



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0116002
(43) 공개일자 2016년10월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/81 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/81 (2013.01)
A61K 31/343 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7025277
(22) 출원일자(국제) 2015년02월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/000639
(87) 국제공개번호 WO 2015/122187
국제공개일자 2015년08월20일
(30) 우선권주장
JP-P-2014-025832 2014년02월13일 일본(JP)

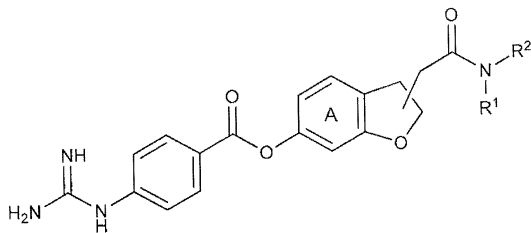
(71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
사사키 미노루
일본 가나가와켄 후지사와의시 무라오카히가시 2초
메 26-1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나이
가케가와 게이코
일본 가나가와켄 후지사와의시 무라오카히가시 2초
메 26-1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **융합 헤테로시클릭 화합물**

(57) 요약

엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖는 융합 헤테로시클릭 화합물 및 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방제로서의 화합물의 용도가 제공된다. 특히, 화학식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 이의 염:



[식 중, 각 기호는 본원에 정의된 바와 같음]

및 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방제로서의 화합물의 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류

Y10S 514/866 (2013.01)

Y10S 514/909 (2013.01)

(72) 발명자

기쿠치 후미아키

일본 가나가와켄 후지사와의시 무라오카히가시 2쵸메
26-1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나이

이케다 켄이치

일본 가나가와켄 후지사와의시 무라오카히가시 2쵸메
26-1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나이

니시카와 요이치

일본 가나가와켄 후지사와의시 무라오카히가시 2쵸메
26-1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나이

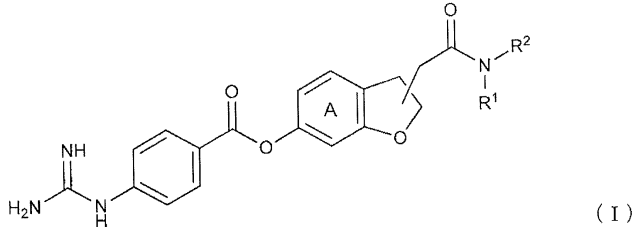
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I) 로 나타내는 화합물 및 이의 염:

[화.1]



[식 중,

고리 A 는 할로젠 원자, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기, 및 임의 치환된 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고;

R¹ 은 수소 원자 또는 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고; 및

R² 는 1 또는 2 개의 COOH 로 치환되고, 추가로 SO₃H 로 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타냄].

청구항 2

제 1 항에 있어서, 고리 A 가 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R¹ 이 수소 원자 또는 1 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R² 가 1 또는 2 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 고리 A 가 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, R¹ 이 수소 원자 또는 1 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고, 및 R² 가 1 또는 2 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

N-(((3S)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 또는 이의 염.

청구항 7

N-(((3R)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 또는 이의 염.

청구항 8

N-((6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 또는 이의 염.

청구항 9

제 1 항의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 엔테로펩티다아제 저해제인 약제.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 비만의 예방 또는 치료제인 약제.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 당뇨의 예방 또는 치료제인 약제.

청구항 13

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 비만 예방 또는 치료 방법.

청구항 14

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 당뇨 예방 또는 치료 방법.

청구항 15

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서의 엔테로펩티다아제 저해 방법.

청구항 16

비만의 예방 또는 치료제를 제조하는데 있어서의, 제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염의 용도.

청구항 17

당뇨의 예방 또는 치료제를 제조하는데 있어서의, 제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염의 용도.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 비만의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.

청구항 19

제 1 항에 있어서, 당뇨의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

본 출원은 일본 특허 출원 No. 2014-25832 (2 월 13 일, 2014 자로 제출됨) 를 기초로 하는 우선권을 주장하고, 이의 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0002]

[0003] 본 발명은 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖고, 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방에 유용한 융합 헤테로시클릭 화합물, 및 이를 포함하는 약제에 관한 것이다.

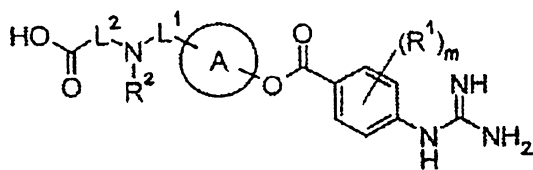
배경 기술

[0004] 엔테로펩티다아제는, 트립시노겐을 트립신으로 전환시키는 세린 프로테아제이며, 이는 식후 췌장에서 분비된다. 엔테로펩티다아제에 의해 활성화된 상태의 트립신은 이어서 키모트립시노겐, 프로카르복시펩티다아제, 및 프로엘라스타아제와 같은 프로테아제 전구체를 활성화시킨다. 이러한 프로테아제의 활성형은 식이 단백질을 아미노산 단위로 분해시키고, 수득된 아미노산은 소장에서 흡수된다. 따라서, 엔테로펩티다아제 저해제는 단백질 분해 및 흡수를 억제할 수 있으며, 비만의 치료약으로서 유용하다.

