 또는 보조 치료에 유익하고 비만을 위한 치료제 및/또는 예방제로서 유익한, SGLT 억제 효과를 보여주는 진구약물이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 정의
- [0039] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 I의 화합물 (실시에 포함) 및 그의 염 (바람직하게는 제약상 허용되는 염), 뿐만 아니라 모든 입체이성질체 (부분입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 호변이성질체 및 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물 (예를 들어, 중수소 치환), 뿐만 아니라 본질적으로 형성된 모이어티 (예를 들어, 다형체, 용매화물 및/또는 수화물)를 지칭한다.
- [0040] 알킬, 알콕시, 아릴 등과 같은 기에 대한 탄소 원자의 필요수는 하기 정의에서 C₁₋₆, C₁₋₄ 등으로서 나타낸다. 예를 들어, C₁₋₆알콕시는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, C₁₋₁₀헤테로아릴은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0041] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 또는 n-데실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 기에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬, 또는 퍼할로알킬을 비롯한 폴리할로알킬일 수 있다. 모노할로알킬은 알킬 기 내에 1개의 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 전형적으로 폴리할로알킬은 최대 12개, 또는 10개, 또는 8개, 또는 6개, 또는 4개, 또는 3개, 또는 2개의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 비제한적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. 퍼할로알킬은 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 알킬을 지칭한다.
- [0043] "알킬렌"은, 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄를 지칭한다. 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등을 포함한다. 알킬렌은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 및 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 부분 및 라디칼 기에 대한 알킬렌의 부착 지점은쇄 내에 있는 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다.
- [0044] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도일 수 있다.
- [0045] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 알콕시 기는 약 1-6개, 보다 바람직하게는 약 1-4개의 탄소를 갖는다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 기에 의해 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알콕시를 지칭한다. 할로알콕시는 모노할로알콕시, 디할로알콕시, 또는 퍼할로알콕시를 비롯한 폴리할로알콕시일 수 있다. 모노할로알콕시는 알콕시 기 내에 1개의 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알콕시 및 폴리할로알콕시 기는 알콕시 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 전형적으로 폴리할로알콕시는 최대 12개, 또는 10개, 또는 8개, 또는 6개, 또는 4개, 또는 3개, 또는 2개의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 비제한적 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 트리클로로메톡시, 펜타플루오로에톡시, 헵타플루오로프로폭시, 디플루오로클로로메톡시, 디클로로플루오로메톡시, 디플루오로에톡시, 디플루오로프로폭시, 디클로로에톡시 및 디클로로프로폭시를 포함한다. 퍼할로알콕시는 모든 수소 원자를 할로 원자로 대체된 알콕시를 지칭한다.
- [0047] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6-10개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- [0048] 용어 "아릴"은 또한, 아릴 고리가 1개 이상의 비-방향족 카르보시클릴에 융합되며, 단, 고리계 내 적어도 1개의

고리가 방향족인 기를 지칭한다. 비제한적 예는 2,3-디히드로-1H-인덴-5-일 및 1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일을 포함한다.

[0049] 용어 "아릴알킬"은 분지형 또는 비분지형일 수 있는 알킬렌 기를 통해 또 다른 모이어티에 연결된 아릴 기를 지칭한다. 아릴알킬 기의 예는 벤질, 2-페닐-에틸, 2-(나프트-2-일)-부탄-1-일 등을 포함한다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릭"은 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 또는 고리계를 지칭하며, 예를 들어, 이것은 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15-원 트리시클릭 고리계이고, O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 헤테로시클릭은 융합된 또는 가교된 고리, 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예는 디히드로푸라닐, [1,3]디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 1,4-디티아닐, 피페라지닐, 1,3-디옥솔라닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피롤리디닐, 디히드로피라닐, 옥사티올라닐, 디티올라닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디티아닐, 옥사티아닐, 티오모르폴리닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제피닐, 옥사피닐, 옥사제피닐 및 디아제피닐을 포함한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "카르보시클릭"은 3-12개의 탄소 원자, 바람직하게는 3-9개 또는 3-7개의 탄소 원자의 포화 또는 부분 불포화 (그러나 방향족은 아님) 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥센일, 시클로헥실 또는 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 비시클릭 탄화수소 기는 보르닐, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸 또는 비시클로[2.2.2]옥틸을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소 기는 아다만틸을 포함한다. "시클로알킬"은 완전 포화된 카르보시클릭이다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 고리계 내에 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자 및 1개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 1-10개, 보다 바람직하게는 1-6개의 탄소 원자를 갖는 5-14원 모노시클릭- 또는 비시클릭- 또는 폴리시클릭-방향족 고리계를 지칭한다. 바람직하게는, 헤테로아릴은 5-10원 또는 5-7원 고리계이다. 모노시클릭 헤테로아릴 기의 예는 피리디닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다조일, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 및 테트라졸릴을 포함한다. 비시클릭 헤테로아릴 기의 예는 인돌릴, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈아미다졸릴 및 퀴놀리닐을 포함한다.

[0053] 용어 "헤테로아릴"은 또한, 방향족 고리가 1개 이상의 비-방향족 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭에 융합되며, 단, 고리계 내 적어도 1개의 고리가 방향족이고, 적어도 1개의 고리가 헤테로원자를 함유한 기, 예를 들어, 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일 및 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일을 지칭한다.

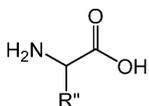
[0054] 헤테로아릴 기는 모노-, 비-, 트리- 또는 폴리시클릭, 바람직하게는 모노-, 비- 또는 트리시클릭, 보다 바람직하게는 모노- 또는 비시클릭일 수 있다.

[0055] 용어 "헤테로아릴알킬"은 분지형 또는 비분지형일 수 있는 알킬렌 기를 통해 또 다른 모이어티에 연결된 헤테로아릴 기를 지칭한다. 헤테로아릴알킬 기의 예는 2-(피리딘-3-일)-에틸, 3-(퀴놀린-7-일)-부탄-1-일 등을 포함한다.

[0056] "헤테로아릴" 및 "헤테로시클릭"은 또한 산화된 S 또는 N, 예컨대 술폰일, 술폰닐, 및 3급 고리 질소의 N-옥시드를 포함하는 것으로 의도된다.

[0057] 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 기들의 조합이 1개의 모이어티, 예를 들어 아릴알킬로서 본원에 언급된 경우에, 마지막에 언급된 기는 상기 모이어티가 분자의 나머지에 부착되는 원자를 함유한다.

[0058] 아미노산은 하기 구조 화학식을 갖는다.



[0059] 상기 식에서, R"는 아미노산 측쇄이다. 용어 "아미노산 측쇄"는 자연 발생 아미노산 뿐만 아니라 비-표준 아미노산

노산의 측쇄를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 글리신 (측쇄가 수소임), 알라닌, 시스테인, 아스파라긴, 글루타민, 글루탐산, 아르기닌, 아스파르트산, 히스티딘, 리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 비-표준 아미노산은 3,5-디브로모티로신, 3,5-디아이오도티로신, 같은자리-디메틸글리신, 히드록시리신, α -아미노부티르산, 히드록시프롤린, 란티오닌, 티록신, 오르니틴 및 시트룰린을 포함한다. 바람직한 아미노산 측쇄는 발린의 측쇄이다.

[0061] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어져 있으나 상호교환될 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 고려하며, 분자가 서로 포개어지지 않는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0062] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 기하이성질체, 광학이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 호변이성질체 형태, 예컨대 시스- 및 트랜스-형태, E- 및 Z-형태, R-, S- 및 메조-형태, 케토- 및 엔올-형태로 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 형태는 본 발명 내에 포함된다. 이성질체 형태는 이성질체적으로 순수한 또는 풍부한 형태 뿐만 아니라 이성질체의 혼합물 (예를 들어, 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물)일 수 있다.

[0063] 따라서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0064] · 화학식 I의 화합물의 입체이성질체 혼합물;

[0065] · 화학식 I의 화합물의 부분입체이성질체적으로 풍부한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 이성질체; 또는

[0066] · 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체적으로 풍부한 또는 거울상이성질체적으로 순수한 이성질체.

[0067] 적절한 경우에, 이성질체는 공지된 방법 (예를 들어, 크로마토그래피 기술 및 재결정화 기술)을 적용 또는 변형하여 그의 혼합물로부터 분리될 수 있다. 적절한 경우에, 이성질체는 공지된 방법 (예를 들어, 비대칭 합성)을 적용 또는 변형하여 제조될 수 있다.

[0068] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 그의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술, 예컨대 키랄 칼럼을 사용하는 HPLC를 이용하여 분할될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우에, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되도록 의도된다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 염을 지칭하며, 이는 전형적으로 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것은 아니다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0070] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산과 형성될 수 있고, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이다.

[0071] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0072] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만닐산, 메탄술포산, 에탄술포산, 톨루엔술포산, 술폰살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0073] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염, 및 주기율표의 칼럼 I 내지 XII로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터

유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

- [0074] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.
- [0075] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행 가능한 경우에 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0076] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 결정화에 사용된 용매를 포함할 수 있는 그의 수화물 또는 용매화물 형태로 획득될 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자와의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.
- [0077] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.
- [0078] 명백하게 하기 위해, 본 발명의 화합물은 화학식 I, 및 본원에 개시된 임의의 실시예 또는 실시양태에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 예를 들어, H (또는 수소)는 ^1H , $^2\text{H(D)}$ 및 $^3\text{H(T)}$ 를 비롯한 수소의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; C는 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 를 비롯한 탄소의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; O는 ^{16}O , ^{17}O 및 ^{18}O 를 비롯한 산소의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; N은 ^{13}N , ^{14}N 및 ^{15}N 을 비롯한 질소의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; P는 ^{31}P 및 ^{32}P 를 비롯한 인의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; S는 ^{32}S 및 ^{35}S 를 비롯한 황의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; F는 ^{19}F 및 ^{18}F 를 비롯한 플루오린의 임의의 동위원소 형태를 나타내고; Cl은 ^{35}Cl , ^{37}Cl 및 ^{36}Cl 을 비롯한 염소의 임의의 동위원소 형태를 나타내는 등이다. 바람직한 실시양태에서, 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물은 원자의 이성질체를 그의 자연 발생 존재량으로 포함한다. 그러나, 특정 경우에, 일반적으로 더 낮은 존재량으로 존재하는 특정한 동위원소로 1개 이상의 원자를 농축시키는 것이 바람직하다. 예를 들어, ^1H 는 일반적으로 99.98% 초과 존재량으로 존재하지만; 본 발명의 화합물은 H가 존재하는 경우에 하나 이상의 위치에서 ^2H 또는 ^3H 로 농축될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 특정한 실시양태에서, 예를 들어 수소가 중수소 동위원소로 농축되는 경우에, 기호 "D"를 사용하여 중수소로의 농축을 나타낼 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 방사성 동위원소, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 로 농축되는 경우에, 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 마찬가지로, 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 농축은 기질 수용체 점유율을 시험하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 본 발명이 SGLT를 억제하는 이러한 모든 동위원소 형태를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0079] 화학식 I의 동위원소-농축 화합물은 일반적으로 이전에 사용된 비-농축 시약 대신에 적절한 동위원소-농축 시약을 사용하여 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 본원에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0080] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉, 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제와 함께 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화

조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물과 공-결정 형성제와의 접촉 및 이에 의해 형성된 공-결정의 단리를 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 제공한다.