[0005] 헤테로시클릭 화합물의 예는 하기를 포함한다:

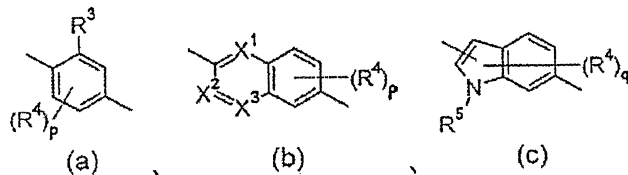
[0006] (1) 트립신 저해 작용을 갖고, 신장 질환 및 트립신이 관여된 질환의 치료 또는 예방에 유용한 화합물로서, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:

[0007] [화.1]



[0008] [식 중,
[0009] 고리 A 는

[0010] [화.2]



[0012] 를 나타내고,

[0013] [화.2]

- [0014] R¹ 은 H, 할로젠, 보다 저급 알킬, 또는 OH 를 나타내고;
- [0015] R² 는 H, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 방향족 헤테로시클릭 고리, 임의 치환된 비(非)-방향족 헤테로시클릭 고리, -C(O)-보다 저급 알킬렌-임의 치환된 아릴, 또는 임의 치환된 보다 저급 알킬을 나타내고;
- [0016] L¹ 은 -Y¹-보다 저급 알킬렌-Y²- 또는 -C(O)-N(R⁶)- 를 나타내고;
- [0017] Y¹ 은 결합 또는 -C(O)- 를 나타내고;
- [0018] Y² 는 결합, -N(R⁶)-, 또는 -C(O)-N(R⁶)- 를 나타내고;
- [0019] L² 는 -(CO₂H 등으로 임의 치환된 보다 저급 알킬렌)-, -Y³-시클로헥사디일-Y⁴-, 또는 -Y³-페닐렌-Y⁴- 를 나타내거나, 또는 L² 는 R² 와 함께 임의 치환된 시클릭 아미노를 형성할 수 있고;
- [0020] Y³ 는 결합 또는 보다 저급 알킬렌을 나타내고;
- [0021] Y⁴ 는 결합, 보다 저급 알킬렌, 또는 -C(O)- 를 나타내고;
- [0022] R³ 는 H, 할로젠으로 임의 치환된 보다 저급 알킬, 할로젠, OH, -O-보다 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴 등을 나

타내고;

[0023] R^4 는 할로젠으로 임의 치환된 보다 저급 알킬, 할로젠, OH, -O-보다 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴 등을 나타내고;

[0024] R^5 및 R^6 는 각각 H 또는 보다 저급 알킬을 나타내고;

[0025] X^1 , X^2 , 및 X^3 는 각각 CH 또는 N (단, X^1 , X^2 , 및 X^3 중 하나 이상은 N 임) 을 나타내고;

[0026] m 은 0 내지 4 의 정수를 나타내고;

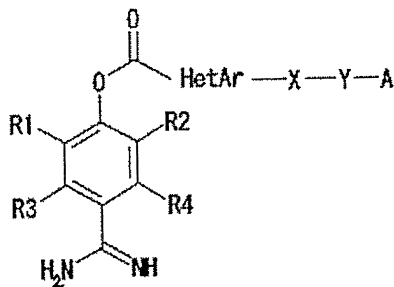
[0027] p 는 0 내지 3 의 정수를 나타내고; 및

[0028] q 는 0 내지 4 의 정수를 나타냄

[0029] (특허 문헌 1)].

[0030] (2) 세린 프로테아제 저해 작용을 갖고, 비만, 고지혈증, 당뇨, 당뇨 합병증, 및 대사 증후군의 치료 또는 예방에 유용한 화합물로서, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:

[0031] [화.3]



[0032]

[0033] [식 중,

[0034] $R1$, $R2$, $R3$, 및 $R4$ 는 각각 H 등을 나타내고;

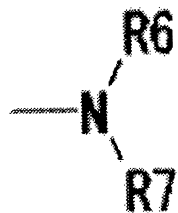
[0035] HetAr 은 임의 치환된 헤테로방향족 고리를 나타내고;

[0036] X 는 임의 치환된 보다 저급 알킬렌 등을 나타내고;

[0037] Y 는 카르보닐 등을 나타내고;

[0038] A 는

[0039] [화.4]



[0040]

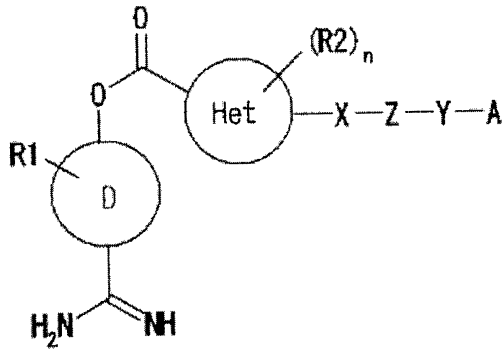
[0041] 등을 나타내고; 및

[0042] $R6$ 및 $R7$ 은 각각 H, 임의 치환된 보다 저급 알킬 등을 나타냄

[0043] (특허 문헌 2)].