- [0081] 임의의 질환 또는 장애에 대한 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 완화 (즉, 질환 또는 그의 하나 이상의 임상적 증상 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 하나 이상의 물리적 파라미터 (환자에 의해 인식가능하지 않을 수 있는 것들 포함)의 경감 또는 완화를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학상 (예를 들어, 물리적 파라미터, 예를 들어 혈당의 안정화) 또는 둘 다의 방식으로 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.
- [0082] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 유익할 경우에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".
- [0083] 본 발명의 화합물의 투여량은 화합물 또는 유도체가 질환 또는 상태 또는 그의 증상의 치료를 위해 사용되는 경우에는 치료 유효량, 및 화합물 또는 유도체가 질환 또는 상태 또는 그의 증상의 예방을 위해 사용되는 경우에는 예방 유효량이어야 한다.
- [0084] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 완화, 상태의 경감, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적인 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) SGLT1 및/또는 SGLT2에 의해 매개되거나, (ii) SGLT1 및/또는 SGLT2 활성과 연관되거나, (iii) SGLT1 및/또는 SGLT2의 활성 (정상 또는 비정상)을 특징으로 하는 상태 또는 질환, 또는 그의 증상을 적어도 부분적으로 개선, 억제, 예방 및/또는 완화시키는데 효과적이거나; 또는 (2) SGLT1 및/또는 SGLT2의 활성을 감소 또는 억제함으로써 경감시키는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에, SGLT1 및/또는 SGLT2의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 정확한 투여량은 일반적으로 투여 시점에서의 환자 상태에 의존적일 것이다. 투여량 결정시 고려될 수 있는 인자는 환자에서 질환 상태의 중증도, 환자의 전반적 건강, 연령, 체중, 성별, 식이, 횟수, 투여 빈도 및 경로, 약물 조합물, 반응 감수성 및 환자의 내성 또는 요법에 대한 반응을 포함한다. 정확한 양은 통상의 실험에 의해 결정될 수 있지만, 궁극적으로 임상적 판단 하에 있다. 일반적으로, 유효 용량은 0.01 mg/kg/일 (환자의 체중에 대한 약물의 질량) 내지 1000 mg/kg/일, 예를 들어 1 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일 또는 1 mg/kg/일 내지 10 mg/kg/일일 것이다. 조성물은 환자에게 개별적으로 투여될 수 있거나, 또는 기타 작용제, 약물 또는 호르몬과 조합되어 투여될 수 있다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0087] 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "상태"는 상호교환적으로 사용될 수 있거나, 또는 특정한 병 또는 상태가 공지된 병원체를 갖지 않을 수 있고 (따라서, 병인이 아직 밝혀지지 않음) 따라서 아직 질환으로서가 아니라 단지 바람직하지 않은 상태 또는 증후군으로서 인지된다는 점에서 상이할 수 있으며, 여기서 거의 구체적인 일련의 증상은 임상적에 의해 확인되었다. 본원에 사용된 용어 "장애"는 "상태"와 동의어이다.
- [0088] 용어 "포함하는"은 "비롯한" 뿐만 아니라 "이루어진"을 포함하며, 예를 들어 X를 "포함하는" 조성물은 전적으로 X로 이루어질 수 있거나, 또는 추가적인 것을 포함할 수 있다 (예를 들어, X + Y).
- [0089] 단어 "실질적으로"는 "완전히"를 배제하지 않으며, 예를 들어, Y를 "실질적으로 함유하지 않는" 조성물은 Y를 완전히 함유하지 않을 수 있다. 필요한 경우에, 단어 "실질적으로"는 본 발명의 정의에서 생략될 수 있다.

[0090] 수치값 x에 대한 용어 "약"은 예를 들어 $x \pm 10\%$ 를 의미한다.

[0091] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내거나 또는 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며 달리 청구된 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 단수형 및 복수형을 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

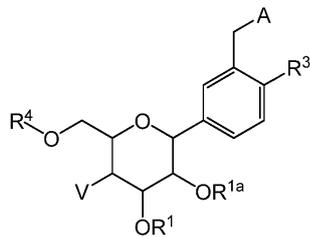
[0093] 기가 치환되거나 또는 임의로 치환될 수 있다는 것이 명확하게 언급되지 않는 한, 기는 치환되지 않는 것으로 이해된다.

[0094] 본 발명의 화합물

[0095] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특징이 다른 명시된 특징과 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있음이 인지될 것이다.

[0096] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

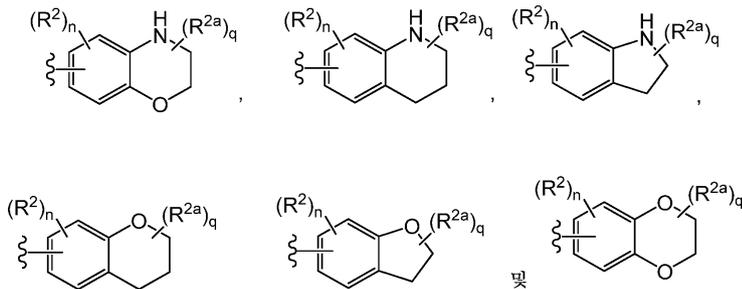
[0097] <화학식 I>



[0098]

[0099] 상기 식에서,

[0100] A는



[0101]

[0102] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

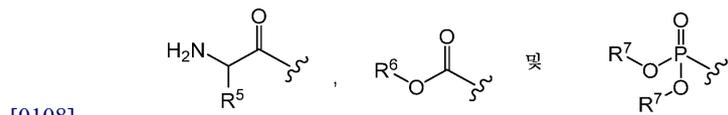
[0103] V는 수소, 할로 또는 $-OR^{1b}$ 이고;

[0104] R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, $-C(O)C_{6-10}$ 아릴 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0105] R^2 및 R^{2a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0106] R^3 은 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로 C_{1-3} 알콕시이고;

[0107] R⁴는



[0109] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0110] R⁵는 아미노산 측쇄이고;

[0111] R⁶은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀카르보시클릴, C₃₋₁₀카르보시클릴-C₁₋₄알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C₁₋₄알킬이고;

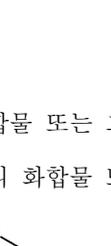
[0112] R⁷은 각 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀카르보시클릴, C₃₋₁₀카르보시클릴-C₁₋₄알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)-C₁₋₄알킬, C₆₋₁₀아릴, C₆₋₁₀아릴-C₁₋₄알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)-C₁₋₄알킬이고;

[0113] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0114] q는 0, 1 또는 2이다.

[0115] 한 실시양태에서, 본 발명은 n이 0인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0116] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 q가 0인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 A가  인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

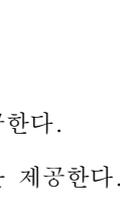
[0118] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 V가 -OR^{1b}인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0119] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R¹, R^{1a} 및 R^{1b}가 수소인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0120] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R³이 C₁₋₄알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R³이 에틸 또는 시클로프로필인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

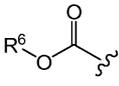
[0122] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R³이 에틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0123] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁴가  인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0124] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 R⁵가 글리신, 알라닌, 시스테인, 아스파라긴, 글루타민, 글루탐산, 아르기닌, 아스파르트산, 히스티딘, 리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 자연 발생 아미노산 측쇄인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

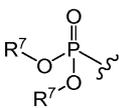
[0125] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 R⁵가 발린의 측쇄인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0126] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 R⁵가 3,5-디브로모티로신, 3,5-디아이오도티로신, 같은자리-디메틸글리신, 히드록시리신, α-아미노부티르산, 히드록시프롤린, 란티오닌, 티록신, 오르니틴 및 시트룰린의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 비-표준 아미노산 측쇄인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서 제공한다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁴가  인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁶이 C₁₋₆알킬, C₃₋₈카르보시클릴-C₁₋₄알킬 또는 페닐-C₁₋₄알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁶이 메틸, 에틸, 이소부틸, tert-부틸, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸 또는 1-페닐-에탄-1-일인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁴가  인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

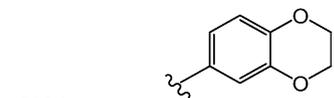
[0131] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁷이 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0132] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 각각의 R⁷이 에틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0133] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 각각의 R⁷이 수소인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0134] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0135] A가



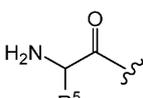
[0136]

[0137] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0138] V가 -OR^{1b}이고;

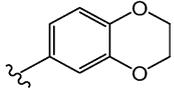
[0139] R¹, R^{1a} 및 R^{1b}가 수소이고;

[0140] R³이 C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₁₀시클로알킬이고;

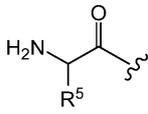
[0141] R⁴가  이고;

[0142] R⁵가 아미노산 측쇄이고;

- [0143] n 및 q가 0인
 [0144] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
 [0145] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
 [0146] A가

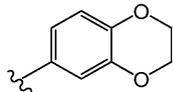


- [0147]
 [0148] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0149] V가 $-OR^{1b}$ 이고;
 [0150] R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 가 수소이고;
 [0151] R^3 이 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고;

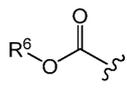


- [0152] R^4 가 이고;
 [0153] R^5 가 발린 측쇄이고;

- [0154] n 및 q가 0인
 [0155] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
 [0156] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
 [0157] A가

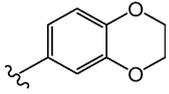


- [0158]
 [0159] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0160] V가 수소, 할로 또는 $-OR^{1b}$ 이고;
 [0161] R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 가 수소이고;
 [0162] R^3 이 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고;



- [0163] R^4 가 이고;
 [0164] R^6 이 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보시클릴- C_{1-4} 알킬 또는 C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬이고;
 [0165] n 및 q가 0인
 [0166] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
 [0167] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0168] A가



[0169]

[0170] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0171] V가 수소, 할로 또는 $-OR^{1b}$ 이고;

[0172] R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 가 수소이고;

[0173] R^3 이 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고;

[0174] R^4 가 이고;

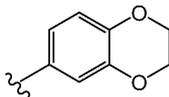
[0175] R^6 이 메틸, 에틸, 이소부틸, tert-부틸, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸 또는 1-페닐-에탄-1-일이고;

[0176] n 및 q가 0인

[0177] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0178] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0179] A가



[0180]

[0181] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0182] V가 수소, 할로 또는 $-OR^{1b}$ 이고;

[0183] R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 가 수소이고;

[0184] R^3 이 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고;

[0185] R^4 가 이고;

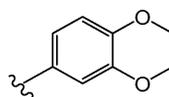
[0186] R^7 이 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0187] n 및 q가 0인

[0188] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0190] A가



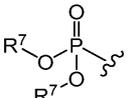
[0191]

[0192] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0193] V가 수소, 할로 또는 -OR^{1b}이고;

[0194] R¹, R^{1a} 및 R^{1b}가 수소이고;

[0195] R³이 C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₁₀시클로알킬이고;

[0196] R⁴가  이고;

[0197] 각각의 R⁷이 수소이거나, 또는 각각의 R⁷이 에틸이고;

[0198] n 및 q가 0인

[0199] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0200] 또 다른 실시양태에서 본 발명은

[0201] (R)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

[0202] 탄산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 메틸 에스테르;

[0203] 탄산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르;

[0204] 탄산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르;

[0205] 탄산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르;

[0206] 탄산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르;

[0207] 탄산 tert-부틸 에스테르 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

[0208] 탄산 비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸 에스테르 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

[0209] 탄산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (S)-1-페닐-에틸 에스테르;

[0210] 인산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르;

[0211] 인산 (2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르;

[0212] 인산 모노-{(2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸} 에스테르

[0213] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0214] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에서의 가변기는 하기 실시예 섹션에서의 기에 의해 정의된 것들이다.

[0215] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 개별 화합물은 하기 실시예 섹션에 열거된 것들이다.

- [0216] 질환 및 상태의 치료
- [0217] 화학식 I의 화합물은 SGLT의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 본원에 사용된 바와 같이, SGLT의 억제는 SGLT2의 단독 억제, SGLT1의 단독 억제, 또는 SGLT1 및 SGLT2 둘 다의 억제를 의미한다.
- [0218] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0219] 본 발명은 추가로 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0220] 본 발명의 화합물의 SGLT 억제 활성은 하기 본원에 개시된 SGLT2 및 SGLT1 검정에 의해 증명될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 SGLT2 검정에서 <math><100\text{ nM}</math>, 한 실시양태에서 <math><30\text{ nM}</math>, 한 실시양태에서 <math><20\text{ nM}</math>, 한 실시양태에서 <math><10\text{ nM}</math>, 또 다른 실시양태에서 <math><5\text{ nM}</math>, 및 또 다른 실시양태에서 <math><1\text{ nM}</math>, 및 또 다른 실시양태에서 <math><0.5\text{ nM}</math>의 IC_{50} 을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 SGLT1 검정에서 <math><10,000\text{ nM}</math>, 한 실시양태에서 <math><1500\text{ nM}</math>, 한 실시양태에서 <math><1000\text{ nM}</math>, 한 실시양태에서 <math><700\text{ nM}</math>, 또 다른 실시양태에서 <math><500\text{ nM}</math> 및 또 다른 실시양태에서 <math><200\text{ nM}</math>의 IC_{50} 을 갖는다.
- [0221] 본 발명은 또한 당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0222] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0223] 본 발명의 화합물은 SGLT-2 및/또는 SGLT-1의 억제와 관련된 질환 또는 상태에 대한 예방적 및 치유적 치료 둘 다로서 유용하다.
- [0224] 1. 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 및 상태
- [0225] 본 발명은 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 매개되는 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 및 상태는 대사 장애, 망막병증, 신병증, 당뇨병성 발, 궤양, 대혈관병증, 대사성 산증 또는 케톤증, 반응성 저혈당증, 고인슐린혈증, 글루코스 대사 장애, 인슐린 저항성, 대사 증후군 (예컨대 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 및 응고항진), 다양한 기원의 이상지혈증, 아테롬성동맥경화증 및 관련 질환, 고혈압, 만성 심부전, 부종, 고요산혈증, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성 (또한 글루코스 내성 장애, IGT로도 공지됨), 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 체중 감소, 체질량 지수 및 렙틴 관련 질환을 포함한다. 한 실시양태에서, 질환 및 상태는 대사 증후군 (예컨대 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 및 응고항진), 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성 (또한 글루코스 내성 장애, IGT로도 공지됨), 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 체중 감소, 체질량 지수 및 렙틴 관련 질환을 포함한다. 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 감소된 글루코스 내성, 제II형 당뇨병 또는 비만이다.
- [0226] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 이노제 또는 항고혈압제로서 사용하기 위해 및 급성 심부전의 예방 및 치료를 위해, 췌장 세포의 기능성을 개선 또는 복원시키고 췌장 베타 세포의 수 및 크기를 증가시키는, 베타-세포 변성, 예컨대 췌장 베타 세포의 아포토시스 또는 괴사를 방지하는데 적합할 수 있다.
- [0227] 추가 측면으로서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는, 제I형 및 제II형 당뇨병, 당뇨병 합병증으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0228] 본원에 사용된 바와 같이, 환자가 하기 중 적어도 하나를 나타내는 경우에, 환자는 "비만"을 앓고 있다:

- [0229] · 체질량 지수 (BMI), 즉, 환자 체중 (kg 단위)을 환자 키 (m 단위)의 제곱으로 나눈 값이 30 이상;
- [0230] · 절대적 허리 둘레가 남성의 경우 >102 cm 또는 여성의 경우 >88 cm;
- [0231] · 허리-대-엉덩이 비가 남성의 경우 >0.9 또는 여성의 경우 >0.85; 또는
- [0232] · 체지방률이 남성의 경우 >25% 또는 여성의 경우 >30%.
- [0233] 본원에 사용된 바와 같이, 환자가 당뇨병 진단에 대한 세계보건기구의 기준 (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006)을 충족하는 경우에, 즉, 환자가 하기 중 적어도 하나를 나타내는 경우에, 환자는 "제II형 당뇨병"을 앓고 있다:
- [0234] · 공복 혈장 글루코스 ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl); 또는
- [0235] · 75g 경구 글루코스 부하의 섭취 2시간 후의 정맥 혈장 글루코스 ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl).
- [0236] 본원에 사용된 바와 같이, 환자가 IGT 진단에 대한 세계보건기구의 기준 (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, WHO, 2006)을 충족하는 경우에, 즉, 환자가 하기 둘 다를 나타내는 경우에, 환자는 "IGT"를 앓고 있다:
- [0237] · 공복 혈장 글루코스 <7.0 mmol/l (126mg/dl); 및
- [0238] · 75g 경구 글루코스 부하의 섭취 2시간 후의 정맥 혈장 글루코스 ≥ 7.8 및 <11.1 mmol/l (200mg/dl).
- [0239] 투여 & 제제
- [0240] 1. 일반사항
- [0241] 제약 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 경장 또는 비경구 경로, 예컨대 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도 (에어로졸), 경구, 비강내, 직장, 질 및 국소 (예컨대, 혈측 및 설하) 투여에 의해 의약으로서 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 그의 생물제약 특성, 예컨대 용해도 및 용액 안정성 (pH에 따라), 투과성 등에 대해 평가되어 제안된 징후의 치료에 대해 가장 적절한 투여 형태 및 투여 경로를 선택하여야 한다. 한 실시양태에서 화합물은 경구로 투여된다.
- [0242] 본 발명의 화합물은 결정질 또는 무정형 생성물로서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물과 조합되거나 또는 하나 이상의 다른 약물과 조합되어 (또는 그의 임의의 조합으로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들은 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 희합된 제제로서 투여될 것이다. 용어 "부형제"는 제제에 기능적 (예를 들어, 약물 방출 속도 제어) 및/또는 비-기능적 (예를 들어, 가공 보조제 또는 희석제) 특성을 부여할 수 있는, 본 발명의 화합물(들) 이외의 임의의 성분을 포함한다. 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 요인에 크게 좌우될 것이다.
- [0243] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0244] 전형적인 제약상 허용되는 부형제 또는 담체는 하기를 포함한다:
- [0245] · 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0246] · 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜;
- [0247] · 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈;
- [0248] · 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0249] · 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제.
- [0250] 제약상 허용되는 부형제에 대한 철저한 논의는 문헌 [Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000, 20th edition (ISBN: 0683306472)]에서 입수가 가능하다.
- [0251] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- [0252] 2. 경구 투여
- [0253] 본 발명의 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것, 및/또는 화합물이 구강으로부터 직접 혈류에 들어가는 협측, 설측 또는 설하 투여를 포함할 수 있다.
- [0254] 경구 투여에 적합한 제제는 고체 플러그, 고체 마이크로미립자, 반고체 및 액체 (예컨대, 다중 상 또는 분산계), 예컨대 정제; 다중- 또는 나노-미립자를 함유하는 연질 또는 경질 캡슐, 액체 (예를 들어, 수용액), 에멀전 또는 분말; 로젠지 (예컨대, 액체-충진); 츄잉제; 젤; 신속 분산 투여 형태; 필름; 질좌약; 스프레이 및 협측/점막부착성 패치를 포함한다.
- [0255] 경구 투여에 적합한 제제는 또한 즉시 방출 방식으로 또는 속도-지속 방식으로 화학식 I의 화합물을 전달하도록 고안될 수 있고, 여기서 방출 프로파일은 지연형, 펄스형, 제어형, 지속형, 또는 지연 및 지속형일 수 있거나, 또는 상기 화합물의 치료 효능을 최적화시키는 방식으로 변형될 수 있다. 속도-지속 방식으로 화합물을 전달하기 위한 수단은 당업계에 알려져 있고, 상기 화합물의 방출을 제어하기 위해 그와 함께 제제화될 수 있는 서방성 중합체를 포함한다.
- [0256] 속도-지속 중합체의 예는 확산에 의해 또는 확산과 중합체 부식의 조합에 의해 상기 화합물을 방출시키는데 사용될 수 있는 분해성 또는 비-분해성 중합체를 포함한다. 속도-지속 중합체의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 크산툼 검, 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0257] 액체 (예컨대, 다중 상 및 분산계) 제제는 에멀전, 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제제는 연질 또는 경질 캡슐 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스로부터 제조됨)에서 충전체로서 제공될 수 있고, 전형적으로 담체, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적합한 오일 및 하나 이상 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 액체 제제는 또한 고체의 재구성에 의해, 예를 들어 사체로부터 제조될 수 있다.
- [0258] 본 발명의 화합물은 또한 신속-용해, 신속-붕해 투여 형태, 예컨대 문헌 [Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents 2001, 11(6): 981-986]에 기재된 형태로 사용될 수 있다.
- [0259] 정제의 제제는 문헌 [H. Lieberman and L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets 1980, vol. 1 (Marcel Dekker, New York)]에서 논의된다.
- [0260] 3. 비경구 투여
- [0261] 본 발명의 화합물은 비경구로 투여될 수 있다.
- [0262] 본 발명의 화합물은 혈류 내로, 피하 조직 내로, 근육 내로, 또는 내부 기관 내로 직접적으로 투여될 수 있다. 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 경막내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액막내 및 피하를 포함한다. 투여에 적합한 장치는 바늘 (예컨대 미세바늘) 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0263] 비경구 제제는 전형적으로 수성 또는 유성 용액이다. 용액이 수성인 경우에, 부형제는 예컨대 당 (글루코스, 만니톨, 소르비톨 등을 포함하나 이에 제한되지 않음) 염, 탄수화물 및 완충제 (바람직하게는 pH 3 내지 9)일 수 있으나, 일부 적용의 경우에, 이들은 보다 적합하게는 멸균 비-수성 용액으로서, 또는 적합한 비히클, 예컨대 멸균, 발열원-무함유 물 (WFI)과 함께 사용되는 건조 형태로서 제제화된다.
- [0264] 비경구 제제는 분해성 중합체, 예컨대 폴리에스테르 (즉, 폴리락트산, 폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리카프로-락톤, 폴리히드록시부티레이트), 폴리오르토에스테르 및 폴리무수물로부터 유래된 이식물을 포함할 수 있다. 이들 제제는 수술적 절제를 통해 피하 조직, 근육 조직 내로 또는 직접적으로 특정 기관 내로 투여될 수 있다.
- [0265] 예를 들어, 동결건조에 의한 멸균 조건 하에서의 비경구 제제의 제조는 당업자에게 널리 공지된 표준 제약 기술을 이용하여 용이하게 달성될 수 있다.
- [0266] 비경구 용액의 제조에 사용되는 화학식 I의 화합물의 용해도는 적절한 제제화 기술의 사용에 의해, 예컨대 공용매 및/또는 용해도-증진제, 예컨대 계면활성제, 미셀 구조 및 시클로덱스트린의 도입에 의해 증가될 수 있다.
- [0267] 4. 흡입 & 비강내 투여
- [0268] 본 발명의 화합물은 비강내로 또는 흡입에 의해, 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말 형태로 (단독

으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 의 건조 블렌드, 또는 혼합 성분 입자, 예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 것으로서), 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않는, 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 (바람직하게는 미세 분무를 생산하기 위해 전기유체역학을 이용하는 분사기) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서, 또는 점비액으로서 투여될 수 있다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생체접착제, 예를 들어 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0269] 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네블라이저는 예를 들어 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성제의 분산, 가용화 또는 방출 연장에 적합한 대안적인 작용제, 용매로서의 추진제(들), 및 임의적 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 본 발명의 화합물(들)의 용액 또는 현탁액을 함유한다.