[0044] (3) 세린 프로테아제 저해 작용을 갖고, 비만, 고지혈증, 당뇨, 당뇨 합병증, 및 대사 증후군의 치료 또는 예방에 유용한 화합물로서, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:

[0045] [화.5]



[0046]

[0047] [식 중,

[0048] D 는 벤젠 고리, 나프탈렌 고리, 또는 피리딘 고리를 나타내고;

[0049] Het 는 헤테로시클릭 고리를 나타내고;

[0050] R1 은 H 등을 나타내고;

[0051] R2 는 니트로, 보다 저급 알킬 등을 나타내고;

[0052] X 는 임의 치환된 보다 저급 알킬렌을 나타내고;

[0053] Z 는 -N(R3)- (여기서 R3 는 H, 임의 치환된 보다 저급 알킬, 임의 치환된 보다 저급 시클로알킬 등을 나타냄) 를 나타내고;

[0054] Y 는 단일 결합 또는 -(CH₂)_p-C(R4a)(R4b)-(CH₂)_q- (여기서 R4a 및 R4b 는 각각 H, 보다 저급 알킬, 또는 아르 알킬을 나타내고, 및 p 및 q 는 각각 0 내지 5 의 정수를 나타냄) 를 나타내고; 및

[0055] A 는 -CO₂R6 (여기서 R6 는 H 또는 보다 저급 알킬을 나타냄), 또는

[0056] [화.6]



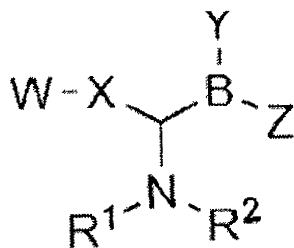
[0057]

[0058] (여기서 Q 는 임의 치환된 보다 저급 알킬렌을 나타내고, 및 R7 은 H 또는 보다 저급 알킬을 나타냄) 를 나타냄

[0059] (특히 문헌 3)].

[0060] (4) 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖고, 비만 및 비정상적 지방 대사와 연관된 질환의 치료 또는 예방에 유용한 화합물로서, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:

[0061] [화.7]



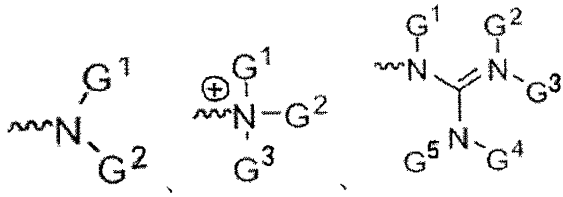
[0062]

[0063] [식 중,

[0064] B 는 보론을 나타내고;

[0065] W 는 질소-함유 관능기 (

[0066] [화.8]



[0067]

[0068]) 를 나타내고;

[0069] X 는 연결기 (CX¹X²)_p 를 나타내고;

[0070] Y 및 Z 는 각각 OH, OR (여기서 R 은 알킬을 나타냄), 호모시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리 등을 나타내고;

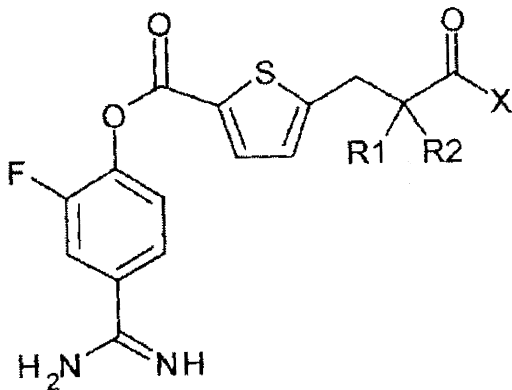
[0071] R¹ 은 아미노아실, 아실 등을 나타내고; 및

[0072] R² 는 H, 알킬, 또는 OR (여기서 R 는 H 또는 알킬을 나타냄) 을 나타냄

[0073] (특히 문헌 4)].

[0074] (5) 세린 프로테아제 저해 작용을 갖고, 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방에 유용한 화합물로서, 하기 화학식으로 나타내는 화합물:

[0075] [화.9]



[0076]

[0077] [식 중,

[0078] R¹ 및 R² 는 각각 알킬 등을 나타내고; 및

[0079] X 는 -OR³, -NR⁴R⁵ 등을 나타냄

[0080] (특히 문헌 5)].

[0081] **선행기술문헌**

[0082] **특히 문헌**

[0083] PTL 1: W02013/039187

[0084] PTL 2: W02011/071048

[0085] PTL 3: W02012/169579

[0086] PTL 4: W02009/071601

[0087] PTL 5: W02013/187533

발명의 내용

해결하려는 과제

[0088] 본 발명의 목적은 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖고, 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방에 유용한 융합 헥테로시클릭 화합물, 및 이를 포함하는 약제를 제공하는 것이다.

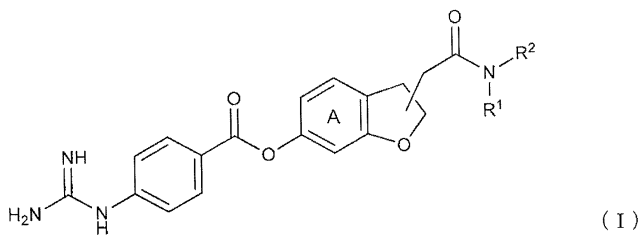
과제의 해결 수단

[0089] 본 발명자들이 상기 목적을 달성하기 위하여 집중 연구한 결과, 하기에 제시된 화학식 (I) 로 나타내는 화합물이 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖는다는 것을 발견하였고, 이에 따라 본 발명을 완성하였다.

[0090] 따라서, 본 발명은 이하와 같다:

[0091] [1] 화학식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (I) 로도 지칭됨):

[0092] [화.10]



[0094] [식 중,

[0095] 고리 A 는 할로젠 원자, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기, 및 임의 치환된 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고;

[0096] R¹ 은 수소 원자 또는 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고; 및

[0097] R² 는 1 또는 2 개의 COOH 로 치환되고, 추가로 SO₃H 로 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타냄].

[0098] [2] 상기 언급된 [1] 에 있어서, 고리 A 가 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

[0099] [3] 상기 언급된 [1] 또는 [2] 에 있어서, R¹ 이 수소 원자 또는 1 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

[0100] [4] 상기 언급된 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, R² 가 1 또는 2 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

[0101] [5] 상기 언급된 [1] 에 있어서, 고리 A 가 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타내고, R¹ 이 수소 원자 또는 1 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고, R² 가 1 또는 2 개의 COOH 로 치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내는 화합물 또는 이의 염.

[0102] [6] N-(((3S)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 또는 이의 염.

[0103] [7] N-(((3R)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 또는 이의 염.

[0104] [8] N-(((6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 또는 이의 염.

- [0105] [9] 상기 언급된 [1] 의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제.
- [0106] [10] 상기 언급된 [9] 에 있어서, 엔테로펩티다아제 저해제인 약제.
- [0107] [11] 상기 언급된 [9] 에 있어서, 비만의 예방 또는 치료제인 약제.
- [0108] [12] 상기 언급된 [9] 에 있어서, 당뇨의 예방 또는 치료제인 약제.
- [0109] [13] 상기 언급된 [1] 에 따른 화합물 또는 이의 염을 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 비만 예방 또는 치료 방법.
- [0110] [14] 상기 언급된 [1] 에 따른 화합물 또는 이의 염을 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 당뇨 예방 또는 치료 방법.
- [0111] [15] 상기 언급된 [1] 에 따른 화합물 또는 이의 염을 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서의 엔테로펩티다아제 저해 방법.
- [0112] [16] 비만의 예방 또는 치료제를 제조하기 위한 상기 언급된 [1] 에 따른 화합물 또는 이의 염의 용도.
- [0113] [17] 당뇨의 예방 또는 치료제를 제조하기 위한 상기 언급된 [1] 에 따른 화합물 또는 이의 염의 용도.
- [0114] [18] 상기 언급된 [1] 에 있어서, 비만의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.
- [0115] [19] 상기 언급된 [1] 에 있어서, 당뇨의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.

발명의 효과

- [0116] 화합물 (I) 은 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖고, 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0117] 본 발명은 하기에 상세하게 기재되어 있다.
- [0118] 본 명세서에서 사용된 각각의 치환기의 정의는 하기에 상세하게 기재되어 있다. 달리 언급되지 않는 한, 각각의 치환기는 하기의 정의를 갖는다.
- [0119] 본 명세서에서, "할로젠 원자" 의 예에는 플루오린, 클로린, 브롬 및 요오드가 포함된다.
- [0120] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알킬기" 의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸이 포함된다.
- [0121] 본 명세서에서, "임의로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬기" 의 예에는 임의로 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로젠 원자를 갖는 C₁₋₆ 알킬기가 포함된다. 이의 특정예에는 메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2-브로모에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 테트라플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 헥실 및 6,6,6-트리플루오로헥실이 포함된다.
- [0122] 본 명세서에서, "C₂₋₆ 알케닐기" 의 예에는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐 및 5-헥세닐이 포함된다.
- [0123] 본 명세서에서, "C₂₋₆ 알킬닐기" 의 예에는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 및 4-메틸-2-펜티닐이 포함된다.
- [0124] 본 명세서에서, "C₃₋₁₀ 시클로알킬기" 의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸, 바이시클로[3.2.1]옥틸 및 아다만틸이 포함된다.

- [0125] 본 명세서에서, "임의로 할로겐화된 C₃₋₁₀ 시클로알킬기" 의 예에는 임의로 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 갖는 C₃₋₁₀ 시클로알킬기가 포함된다. 이의 특정예에는 시클로프로필, 2,2-디플루오로시클로프로필, 2,3-디플루오로시클로프로필, 시클로부틸, 디플루오로시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 포함된다.
- [0126] 본 명세서에서, "C₃₋₁₀ 시클로알케닐기" 의 예에는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐이 포함된다.
- [0127] 본 명세서에서, "C₆₋₁₄ 아릴기" 의 예에는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴 및 9-안트릴이 포함된다.
- [0128] 본 명세서에서, "C₇₋₁₆ 아르알킬기" 의 예에는 벤질, 펜틸, 나프틸메틸 및 페닐프로필이 포함된다.
- [0129] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알콕시기" 의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시가 포함된다.
- [0130] 본 명세서에서, "임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알콕시기" 의 예에는 임의로 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의, 할로겐 원자를 갖는 C₁₋₆ 알콕시기가 포함된다. 이의 특정예에는 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시가 포함된다.
- [0131] 본 명세서에서, "C₃₋₁₀ 시클로알킬옥시기" 의 예에는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시 및 시클로옥틸옥시가 포함된다.
- [0132] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알킬티오기" 의 예에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오가 포함된다.
- [0133] 본 명세서에서, "임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬티오기" 의 예에는 임의로 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의, 할로겐 원자를 갖는 C₁₋₆ 알킬티오기가 포함된다. 이의 특정예에는 메틸티오, 디플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 4,4,4-트리플루오로부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오가 포함된다.
- [0134] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알킬-카르보닐기" 의 예에는 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 3-메틸부타노일, 2-메틸부타노일, 2,2-디메틸프로파노일, 헥사노일 및 헵타노일이 포함된다.
- [0135] 본 명세서에서, "임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기" 의 예에는 임의로 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의, 할로겐 원자를 갖는 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기가 포함된다. 이의 특정예에는 아세틸, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 및 헥사노일이 포함된다.
- [0136] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기" 의 예에는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐 및 헥실옥시카르보닐이 포함된다.
- [0137] 본 명세서에서, "C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기" 의 예에는 벤조일, 1-나프토일 및 2-나프토일이 포함된다.
- [0138] 본 명세서에서, "C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기" 의 예에는 페닐아세틸 및 페닐프로피오닐이 포함된다.
- [0139] 본 명세서에서, "5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기" 의 예에는 니코티노일, 이소니코티노일, 테노일 및 푸로일이 포함된다.
- [0140] 본 명세서에서, "3- 내지 14-원 비(非)방향족 헤테로시클릴카르보닐기" 의 예에는 모르폴리닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐 및 피롤리디닐카르보닐이 포함된다.
- [0141] 본 명세서에서, "모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기" 의 예에는 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카