[0270] 건조 분말 또는 현탁액 제제로 사용하기 전에, 약물 생성물은 흡입에 의한 전달에 적합한 크기 (전형적으로 5 마이크로미터 미만)로 마이크로화된다. 이는 임의적 적절한 분쇄 방법, 예컨대 나선 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조에 의해 이루어질 수 있다.

[0271] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스로부터 제조됨), 블리스터 및 카트리지는 본 발명의 화합물의 분말 믹스, 적합한 분말 염기, 예컨대 락토스 또는 전분, 및 성능 개질제, 예컨대 1-류신, 만니톨 또는 스테아르산마그네슘을 함유하도록 제제화될 수 있다. 락토스는 무수 또는 1수화물 형태일 수 있으며, 바람직하게는 후자이다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 크실리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

[0272] 흡입/비강내 투여를 위한 제제는 예를 들어 PGLA를 사용하여 즉시 및/또는 변형 방출되도록 제제화될 수 있다. 변형 방출 제제는 지연형, 지속형, 펄스형, 제어형, 표적형 및 프로그램형 방출을 포함한다.

[0273] 5. 경피 투여

[0274] 경피 적용을 위한 적합한 제제는 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 유익한 담체는 수용자 피부를 통한 통과를 보조하기 위해 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 특징적으로, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 및 예정된 속도로 숙주의 피부로 화합물을 전달하는 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 봉대의 형태를 갖는다.

[0275] 조합 요법

[0276] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 요법에 사용하기 위해 또 다른 약리학적 활성 화합물, 또는 2중 이상의 다른 약리학적 활성 화합물과 유용하게 조합될 수 있다. 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 상기 열거된 장애의 치료를 위한 하나 이상의 작용제와 조합하여 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0277] 이러한 조합에 적합한 치료제는, 예를 들어, 항당뇨병제, 예컨대 메트포르민, 숄포닐우레아 (예를 들어, 글리벵클라미드, 톨부타미드, 글리메피리드), 나테글리니드, 레파글리니드, 티아졸리디온 (예를 들어, 로시글리타존, 피오글리타존), PPAR-감마-효능제 (예를 들어, GI 262570) 및 길항제, PPAR-감마/알파 조절제 (예를 들어, KRP 297), 알파-글리코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 보글리보스), DPPIV 억제제 (예를 들어, LAF237, MK-431), 알파2-길항제, 인슐린 및 인슐린 유사체, GLP-1 및 GLP-1 유사체 (예를 들어, 엑센딘-4) 또는 아밀린을 포함한다. 이 목록은 또한 단백질 티로신포스파타제 1의 억제제, 간에서의 탈조절된 글루코스 생산에 영향을 미치는 물질, 예컨대, 예를 들어 글루코스-6-포스파타제 또는 프룩토스-1,6-비스포스파타제의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제, 글루카곤 수용체 길항제, 및 포스포에놀 피루베이트 카복시키나제의 억제제, 글리코겐 신타제 키나제 또는 피루베이트 데히드로키나제, 지질 저하제, 예컨대, 예를 들어 HMG-CoA-리덕타제 억제제 (예를 들어, 심바스타틴, 아토르바스타틴), 피브레이트 (예를 들어, 베자피브레이트, 페노피브레이트), 니코틴산 및 그의 유도체, PPAR-알파 효능제, PPAR-델타 효능제, ACAT 억제제 (예를 들어, 아바시미브) 또는 콜레스테롤 흡수 억제제, 예컨대, 예를 들어 에제티미브, 담즙산-결합 물질, 예컨대, 예를 들어 콜레스티라민, 회장 담즙산 수송의 억제제, HDL-상승 화합물, 예컨대 CETP 억제제 또는 ABC1 조절제, 또는 비만을 치료하기 위한 활성 물질, 예컨대 시부트라민 또는 테트라히드로리포스타틴, 텍스펜플루라민, 악소킨, 칸나비노이드 수용체의 길항제, MCH-1 수용체 길항제, MC4 수용체 효능제, NPY5 또는 NPY2 길항제 또는 β 3-효능제, 예컨대 SB-418790 또는 AD-9677, 및 5HT_{2c} 수용체의 효능제를 포함한다.

- [0278] 더욱이, 높은 혈압, 만성 심부전 또는 아테롬성동맥경화증에 영향을 미치는 약물, 예컨대 A-II 길항제 또는 ACE 억제제, ECE 억제제, 이노제, β -차단제, Ca-길항제, 중추 작용성 항고혈압제, 알파-2-아드레날린성 수용체의 길항제, 중성 엔도펩티다제의 억제제, 혈전구 응집 억제제 등 또는 그의 조합물과의 조합이 적합하다. 안지오텐신 II 수용체 길항제의 예는 칸데사르탄 실렉세틸, 칼륨 로사르탄, 에프로사르탄 메실레이트, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, 올메사르탄, 메독소밀, 타소사르탄, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 등이다. 안지오텐신 II 수용체 길항제는 바람직하게는 종종 이노제, 예컨대 히드로클로로티아지드와 조합되어 높은 혈압 및 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0279] 요산 합성 억제제 또는 요산배설촉진제와의 조합물은 통풍의 치료 또는 예방에 적합하다.
- [0280] GABA-수용체 길항제, Na-채널 차단제, 토피라메이트, 단백질-키나제 C 억제제, 진행성 당화 최종 생성물 억제제 또는 알도스 리덕타제 억제제와의 조합물이 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0281] 이러한 조합물은 요법에서 상승작용적 활성을 비롯한 유의한 이점을 제공할 수 있다.
- [0282] 따라서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0283] 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 대상체에서의 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여 투여되는 인슐린, 인슐린 유도체 또는 모방체; 인슐린 분비촉진제; 인슐린분비자극 스키포닐우레아 수용체 리간드; PPAR 리간드; 인슐린 감작제; 비구아니드; 알파-글루코시다제 억제제; GLP-1, GLP-1 유사체 또는 모방체; DPPIV 억제제; HMG-CoA 리덕타제 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR 또는 LXR 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린로 이루어진 군으로부터 선택된 작용제의 용도.
- [0284] 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 대상체에서의 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 인슐린, 인슐린 유도체 또는 모방체; 인슐린 분비촉진제; 인슐린분비자극 스키포닐우레아 수용체 리간드; PPAR 리간드; 인슐린 감작제; 비구아니드; 알파-글루코시다제 억제제; GLP-1, GLP-1 유사체, GLP-1 모방체; DPPIV 억제제; HMG-CoA 리덕타제 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR 또는 LXR 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린으로 이루어진 군으로부터 선택된 작용제와 조합하여 투여되는 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0285] 인슐린, 인슐린 유도체, 인슐린 모방체; 인슐린 분비촉진제; 인슐린분비자극 스키포닐우레아 수용체 리간드; PPAR 리간드; 인슐린 감작제; 비구아니드; 알파-글루코시다제 억제제; GLP-1, GLP-1 유사체, GLP-1 모방체; DPPIV 억제제; HMG-CoA 리덕타제 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR 리간드, LXR 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린으로 이루어진 군으로부터 선택된 작용제와 조합된 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0286] 본 발명은 또한 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 치료 유효량의 인슐린, 인슐린 유도체, 인슐린 모방체; 인슐린 분비촉진제; 인슐린분비자극 스키포닐우레아 수용체 리간드; PPAR 리간드; 인슐린 감작제; 비구아니드; 알파-글루코시다제 억제제; GLP-1, GLP-1 유사체, GLP-1 모방체; DPPIV 억제제; HMG-CoA 리덕타제 억제제; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR 리간드, LXR 리간드; 콜레스티라민; 피브레이트; 니코틴산 및 아스피린과 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0287] 제약 조성물은 치료 유효량의 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 단독으로, 또는 예를 들어 각각 당업계에 보고된 유효 치료 용량의 또 다른 치료제와 조합하여 함유할 수 있다. 이러한 치료제는 하기를 포함한다:
- [0288] a) 항당뇨병제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유도체 및 모방체; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 스키포닐우레아, 예를 들어, 글리피지드, 글리부리드 및 아말탈; 인슐린분비자극 스키포닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드, 예를 들어, 나테글리니드 및 레파글리니드; 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제, 예컨대 PTP-112; GSK3 (글리코젠 신타제 키나제-3) 억제제, 예컨대 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 및 NN-57-05445; RXR 리간드, 예컨대 GW-0791 및 AGN-194204; 나트륨-의존성 글루코스 공동-수송체 억제제, 예컨대 T-1095; 글리코젠 포스포릴라제 A 억제제, 예컨대 BAY R3401; 비구아니드, 예컨대 메트포르민; 알파-글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스; GLP-1 (글루카곤 유사 펩티드-1), GLP-1 유사체, 예컨대 엑센딘-4 및 GLP-1 모방체; 및 DPPIV (디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 예컨대 빌다글립틴;
- [0289] b) 혈중지질저하제, 예컨대 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 예를 들어, 로바스타틴, 피타바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 달바

스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 리바스타틴; 스쿠알렌 신타제 억제제; FXR (파르네소이드 X 수용체) 및 LXR (간 X 수용체) 리간드; 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산 담즙산 결합 수지, 예컨대 콜레스테라민; 피브레이트; 니코틴산 및 다른 GPR109 효능제; 콜레스테롤 흡수 억제제, 예컨대 에제티미브; CETP 억제제 (콜레스테롤-에스테르-전이-단백질 억제제) 및 아스피린;

[0290] c) 항비만제, 예컨대 오를리스타트, 시부트라민 및 칸나비노이드 수용체 1 (CB1) 길항제, 예를 들어 리모나반트; 및

[0291] d) 항고혈압제, 예를 들어 루프 이뇨제, 예컨대 에타크린산, 푸로세미드 및 토르세미드; 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 예컨대 베나제프릴, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페리노도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴; Na-K-ATPase 막 펌프의 억제제, 예컨대 디곡신; 뉴트랄엔도펩티다제 (NEP) 억제제; ACE/NEP 억제제, 예컨대 오마파트릴라트, 삼파트릴라트 및 파시도트릴; 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 칸테사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄 및 발사르탄, 특히 발사르탄; 레닌 억제제, 예컨대 디테키렌, 잔키렌, 테를라키렌, 알리스키렌, R0 66-1132 및 R0-66-1168; β -아드레날린성 수용체 차단제, 예컨대 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤 및 티몰롤; 수축촉진제, 예컨대 디곡신, 도부타민 및 밀리논; 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 베프리딜, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니페디핀, 니솔디핀 및 베라파밀; 알도스테론 수용체 길항제; 및 알도스테론 신타제 억제제.

[0292] e) 피옥시숨 증식자-활성화제 수용체의 효능제, 예컨대 페노피브레이트, 피오글리타존, 로시글리타존, 테사글리타자르, BMS-298585, L-796449, 특히 특허 출원 WO 2004/103995에 구체적으로 기재된 화합물, 즉, 실시예 1 내지 35의 화합물 또는 청구항 21에 구체적으로 열거된 화합물, 또는 특허 출원 WO 03/043985에 구체적으로 기재된 화합물, 즉, 실시예 1 내지 7의 화합물 또는 청구항 19에 구체적으로 열거된 화합물 및 특허 (R)-1-{4-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-옥사졸-4-일메톡시]-벤젠술포닐}-2,3-디히드로-1H-인돌-2-카르복실산 또는 그의 염.

[0293] 따라서, 본 발명은

[0294] i) 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염,

[0295] ii) a) 항당뇨병제,

[0296] b) 혈중지질저하제,

[0297] c) 항비만제,

[0298] d) 항고혈압제,

[0299] e) 피옥시숨 증식자-활성화제 수용체의 효능제

[0300]로부터 선택된 하나 이상의 화합물

[0301]을 포함하는 제약 조합물을 제공한다.

[0302] 생물학적 검정

[0303] 나트륨-의존성 글루코스 공동-수송체 SGLT (SGLT1 및 SGLT2)에 대한 화학식 I의 화합물의 억제 효과는 하기 시험 절차를 이용하여 증명될 수 있다.

[0304] SGLT-2 활성을 억제하는 물질의 능력은, CHO-K1 세포주 (ATCC 번호 CCL 6 1) 또는 대안적으로 HEK293 세포주 (ATCC 번호 CRL-1573)를 인간 나트륨 글루코스 공동-수송체 2 (진뱅크(Genbank) 등록 번호 NM_003041) (CHO-hSGLT2 또는 HEK-hSGLT2)의 코딩 서열에 대한 cDNA를 함유하는 발현 벡터 pZeoSV (인비트로젠(Invitrogen), EMBL 등록 번호 L36849)로 안정적으로 형질감염시키는 시험 설정에서 증명될 수 있다. 이들 세포주는 나트륨-의존성 방식으로 ¹⁴C-표지된 알파-메틸-글루코피라노시드 (¹⁴C-AMG, 아머삼(Amersham))를 세포 내로 수송한다.

[0305] SGLT-2 검정은 하기와 같이 수행된다: CHO-hSGLT2 세포를 10% 소 태아 혈청 및 250 μ g/mL 제오신 (인비트로젠)을 함유한 햄(Ham) F12 배지 (바이오희태커(BioWhittaker)) 중에서 배양하고, HEK293-hSGLT2 세포를 10% 소 태아 혈청 및 250 μ g/mL 제오신 (인비트로젠)을 함유한 DMEM 배지 중에서 배양하였다. PBS로 2회 세척하고, 후속적으로 트립신/EDTA로 처리함으로써, 세포를 배양 플라스크로부터 탈착시켰다. 세포 배양 배지의 첨가 후에, 세포를 원심분리하고, 배양 배지 중에 재현탁시키고, 카시(Casy) 세포 카운터에서 카운팅하였다. 이어서,

웰당 40,000개 세포를 폴리-D-리신으로 코팅된 백색 96-웰 플레이트 내에 시딩하고, 밤새 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 세포를 검정 완충제 (헝크스(Hanks) 균형 염 용액, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄ 및 10 mM HEPES (pH 7.4), 50 µg/mL 겐타마이신) 250 µl로 2회 세척하였다. 이어서, 검정 완충제 250 µl 및 시험 화합물 5 µl를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 인큐베이터에서 추가 15분 동안 인큐베이션하였다. 10% DMSO 5 µl를 음성 대조군으로서 사용하였다. ¹⁴C-AMG (0.05 µCi) 5 µl를 각 웰에 첨가함으로써 반응을 시작하였다. 37°C, 5% CO₂에서 2시간 인큐베이션 후에, 세포를 PBS 250 µl로 다시 세척하고 (200C), 이어서 0.1 N NaOH 25 µl를 첨가함으로써 용해시켰다 (37°C에서 5분). 마이크로싯트 20(MicroScint20) (팩커드(Packard)) 200 µl를 각 웰에 첨가하고, 추가 20분 동안 37°C에서 계속 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 후에, 흡수된 ¹⁴C-AMG의 방사능을 ¹⁴C 섬광 프로그램을 이용하여 탑카운트(Topcount)(팩커드)에서 측정하였다.

[0306] 인간 SGLT1에 대한 선택성을 결정하기 위해, hSGLT2 cDNA 대신에 hSGLTI (진뱅크 등록 번호 NM000343)에 대한 cDNA가 CHO-K1 또는 HEK293 세포에서 발현되는 유사한 시험을 설정하였다.

[0307] 본 발명에 따른 화합물은 예를 들어 SGLT2에 대해 1000 nM 미만, 특히 100 nM 미만, 가장 바람직하게는 10 nM 미만의 IC₅₀ 값을 가질 수 있다. 실시예의 표제 화합물을 상기 기재된 검정에서 평가하고, 그 결과를 표 1에 수집하였다.

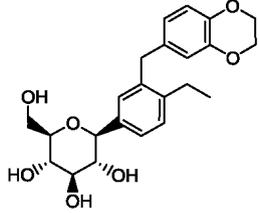
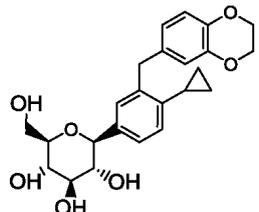
[0308] <표 1>

실시에 번호	SGLT2 IC ₅₀ nM (n = 1-4)	SGLT1 IC ₅₀ nM (n = 1-4)
1	22.5	409.0
2	17.5	35.0
2a	97.0	308.0
2b	186.0	337.5
2c	27.0	197.0
2d	-	-
2e	89.0	188.0
2f	143.0	3443.0
2g	567.0	1000.0
3	> 1000.0	814
3a	>1000.0	5650
4	2.4	89.3

[0309]

[0310] 본 발명의 화합물이 모 화합물로 생체내 대사되는 전구약물이기 때문에, 모 화합물의 SGLT1 및 SGLT2에 대한 억제 활성은 본 발명의 화합물의 생체내 활성과 관련이 있다. 본 발명의 각 화합물의 모 화합물을 상기 기재된 검정에서 평가하고, 그 결과를 표 2에 수집하였다.

[0311] <표 2>

실시예 번호	모 화합물의 구조	SGLT2 IC ₅₀ nM (n = 1-4)	SGLT1 IC ₅₀ nM (n = 1-4)
1, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 3 및 4	 <p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올</p>	0.5	22.0
2, 2a, 2b, 및 3a	 <p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올</p>	2.2	9.0

[0312]

[0313] 본 발명의 화합물이 SGLT의 억제제로서 유용하고 따라서 SGLT에 의해 매개되는 질환 및 상태, 예컨대 본원에 개시된 대사 장애의 치료에 유용하다는 것을 알 수 있다.

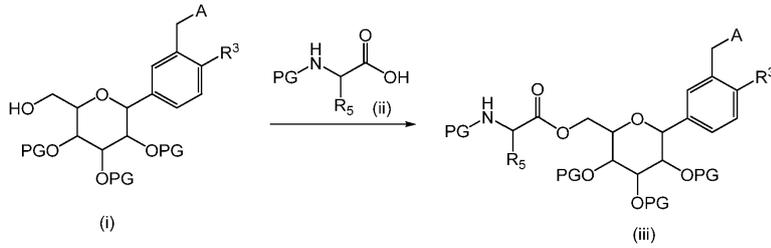
[0314] 제조 방법

[0315] 본 발명은, 또 다른 측면에서, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 하기 요약된 반응식은 화학식 I의 화합물을 합성하기 위한 일반적 경로를 보여준다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 글리코시드 고리의 1급 알콜 기를 변형시켜 전구약물을 형성함으로써 제조된다. 글리코시드 고리의 2급 알콜 기는 보호될 수 있거나 또는 이들은 비보호로 존재할 수 있으며, 글루코시드 고리의 3개의 2급 알콜 기보다 1급 알콜의 증가된 반응성의 이점을 취하여 단지 1급 알콜만을 변형시킬 수 있다. 전형적으로, 알콜 기는 에스테르, 트리메틸 실릴 (TMS), tert-부틸 디메틸 실릴 (TBDMS), 벤질 등으로 보호될 수 있다.

[0316] 아미노산 전구약물은 에스테르 결합을 형성하기 위한 표준 방법을 이용함으로써 제조될 수 있다 (반응식 I 참조). 예를 들어, 아미노산 (ii)의 아민 기는 예를 들어 tert-부틸옥시카르보닐 (BOC) 보호기로 보호될 수 있다. 이어서, 아미노산 (ii)의 카르복실산 기를 커플링제, 예컨대 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, N,N'-디이소프로필카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드의 존재 하에 염기의 존재 하에 글리코시드 (i)의 1급 알콜과 반응시켜 아미노산 전구약물 (iii)을 형성할 수 있다. 보호기를 당엽계에 공지된 방법에 의해 제거하여 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다.

[0317] <반응식 I>

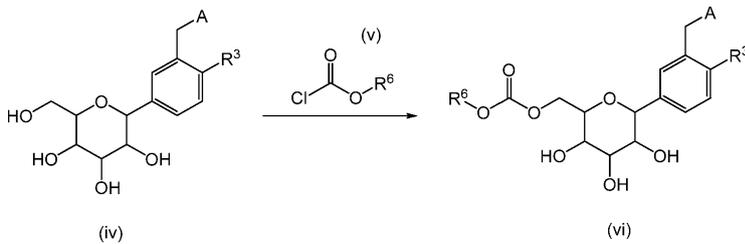
[0318] 아미노산 전구약물



[0319]

[0320] 카르보네이트 전구약물은 반응식 II에 나타난 바와 같이 염기의 존재 하에 클로로포르메이트 (v)를 글리코시드 (iv)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

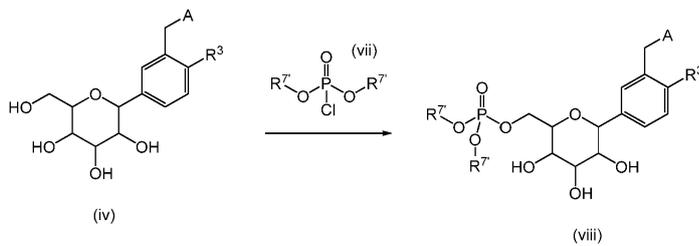
[0321] <반응식 II>



[0322]

[0323] 포스페이트 에스테르 전구약물은 반응식 III에 나타난 바와 같이 염기의 존재 하에 글리코시드 (iv)를 알킬 클로로포스페이트 (vii)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0324] <반응식 III>

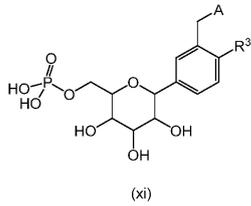
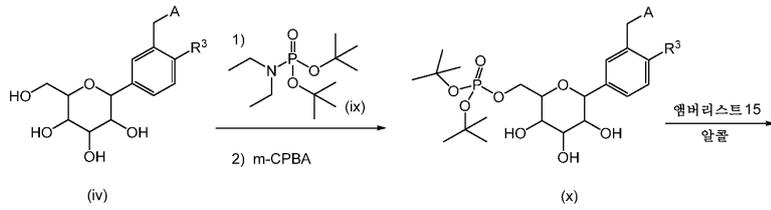


[0325]

[0326] (R^7 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{3-10} 카르보시클릴- C_{1-4} 알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)- C_{1-4} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)- C_{1-4} 알킬임)

[0327] 포스페이트 전구약물은 반응식 IV에 나타난 바와 같이 테트라졸의 존재 하에 글리코시드 (iv)를 포스포르아미드 산 에스테르 (ix)와 반응시킨 다음, 메타-클로로퍼옥시벤조산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 앰버리스트 15로 처리하여 포스페이트 전구약물을 수득한다.