르바모일, 디에틸카르바모일 및 N-에틸-N-메틸카르바모일이 포함된다.

- [0142] 본 명세서에서, "모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기" 의 예에는 벤질카르바모일 및 펜에틸카르바모일이 포함된다.
- [0143] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알킬술폰닐기" 의 예에는 메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, 부틸술폰닐, sec-부틸술폰닐 및 tert-부틸술폰닐이 포함된다.
- [0144] 본 명세서에서, "임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬술폰닐기" 의 예에는 임의로 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의, 할로겐 원자를 갖는 C₁₋₆ 알킬술폰닐기가 포함된다. 이의 특정예에는 메틸술폰닐, 디플루오로메틸술폰닐, 트리플루오로메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, 부틸술폰닐, 4,4,4-트리플루오로부틸술폰닐, 펜틸술폰닐 및 헥실술폰닐이 포함된다.
- [0145] 본 명세서에서, "C₆₋₁₄ 아릴술폰닐기" 의 예에는 페닐술폰닐, 1-나프틸술폰닐 및 2-나프틸술폰닐이 포함된다.
- [0146] 본 명세서에서, "치환기" 의 예에는 할로겐 원자, 시아노기, 니트로기, 임의 치환된 탄화수소기, 임의 치환된 헤테로시클릭기, 아실기, 임의 치환된 아미노기, 임의 치환된 카르바모일기, 임의 치환된 티오카르바모일기, 임의 치환된 술포아미노기, 임의 치환된 히드록시기, 임의 치환된 술포닐 (SH) 기 및 임의 치환된 실릴기가 포함된다.
- [0147] 본 명세서에서, "탄화수소기" ("임의 치환된 탄화수소기" 의 "탄화수소기" 포함) 의 예에는 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알킬닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₃₋₁₀ 시클로알케닐기, C₆₋₁₄ 아릴기 및 C₇₋₁₆ 아르알킬기가 포함된다.
- [0148] 본 명세서에서, "임의 치환된 탄화수소기" 의 예에는, 하기 치환기 군 A 로부터 선택되는 치환기(들)를 임의로 갖는 탄화수소기가 포함된다.
- [0149] {치환기 군 A}
- [0150] (1) 할로겐 원자,
- [0151] (2) 니트로기,
- [0152] (3) 시아노기,
- [0153] (4) 옥소기,
- [0154] (5) 히드록시기,
- [0155] (6) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알콕시기,
- [0156] (7) C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시, 나프톡시),
- [0157] (8) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시기 (예를 들어, 벤질옥시),
- [0158] (9) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭옥시기 (예를 들어, 피리딜옥시),
- [0159] (10) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭옥시기 (예를 들어, 모르폴리닐옥시, 피페리디닐옥시),
- [0160] (11) C₁₋₆ 알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 아세톡시, 프로파노일옥시),
- [0161] (12) C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤조일옥시, 1-나프토일옥시, 2-나프토일옥시),
- [0162] (13) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐옥시기 (예를 들어, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, 프로폭시카르보닐옥시, 부톡시카르보닐옥시),
- [0163] (14) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 메틸카르바모일옥시, 에틸카르바모일옥시, 디메틸카르바모일옥시, 디에틸카르바모일옥시),
- [0164] (15) C₆₋₁₄ 아릴-카르바모일옥시기 (예를 들어, 페닐카르바모일옥시, 나프틸카르바모일옥시),