[0328] <반응식 IV>

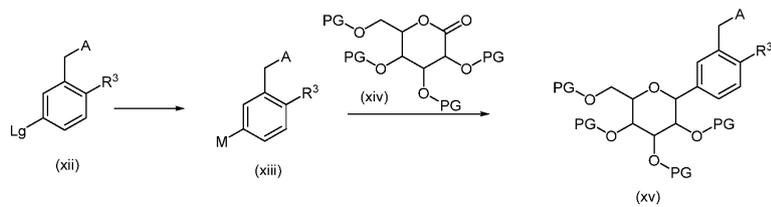


[0329]

[0330] 출발 물질의 합성

[0331] 화학식 xii의 화합물 (여기서, Lg는 이탈기, 예컨대 할로젠이고, 다른 모든 기호는 상기 정의된 것임)을 알킬 리튬 또는 Mg와 반응시켜 화학식 xiii의 화합물 (여기서, M은 Li 또는 Mg-할로겐으로부터 선택되고, 다른 모든 기호는 상기 본원에 정의된 것임)을 제공할 수 있다. 화학식 xiii의 화합물을 화학식 xiv의 화합물 (여기서, PG는 보호기, 예컨대 아세틸임)과 반응시킬 수 있다. 생성된 중간체를 시약, 예컨대 트리에틸실란 BF₃-에테레이트를 사용하여 탈히드록실화 / 탈알록실화시켜 화학식 v의 화합물 (여기서, 모든 기호는 상기 본원에 정의된 것임)을 제공할 수 있다.

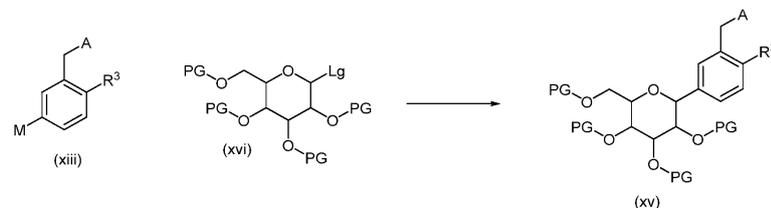
[0332] <반응식 V>



[0333]

[0334] 화학식 xiii의 화합물 (여기서, M은 Li 또는 Mg-할로겐으로부터 선택되고, 다른 모든 기호는 상기 본원에 정의된 것임)을 화학식 xvi의 화합물 (여기서, Lg는 이탈기, 예컨대 할로젠, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플루오로메탄술포닐이고, 다른 모든 기호는 상기 본원에 정의된 것임)과 반응시켜 화학식 xv의 화합물 (여기서, 모든 기호는 상기 본원에 정의된 것임)을 제공할 수 있다.

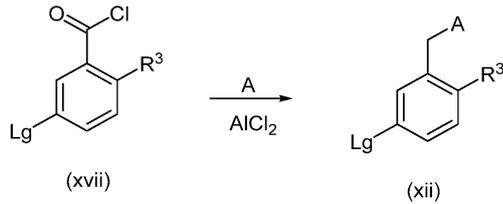
[0335] <반응식 VI>



[0336]

[0337] 중간체 (xii)는 반응식 VII에 나타낸 바와 같이 AlCl₃의 존재 하에 산 클로라이드 (xvii)를 A에 의해 나타내어지는 방향족 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0338] <반응식 VII>



[0339]

[0340] 상기 및 본원의 다른 부분에서 상술된 방법이 오직 본 발명을 예시하는 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다는 것이 이해될 것이다. 또한, 당업자에게 공지된 비슷하거나 유사한 시약 및/또는 조건을 사용하는 방법을 이용하여 본 발명의 화합물을 수득할 수 있다.

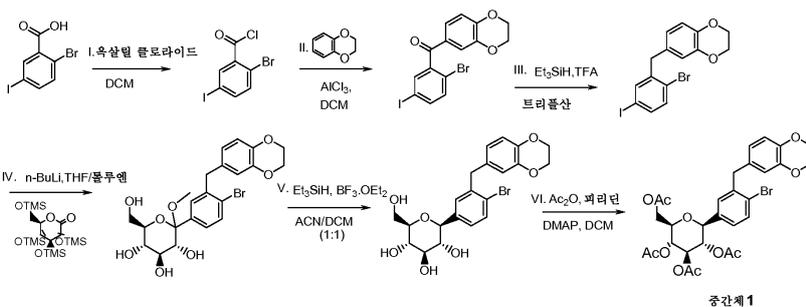
[0341] 본원의 범주 내에서, 문맥에서 달리 나타나지 않는 한, 본 발명의 화합물의 특정한 바람직한 최종 생성물의 구성성분이 아닌, 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"라 지칭한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체 및 그의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, 및 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특성은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해에 의해, 또는 다른게는 생리적 상태 하에 (예를 들어, 효소적 절단에 의해) 용이하게 제거될 수 있다는 것이다 (즉, 원치 않는 2차 반응의 발생 없음).

[0342] 수득된 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 혼합물은 구성성분의 물리-화학적 차이에 근거하여 공지된 방식으로, 예를 들어 크로마토그래피, 증류, 분별 결정화에 의해, 또는 상황에 따라 적절하거나 가능한 경우에 염의 형성에 의해 순수한 최종 생성물 또는 중간체로 분리될 수 있다.

[0343] 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 의도되며, 이에 대한 제한으로서 해석되어서는 안된다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압 하에 수행된다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석, 융점 (m.p.) 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS 및 NMR에 의해 확인되었다. 사용된 약어는 당업계에서 통상적인 것들이다.

[0344] 출발 물질

[0345] 중간체 1: 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르



[0346]

[0347] 단계 I: 디클로로메탄 (200 mL) 중 2-브로모-5-아이오도벤조산 (25.0 g, 76.48 mmol)의 교반 용액에 옥살릴클로라이드 (10.3 mL, 114.74 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이어서 DMF (0.9 mL)를 첨가하였다. 첨가 완결 후에, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 2-브로모-5-아이오도-벤조일 클로라이드 (26.4 g)를 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 즉시 사용하였다.

[0348] 단계 II: 디클로로메탄 (250 mL) 중 2-브로모-5-아이오도-벤조일 클로라이드 (26.4 g, 76.56 mmol)의 교반 용

액에 0℃에서 벤조(1,4)-디옥산 (10.41 g, 76.26 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에, AlCl₃ (40.78 g, 305.47 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 부었다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (500 mL X 2)으로 추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하고, 물 (200 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL X 2) 및 염수 (200 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 고체 생성물을 헥산으로 연화처리하고, 연화처리된 생성물을 진공 하에 건조시켜 (2-브로모-5-아이오도-페닐)-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-메탄 (30 g)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 4.29-4.37 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0349]

[0350] 단계 III: 트리플루오로아세트산 (100 mL) 중 (2-브로모-5-아이오도-페닐)-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-메탄 (30.0 g, 67.4 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란 (86.2 mL, 539.3 mmol)에 이어서 트리플산 (6.0 mL, 67.42 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 25분 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL X 2), 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-브로모-5-아이오도-벤질)-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 (26.5 g)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 3.90 (s, 4H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

[0351]

[0352] 단계 IV: THF:톨루엔 2:1 (300 mL) 중 6-(2-브로모-5-아이오도-벤질)-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 (26.5 g, 61.47 mmol)의 교반 용액에 -78℃에서 헥산 중 n-BuLi의 1.6 M 용액 (42.3 mL, 67.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, -78℃에서 톨루엔 (100 mL) 중 2,3,4,6-테트라키스-O-(트리메틸실릴)-D-글루코피라논 (28.69 g, 61.47 mmol)의 교반 용액에 옮겼다. 1시간 동안 교반한 후에, 메탄올 중 0.6 N 메탄술폰산 (265 mL)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NaHCO₃ 용액 (~75 mL)의 첨가에 의해 쉐킷하고, 에틸 아세테이트 (250 mL X 3)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3R,4S,5S,6R)-2-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-2-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (28.4 g)을 수득하였다.

[0353]

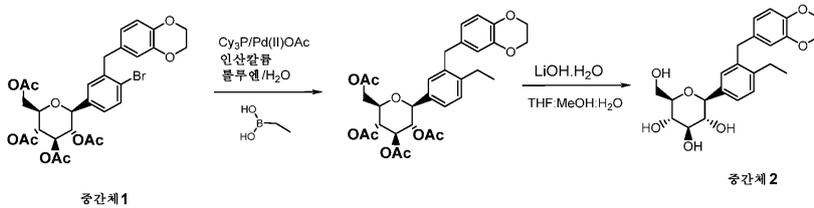
단계 V: 아세트니트릴-디클로로메탄 1:1 (250 mL) 중 (3R,4S,5S,6R)-2-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-2-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (28.4 g, 57.1 mmol)의 교반 용액에 트리에틸실란 (36.5 mL, 228.4 mmol) 및 삼플루오린화붕소 디에틸에타레이트 착체 (14.1 mL, 114.2 mmol)를 -10℃에서 첨가하였다. 10℃에서 4시간 동안 교반한 후에, 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨 (~100 mL)으로 쉐킷하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 X 150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (3R,4R,5S,6R)-2-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (28.4 g)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 반응에 정제 없이 사용하였다.

[0354]

단계 VI: 디클로로메탄 (300 mL) 중 (3R,4R,5S,6R)-2-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (28.4 g, 60.81 mmol)의 교반 용액에 피리딘 (40 mL, 486.5 mmol), 아세트산 무수물 (50 mL, 486.5 mmol) 및 DMAP (740 mg, 6.08 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (500ml)에 녹이고, 1N HCl (200 mL X 2)에 이어서 염수 (200ml)로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 화합물을 65℃에서 에탄올 (320 mL) 중에 용해시키고, 교반하면서 실온으로 냉각되도록 하였다. 형성된 담황색 고체를 여과하고, 차가운 에탄올 (150 mL)에 이어서 헥산 (200 mL)으로 세척하여 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 분말 (22.5 g, 순도 98%)을 수득하였다.

[0355]

중간체 2: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올



[0356]

[0357]

단계 I: 톨루엔 (200 mL) 중 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (중간체 1, 10.0 g, 15.74 mmol)의 교반 용액에 트리시클로헥실포스핀 (1.76 g, 6.29 mmol), 물 (15 mL) 중 삼염기성 인산칼륨 (13.3 g, 62.9 mmol)의 용액 및 에틸보론산 (3.4 g, 47.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 탈기시킨 다음, 아세트산팔라듐 (II) (529 mg, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 밤새 환류시킨 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 X 200 mL)로 추출하고, 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (5.4 g)를 수득하였다.