- [0165] (16) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 니코티노일옥시),
- [0166] (17) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 모르폴리닐카르보닐옥시, 피페리디닐카르보닐옥시),
- [0167] (18) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬술포닐옥시기 (예를 들어, 메틸술포닐옥시, 트리플루오로메틸술포닐옥시),
- [0168] (19) C₁₋₆ 알킬기로 임의 치환된 C₆₋₁₄ 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, 페닐술포닐옥시, 톨루엔술포닐옥시),
- [0169] (20) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬티오기,
- [0170] (21) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기,
- [0171] (22) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭기,
- [0172] (23) 포르밀기,
- [0173] (24) 카르복시기,
- [0174] (25) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬-카르보닐기,
- [0175] (26) C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기,
- [0176] (27) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기,
- [0177] (28) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기,
- [0178] (29) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기,
- [0179] (30) C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐, 1-나프틸옥시카르보닐, 2-나프틸옥시카르보닐),
- [0180] (31) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 펜에틸옥시카르보닐),
- [0181] (32) 카르바모일기,
- [0182] (33) 티오카르바모일기,
- [0183] (34) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기,
- [0184] (35) C₆₋₁₄ 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일),
- [0185] (36) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일, 티에닐카르바모일),
- [0186] (37) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 모르폴리닐카르바모일, 피페리디닐카르바모일),
- [0187] (38) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬술포닐기,
- [0188] (39) C₆₋₁₄ 아릴술포닐기,
- [0189] (40) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술포닐기 (예를 들어, 피리딜술포닐, 티에닐술포닐),
- [0190] (41) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬술포닐기,
- [0191] (42) C₆₋₁₄ 아릴술포닐기 (예를 들어, 페닐술포닐, 1-나프틸술포닐, 2-나프틸술포닐),
- [0192] (43) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술포닐기 (예를 들어, 피리딜술포닐, 티에닐술포닐),
- [0193] (44) 아미노기,
- [0194] (45) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노),

- [0195] (46) 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노),
- [0196] (47) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노),
- [0197] (48) C₇₋₁₆ 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노),
- [0198] (49) 포르밀아미노기,
- [0199] (50) C₁₋₆ 알킬-카르보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노),
- [0200] (51) (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카르보닐)아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노),
- [0201] (52) C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐아미노기 (예를 들어, 페닐카르보닐아미노, 나프틸카르보닐아미노),
- [0202] (53) C₁₋₆ 알콕시-카르보닐아미노기 (예를 들어, 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 프로폭시카르보닐아미노, 부톡시카르보닐아미노, tert-부톡시카르보닐아미노),
- [0203] (54) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐아미노),
- [0204] (55) C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 (예를 들어, 메틸술폰닐아미노, 에틸술폰닐아미노),
- [0205] (56) C₁₋₆ 알킬기로 임의 치환된 C₆₋₁₄ 아릴술폰닐아미노기 (예를 들어, 페닐술폰닐아미노, 톨루엔술폰닐아미노),
- [0206] (57) 임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬기,
- [0207] (58) C₂₋₆ 알케닐기,
- [0208] (59) C₂₋₆ 알키닐기,
- [0209] (60) C₃₋₁₀ 시클로알킬기,
- [0210] (61) C₃₋₁₀ 시클로알케닐기 및
- [0211] (62) C₆₋₁₄ 아릴기.
- [0212] "임의 치환된 탄화수소기" 에서 상기 언급된 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개다. 치환기의 수가 둘 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0213] 본 명세서에서, "헤테로시클릭기" ("임의 치환된 헤테로시클릭기" 의 "헤테로시클릭기" 포함) 의 예에는, (i) 방향족 헤테로시클릭기, (ii) 비-방향족 헤테로시클릭기 및 (iii) 7- 내지 10-원 가교 헤테로시클릭기가 포함되고, 각각은 고리-구성 원자로서, 탄소 원자 이외에 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유한다.
- [0214] 본 명세서에서, "방향족 헤테로시클릭기" ("5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기" 포함) 의 예에는, 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지 10-원) 방향족 헤테로시클릭기가 포함되고, 이는 고리-구성 원자로서, 탄소 원자 이외에 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유한다.
- [0215] "방향족 헤테로시클릭기" 의 바람직한 예에는, 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭기, 예컨대 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 등; 및
- [0216] 8- 내지 14-원 융합 폴리시클릭 (바람직하게는 바이 또는 트리시클릭) 방향족 헤테로시클릭기, 예컨대 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다조피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피라지닐, 이미다조피리미디닐, 티에노피리미디닐, 푸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 피라졸로트리아지닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 페녹사티닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페나지닐,

페노티아지닐, 페녹사지닐 등이 포함된다.

- [0217] 본 명세서에서, "비-방향족 헤테로시클릭기" ("3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭기" 포함) 의 예에는, 3- 내지 14-원 (바람직하게는 4- 내지 10-원) 비-방향족 헤테로시클릭기가 포함되고, 이는 고리-구성 원자로서, 탄소 원자 이외에 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유한다.
- [0218] "비-방향족 헤테로시클릭기" 의 바람직한 예에는, 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭기, 예컨대 아지리디닐, 옥시라닐, 티라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로이소티아졸릴, 테트라히드로옥사졸릴, 테트라히드로이소옥사졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리디닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로피리다지닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 디아제파닐, 아제피닐, 옥세파닐, 아조카닐, 디아조카닐 등; 및
- [0219] 9- 내지 14-원 융합 폴리시클릭 (바람직하게는 바이 또는 트리시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭기, 예컨대 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤즈이미다졸릴, 디히드로벤즈옥사졸릴, 디히드로벤조티아졸릴, 디히드로벤즈이소티아졸릴, 디히드로나프토[2,3-b]티에닐, 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 4H-퀴놀리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 테트라히드로벤즈아제피닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 테트라히드로페난트리디닐, 헥사히드로페노티아지닐, 헥사히드로페녹사지닐, 테트라히드로프탈라지닐, 테트라히드로나프티리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로신놀리닐, 테트라히드로카르바졸릴, 테트라히드로-베타-카르볼리닐, 테트라히드로아크리디닐, 테트라히드로페나지닐, 테트라히드로티오잔테닐, 옥타히드로이소퀴놀릴 등이 포함된다.
- [0220] 본 명세서에서, "7- 내지 10-원 가교 헤테로시클릭기" 의 바람직한 예에는 퀴누클리디닐 및 7-아자바이시클로 [2.2.1]헵타닐이 포함된다.
- [0221] 본 명세서에서, "질소-함유 헤테로시클릭기" 의 예에는 고리-구성 원자로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 "헤테로시클릭기" 가 포함된다.
- [0222] 본 명세서에서, "임의 치환된 헤테로시클릭기" 의 예에는 상기 언급된 치환기 군 A 로부터 선택되는 치환기 (들)를 임의로 갖는 헤테로시클릭기가 포함된다.
- [0223] "임의 치환된 헤테로시클릭기" 에서 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 3 개다. 치환기의 수가 둘 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0224] 본 명세서에서, "아실기" 의 예에는 포르밀기, 카르복시기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 술폰노기, 술폰기, 술파모일기 및 포스포노기가 포함되고, 각각은 "각각 할로젠 원자, 임의로 할로젠화된 C₁₋₆ 알콕시기, 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₃₋₁₀ 시클로알케닐기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기 및 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭기로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 갖는다.
- [0225] "아실기" 의 예에는 또한, 탄화수소-술폰닐기, 헤테로시클릴술폰닐기, 탄화수소-술폰닐기 및 헤테로시클릴술폰닐기가 포함된다.
- [0226] 여기서, 탄화수소-술폰닐기는 탄화수소기-결합된 술폰닐기를 의미하고, 헤테로시클릴술폰닐기는 헤테로시클릭기-결합된 술폰닐기를 의미하고, 탄화수소-술폰닐기는 탄화수소기-결합된 술폰닐기를 의미하고, 및 헤테로시클릴술폰닐기는 헤테로시클릭기-결합된 술폰닐기를 의미한다.
- [0227] "아실기" 의 바람직한 예에는 포르밀기, 카르복시기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₂₋₆ 알케닐-카르보닐기 (예를 들어, 크로토노일), C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르보닐기 (예를 들어, 시클로부탄카르보닐, 시클로헵탄카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 시클로헵탄카르보닐), C₃₋₁₀ 시클로알케닐-카르보닐기 (예를 들어, 2-시클로헥센카르보닐), C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐, 나프틸옥시카르보닐), C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 펜에틸옥시카르보닐), 카르바

모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-카르바모일기 (예를 들어, 디알릴카르바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일), 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 메틸티오카르바모일, N-에틸-N-메틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 디알릴티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필티오카르바모일, 시클로헥실티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오카르바모일기 (예를 들어, 페닐티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤질티오카르바모일, 펜에틸티오카르바모일), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오카르바모일기 (예를 들어, 피리딜티오카르바모일), 술포노기, C₁₋₆ 알킬술포닐기 (예를 들어, 메틸술포닐, 에틸술포닐), 술포기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₆₋₁₄ 아릴술포닐기, 포스포노기 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬포스포노기 (예를 들어, 디메틸포스포노, 디에틸포스포노, 디이소프로필포스포노, 디부틸포스포노) 가 포함된다.

[0228] 본 명세서에서, "임의 치환된 아미노기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, C₁₋₆ 알킬술포닐기 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐기로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 갖는 아미노기가 포함된다.

[0229] 임의 치환된 아미노기의 바람직한 예에는 아미노기, 모노- 또는 디-(임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬)아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 트리플루오로메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 디부틸아미노), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐아미노기 (예를 들어, 디알릴아미노), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬아미노기 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로헥실아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노, 디벤질아미노), 모노- 또는 디-(임의로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬)-카르보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤조일아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤질카르보닐아미노), 모노- 또는 디-5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐아미노기 (예를 들어, 니코티노일아미노, 이소니코티노일아미노), 모노- 또는 디-3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐아미노기 (예를 들어, 피페리딘카르보닐아미노), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알콕시-카르보닐아미노기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐아미노), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노), 카르바모일아미노기, (모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일)아미노기 (예를 들어, 메틸카르바모일아미노), (모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일)아미노기 (예를 들어, 벤질카르바모일아미노), C₁₋₆ 알킬술포닐아미노기 (예를 들어, 메틸술포닐아미노, 에틸술포닐아미노), C₆₋₁₄ 아릴술포닐아미노기 (예를 들어, 페닐술포닐아미노), (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카르보닐)아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노) 및 (C₁₋₆ 알킬)(C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐)아미노기 (예를 들어, N-벤조일-N-메틸아미노) 가 포함된다.

[0230] 본 명세서에서, "임의 치환된 카르바모일기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 갖는 카르바모일기가 포함된다.

[0231] 임의 치환된 카르바모일기의 바람직한 예에는 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는

디-C₂₋₆ 알케닐-카르바모일기 (예를 들어, 디알릴카르바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필카르바모일, 시클로헥실카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르보닐-카르바모일기 (예를 들어, 아세틸카르바모일, 프로피오닐카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐-카르바모일기 (예를 들어, 벤조일카르바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일) 가 포함된다.

[0232] 본 명세서에서, "임의 치환된 티오카르바모일기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 갖는 티오카르바모일기가 포함된다.