[0358]

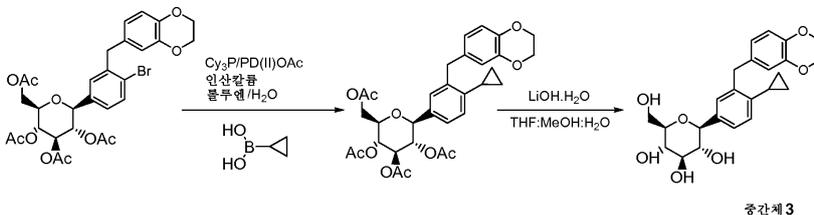
단계 II: 메탄올:THF:물 3:2:1 (170 mL) 중 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (9.3 g, 15.9 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 (764 mg, 19.1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 녹이고, 염수 (75 mL), 5% 수성 KHSO₄ 5 mL를 함유하는 염수 (75 mL) 및 염수 (20 mL)로 다시 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (6.5 g)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 3H), 4.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H).
MS (ES) m/z 434.2 (M+18).

[0359]

[0360]

중간체 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올



[0361]

[0362]

단계 I: 톨루엔 (100 mL) 중 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-브로모-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (중간체 1, 10.0 g, 15.74 mmol)의 교반 용액에 트리시클로헥실포스핀 (1.76 g, 6.29 mmol), 물 (15 mL) 중 삼염기성 인산칼륨 (13.3 g, 62.9 mmol)의 용액 및 시클로프로필보론산 (4.06 g, 47.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 탈기시킨 다음, 아세트산팔라듐(II) (529 mg, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 여과물의 유기 층을 분리하고, 물 (100 mL)에 이어서 염수 (100 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (7.25 g, 순도 98%)를 수득하고, 이것을 무수 에탄올에 의해 재결정화하여 백색 고체 (5.25 g, 순도>99%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.62 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.99-4.10 (ABq, J = 15.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 12.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 597.3 (M+1).

[0363]

[0364]

단계 II: 메탄올:THF:물 3:2:1 (120 mL) 중 아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (10.5 g, 17.61 mmol)의 교반 용액에 수산화리튬 (813 mg, 19.37 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 녹이고, 염수 (75 mL), 5% 수성 KHSO₄ 10 mL를 함유하는 염수 (75 mL) 및 염수 (20 mL)로 다시 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (7.25 g)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.53-0.56 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 2H), 1.80-1.82 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.67 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 3H), 4.17 (s, 4H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H). MS (ES) *m/z* 446.2 (M+18).

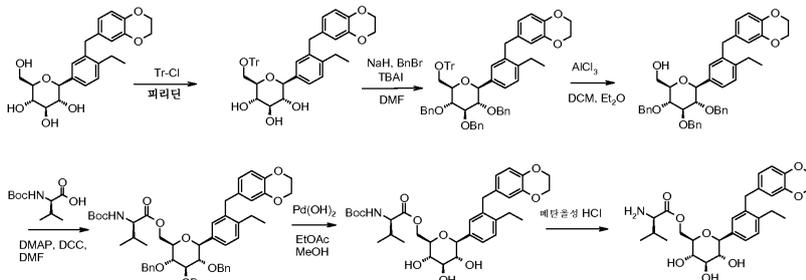
[0365]

[0366]

실시예

[0367]

실시예 1: (R)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르의 합성



[0368]

[0369]

단계 I: 피리딘 (60 ml) 중 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (중간체 2, 6.0 g, 14.40 mmol)의 교반 용액에 트리틸 클로라이드 (4.8 g, 17.28 mmol)에 이어서 DMAP (0.18 g, 1.44 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C에서 가열하였다. 16시간 동안 교반한 후에, 피리딘을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml)에 녹이고, 수성 황산구리 용액 (50 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-트리틸옥시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 8.10 g을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.08-4.16 (m, 5H), 6.56-6.59 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 10H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 6H).

[0370]

[0371]

단계 II: DMF (40 ml) 중 수소화나트륨 (광유 중 60%, 2.2 g, 54.64 mmol)의 교반 현탁액에 DMF (10 ml) 중 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-트리틸옥시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (8.0 g, 12.14 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, TBAI (0.45 g, 1.21 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (5.1 ml, 42.50 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이것을 실온에 이르도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 X 80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨

상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-[2-에틸-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스-벤질옥시-6-트리틸옥시메틸-테트라히드로-피란-2-일)-벤질]-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 8.5 g을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85-4.00 (m, 3H), 4.09-4.16 (m, 5H), 4.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.99-7.00 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 13H), 7.26 (s, 3H), 7.29-7.38 (m, 6H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.55 (m, 6H).

[0372]

단계 III: DCM (80 ml) 중 6-[2-에틸-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스-벤질옥시-6-트리틸옥시메틸-테트라히드로-피란-2-일)-벤질]-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신 (8.0 g, 8.6 mmol)의 교반 용액에 디에틸 에테르 (50 ml) 중 염화알루미늄 (1.72 g, 12.9 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 이것을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고, DCM (2 X 80 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨 용액 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 {(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-벤질옥시-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-테트라히드로-피란-2-일}-메탄올 5.56 g을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.54 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.72 (bs, 1H), 3.78-3.96 (m, 3H), 3.87-3.96 (m, 3H), 4.14-4.23 (m, 5H), 4.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.83-4.95 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 6H), 7.27-7.36 (m, 10H).

[0374]

단계 IV: DMF (40 ml) 중 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (6.3 g, 29.1 mmol)의 교반 용액에 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (6.0 g, 29.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, DMF (20 ml) 중 {(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-벤질옥시-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-테트라히드로-피란-2-일}-메탄올 (4.0 g, 5.8 mmol)의 용액에 이어서 DMAP (360 mg, 2.9 mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 (150 ml)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 X 80 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-벤질옥시-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 4.5 g을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.17 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.77-3.95 (m, 5H), 4.15-4.18 (m, 5H), 4.26-4.40 (m, 4H), 4.61 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.85-4.93 (m, 3H), 6.52-6.59 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 7H), 7.28-7.35 (m, 9H).

[0376]

단계 V: 에틸 아세테이트:메탄올 (1:4 혼합물, 50 ml) 중 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-벤질옥시-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (4.5 g, 5.0 mmol)의 교반 용액에 수산화팔라듐 (2.0 g)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 3.12 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[0377]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.34 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 4.43-4.46 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H).

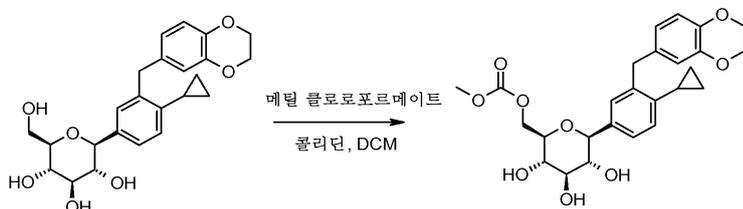
[0378]

[0379] 단계 VI: 메탄올 (30 ml) 중 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (2.8 g, 4.6 mmol)의 교반 용액에 실온에서 3 N 메탄올성 HCl (30 ml)을 첨가하였다. 2시간 동안 환류시킨 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)에 녹이고, 수성 포화 중탄산나트륨 용액 (15 ml), 염수 (15 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 410 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.95-1.97 (m, 1H), 2.60 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.29-3.51 (m, 4H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.38-4.46 (m, 2H), 6.56-6.61 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H). MS (ES) m/z 516.3 (M+1).

[0380]

[0381] 실시예 2: 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 메틸 에스테르의 합성



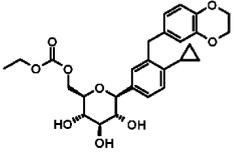
[0382]

[0383] 단계 I: 콜리딘 (7 ml) 중 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-6-히드록시메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (중간체 3, 890 mg, 2.1 mmol)의 교반 용액에 -40°C에서 DCM (0.5 ml) 중 메틸 클로로포르메이트 (0.21 ml, 2.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 이것을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 10% HCl 용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 X 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 메틸 에스테르 1.1 g을 백색 고체로서 수득하였다.

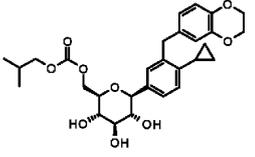
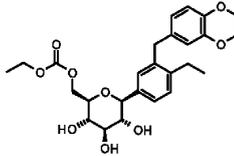
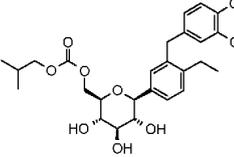
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 1H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.92-3.43 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 3H), 4.15 (s, 4H), 4.26 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H). MS (ES) m/z 487.0 (M+1).

[0384]

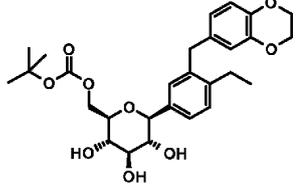
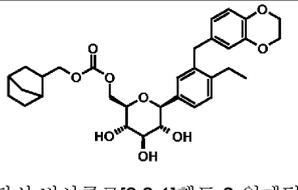
[0385] 하기 실시예를 실시예 2에 대해 기재된 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예 번호	구조	분석 데이터
2a	 <p>탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 0.53-0.57 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 3H), 3.52-3.58 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 3H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.27 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H). MS (ES) m/z 518.3 (M+18).

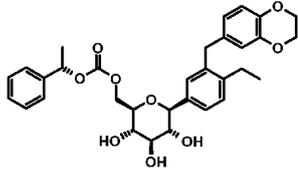
[0386]

2b	 <p>탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 0.53-0.57 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H), 0.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.86 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.28 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 6.59-6.61 (m, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H). MS (ES) m/z 529.3 (M+1), 546.3 (M+18).
2c	 <p>탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.07 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.33-3.33 (m, 3H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.89 (d, J = 2 Hz, 2H), 4.07-4.15 (m, 3H), 4.16 (s, 4H), 4.28 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 6.54-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H). MS (ES) m/z 489.2 (M+1), 506.2 (M+18).
2d	 <p>탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 0.88 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.87-1.91 (m, 1H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 4H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.29 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 6.54-6.57 (m, 2H), 6.67

[0387]

	트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르	(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H). MS (ES) m/z 517.3 (M+1), 534.3 (M+18).
2e	 <p>탄산 tert-부틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.43 (t, 7.3 Hz, 2H), 3.51-3.52 (m, 1H), 3.89 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.20-4.23 (m, 1H), 4.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55-6.57 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H). MS (ES) m/z 534.3 (M+1).
2f	 <p>탄산 비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.12-1.14 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 4H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 3H), 2.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.07-4.09 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.29 (dd, J = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.55-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H). MS (ES) m/z 586.3 (M+18).

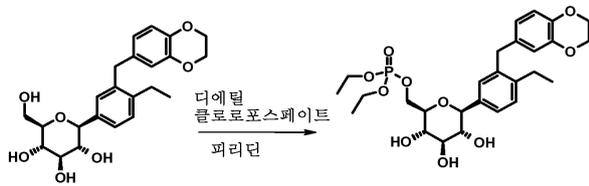
[0388]

2g	 <p>탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (S)-1-페닐-에틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 4H), 4.30 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 6.55-6.57 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 4H). MS (ES) m/z 582.3 (M+18).
----	---	--

[0389]

[0390]

실시예 3: 인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르의 합성



[0391]

[0392] 피리딘 (5 ml) 중 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-히드록시 메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (중간체 2, 500 mg, 1.2 mmol)의 교반 용액에 디에틸클로로포스페이트 (0.27 ml, 1.9 mmol)를 -40℃에서 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 1N HCl의 첨가로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 X 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르 220 mg을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.15 (td J = 7.2, 1.2 Hz, 3H), 1.22 (td, J = 6.8, 0.8 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.96-4.11 (m, 5H), 4.17 (s, 4H), 4.18-4.22 (m 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.22(m, 3H). MS (ES) m/z 553.3 (M+1).

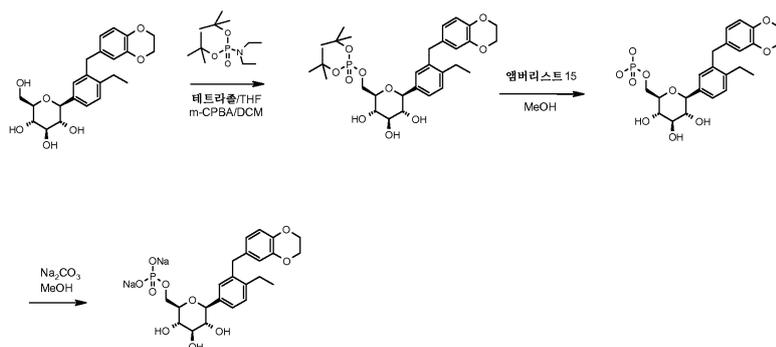
[0393]

[0394] 하기 실시예를 실시예 3에 대해 기재된 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예 번호	구조	분석 데이터
3a	<p>인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일 메틸 에스테르 디에틸 에스테르</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 0.53-0.57 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 2H), 1.15 (td J = 6.8, 0.8 Hz, 3H), 1.22 (td, J = 6.8, 0.8 Hz, 3H), 1.79-1.84 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 3H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 7H), 4.16 (s, 4H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H). MS (ES) m/z 565.2 (M+1).

[0395]

[0396] 실시예 4: 인산 모노-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸} 에스테르의 디나트륨 염의 합성



[0397]

[0398] THF (15 ml) 중 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-6-히드록시 메틸-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (중간체 2, 1.0 g, 2.4 mmol)의 교반 용액에 THF (5 ml) 중 디에틸-포스포르아미드산 디-tert-부틸 에스테르 (780 mg, 3.12 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 이어서 DCM (12.5 ml) 중

테트라졸 (435 mg, 6.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 동일한 온도에서 5분 동안 교반한 후에, 이것을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, DCM (5 ml) 중 m-CPBA (830 mg, 4.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 5분 동안 및 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 10% 중아황산나트륨 용액 (5 ml)을 첨가함으로써 킨칭하였다. 이것을 에테르 (3 X 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 인산 디-tert-부틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 700 mg을 수득하였다.

[0399] 메탄올 (20 ml) 중 인산 디-tert-부틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (500 mg)의 교반 용액에 앰버리스트 15 이온 교환 수지 (250 mg)를 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 층을 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 인산 모노-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸} 에스테르 300 mg을 수득하였다. 조 물질을 후속 반응에 사용하였다.

[0400] 메탄올 (5 ml) 중 인산 모노-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸} 에스테르 (300 mg, 0.6 mmol)의 용액에 물 중 1N 중탄산나트륨 용액 (80 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 연화처리하였다. 생성된 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 인산 모노-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸} 에스테르의 디나트륨 염 95 mg을 수득하였다.

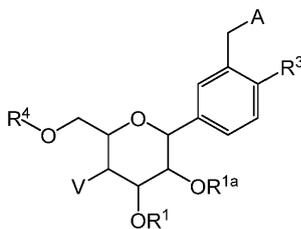
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81-3.88 (m, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.20-4.25 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H). MS (ES) m/z 497.1 (M+1). 인산.

[0401]

[0402] 하기는 본 발명의 추가 실시양태이다:

[0403] 실시양태 1: 하기 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

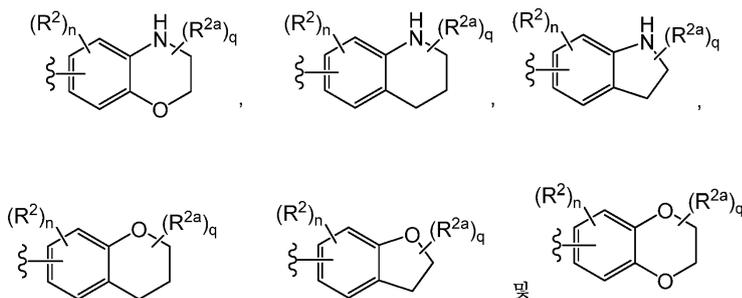
[0404] <화학식 I>



[0405]

[0406] 상기 식에서,

[0407] A는



[0408]

[0409] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

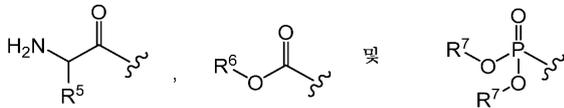
[0410] V는 수소, 할로 또는 -OR^{1b} 이고;

[0411] R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, $-C(O)C_{6-10}$ 아릴 및 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0412] R^2 및 R^{2a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0413] R^3 은 할로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 할로 C_{1-3} 알콕시이고;

[0414] R^4 는



[0415] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0417] R^5 는 아미노산 측쇄이고;

[0418] R^6 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{3-10} 카르보시클릴- C_{1-4} 알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)- C_{1-4} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)- C_{1-4} 알킬이고;

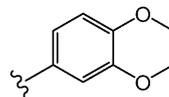
[0419] R^7 은 각 경우에 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{3-10} 카르보시클릴- C_{1-4} 알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, (3- 내지 10-원 헤테로시클릴)- C_{1-4} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 또는 (5- 내지 10-원 헤테로아릴)- C_{1-4} 알킬이고;

[0420] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0421] q는 0, 1 또는 2이다.

[0422] 실시양태 2: 실시양태 1에 있어서, n이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0423] 실시양태 3: 실시양태 1 또는 2에 있어서, q가 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0424] 실시양태 4: 실시양태 1-3 중 어느 한 실시양태에 있어서, A가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

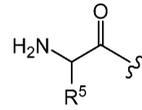
[0425] 실시양태 5: 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, V가 $-OR^{1b}$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0426] 실시양태 6: 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0427] 실시양태 7: 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0428] 실시양태 8: 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 에틸 또는 시클로프로필인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0429] 실시양태 9: 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 이 에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

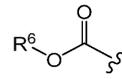


[0430] 실시양태 10: 상기 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, R⁴가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0431] 실시양태 11: 실시양태 10에 있어서, R⁵가 글리신, 알라닌, 시스테인, 아스파라긴, 글루타민, 글루탐산, 아르기닌, 아스파르트산, 히스티딘, 리신, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 자연 발생 아미노산 측쇄인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0432] 실시양태 12: 실시양태 11에 있어서, R⁵가 발린의 측쇄인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

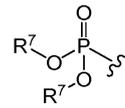
[0433] 실시양태 13: 실시양태 10에 있어서, R⁵가 3,5-디브로모티로신, 3,5-디아이오도티로신, 같은자리-디메틸글리신, 히드록시리신, α-아미노부티르산, 히드록시프롤린, 란티오닌, 티록신, 오르니틴 및 시트룰린의 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택된 비-표준 아미노산 측쇄인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0434] 실시양태 14: 실시양태 1-9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R⁴가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0435] 실시양태 15: 실시양태 14에 있어서, R⁶이 C₁₋₆알킬, C₃₋₈카르보시클릴-C₁₋₄알킬 또는 페닐-C₁₋₄알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0436] 실시양태 16: 실시양태 15에 있어서, R⁶이 메틸, 에틸, 이소부틸, tert-부틸, 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸 또는 1-페닐-에탄-1-일인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0437] 실시양태 17: 실시양태 1-9 중 어느 한 실시양태에 있어서, R⁴가 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0438] 실시양태 18: 실시양태 17에 있어서, R⁷이 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0439] 실시양태 19: 실시양태 18에 있어서, 각각의 R⁷이 에틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0440] 실시양태 20: 실시양태 18에 있어서, 각각의 R⁷이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0441] 실시양태 21: 실시양태 1에 있어서,

[0442] (R)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;

[0443] 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 메틸 에스테르;

[0444] 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르;

[0445] 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르;

[0446] 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 에틸 에스테르;

- [0447] 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 이소부틸 에스테르;
- [0448] 탄산 tert-부틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;
- [0449] 탄산 비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸 에스테르 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르;
- [0450] 탄산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (S)-1-페닐-에틸 에스테르;
- [0451] 인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르;
- [0452] 인산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-시클로프로필-3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 디에틸 에스테르;
- [0453] 인산 모노-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[3-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-4-에틸-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일메틸) 에스테르
- [0454] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0455] 실시양태 22: 치료 유효량의 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0456] 실시양태 23: 치료 유효량의 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 치료 활성 공동-작용제를 포함하는 조합물.
- [0457] 실시양태 24: 대상체에게 치료 유효량의 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 나트륨 D-글루코스 공동-수송체 활성을 억제하는 방법.
- [0458] 실시양태 25: 당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병을 치료하는 방법.
- [0459] 실시양태 26: 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법.
- [0460] 실시양태 27: 실시양태 26에 있어서, 질환 또는 상태가 대사 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 비만 또는 렙틴 관련 질환인 방법.
- [0461] 실시양태 28: 실시양태 27에 있어서, 질환 또는 상태가 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 방법.
- [0462] 실시양태 29: 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0463] 실시양태 30: 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 당뇨병을 치료하는데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0464] 실시양태 31: 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 대상체에서의 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0465] 실시양태 32: 실시양태 31에 있어서, 질환 또는 상태가 대사 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 비만 또는 렙틴 관련 질환인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

- [0466] 실시양태 33: 실시양태 32에 있어서, 질환 또는 상태가 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0467] 실시양태 34: 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0468] 실시양태 35: 나트륨 D-글루코스 공동-수송체에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0469] 실시양태 36: 실시양태 35에 있어서, 질환 또는 상태가 대사 증후군, 증후군 X, 당뇨병, 인슐린 저항성, 감소된 글루코스 내성, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 제I형 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 체중 장애, 비만 또는 렙틴 관련 질환인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0470] 실시양태 37: 실시양태 36에 있어서, 질환 또는 상태가 이상지혈증, 비만, 인슐린 저항성, 고혈압, 미세알부민혈증, 고요산혈증 또는 응고항진인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.
- [0471] 실시양태 38: 치료 유효량의 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 치료 유효량의 또 다른 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.
- [0472] 실시양태 39:
- [0473] i) 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염,
- [0474] ii) a) 항당뇨병제,
- [0475] b) 혈중지질저하제,
- [0476] c) 항비만제,
- [0477] d) 항고혈압제,
- [0478] e) 피옥시슘 증식자-활성화제 수용체의 효능제
- [0479] 로부터 선택된 하나 이상의 화합물
- [0480] 을 포함하는 제약 조합물.