[0233] 임의 치환된 티오카르바모일기의 바람직한 예에는 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 메틸티오카르바모일, 에틸티오카르바모일, 디메틸티오카르바모일, 디에틸티오카르바모일, N-에틸-N-메틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 디알릴티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필티오카르바모일, 시클로헥실티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오카르바모일기 (예를 들어, 페닐티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤질티오카르바모일, 펜에틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르보닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 아세틸티오카르바모일, 프로피오닐티오카르바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤조일티오카르바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오카르바모일기 (예를 들어, 피리딜티오카르바모일) 가 포함된다.

[0234] 본 명세서에서, "임의 치환된 술포아모일기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 갖는 술포아모일기가 포함된다.

[0235] 임의 치환된 술포아모일기의 바람직한 예에는 술포아모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-술포아모일기 (예를 들어, 메틸술포아모일, 에틸술포아모일, 디메틸술포아모일, 디에틸술포아모일, N-에틸-N-메틸술포아모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-술포아모일기 (예를 들어, 디알릴술포아모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-술포아모일기 (예를 들어, 시클로프로필술포아모일, 시클로헥실술포아모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-술포아모일기 (예를 들어, 페닐술포아모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-술포아모일기 (예를 들어, 벤질술포아모일, 펜에틸술포아모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르보닐-술포아모일기 (예를 들어, 아세틸술포아모일, 프로피오닐술포아모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐-술포아모일기 (예를 들어, 벤조일술포아모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술포아모일기 (예를 들어, 피리딜술포아모일) 가 포함된다.

[0236] 본 명세서에서, "임의 치환된 히드록시기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일기, C₁₋₆ 알킬술포닐기 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐기로부터 선택되는 치환기" 를 임의로 갖는 히드록실기가 포함된다.

- [0237] 임의 치환된 히드록시기의 바람직한 예에는 히드록시기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알케닐옥시기 (예를 들어, 알릴옥시, 2-부테닐옥시, 2-펜테닐옥시, 3-헥세닐옥시), C₃₋₁₀ 시클로알킬옥시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시), C₆₋₁₄ 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시, 나프틸옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬옥시기 (예를 들어, 벤질옥시, 펜에틸옥시), C₁₋₆ 알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 피발로일옥시), C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤조일옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤질카르보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 니코티노일옥시), 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 피페리딘릴카르보닐옥시), C₁₋₆ 알콕시-카르보닐옥시기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴옥시기 (예를 들어, 피리딜옥시), 카르바모일옥시기, C₁₋₆ 알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 메틸카르바모일옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 벤질카르바모일옥시), C₁₋₆ 알킬술포닐옥시기 (예를 들어, 메틸술포닐옥시, 에틸술포닐옥시) 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, 페닐술포닐옥시) 가 포함된다.
- [0238] 본 명세서에서, "임의 치환된 술포닐기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아르알킬기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐기 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴기로부터 선택되는 치환기" 및 할로젠화된 술포닐기를 임의로 갖는 술포닐기가 포함된다.
- [0239] 임의 치환된 술포닐기의 바람직한 예에는 술포닐 (-SH) 기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기 (예를 들어, 알릴티오, 2-부테닐티오, 2-펜테닐티오, 3-헥세닐티오), C₃₋₁₀ 시클로알킬티오기 (예를 들어, 시클로헥실티오), C₆₋₁₄ 아릴티오기 (예를 들어, 페닐티오, 나프틸티오), C₇₋₁₆ 아르알킬티오기 (예를 들어, 벤질티오, 펜에틸티오), C₁₋₆ 알킬-카르보닐티오기 (예를 들어, 아세틸티오, 프로피오닐티오, 부티릴티오, 이소부티릴티오, 피발로일티오), C₆₋₁₄ 아릴-카르보닐티오기 (예를 들어, 벤조일티오), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오기 (예를 들어, 피리딜티오) 및 할로젠화된 티오기 (예를 들어, 펜타플루오로티오) 가 포함된다.
- [0240] 본 명세서에서, "임의 치환된 실릴기" 의 예에는 "각각 치환기 군 A 로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 갖는, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기 및 C₇₋₁₆ 아르알킬기로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기" 를 임의로 갖는 실릴기가 포함된다.
- [0241] 임의 치환된 실릴기의 바람직한 예에는 트리-C₁₋₆ 알킬실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, tert-부틸(디메틸)실릴) 가 포함된다.
- [0242] 이하, 화학식 (I) 의 각 기호는 하기에 기재되어 있다.
- [0243] 고리 A 는 할로젠 원자, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기, 및 임의 치환된 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 1 내지 3 (바람직하게는 1) 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리를 나타낸다.
- [0244] 상기 언급된 "임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기" 의 예에는 치환기 군 A 로부터 선택되는 치환기(들)를 임의로 갖는 C₁₋₆ 알킬기가 포함된다. "임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기" 에서 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개다. 치환기의 수가 둘 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0245] 상기 언급된 "임의 치환된 C₁₋₆ 알콕시기" 의 예에는 치환기 군 A 로부터 선택되는 치환기(들)를 임의로 갖는 C₁₋₆ 알콕시기가 포함된다. "임의 치환된 C₁₋₆ 알콕시기" 에서 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개다. 치환기의 수가 둘 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0246] 고리 A 는
- [0247] 바람직하게는 할로젠 원자 (예를 들어, 플루오린 원자) 및 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로부터 선택되는 1 내지 3 (바람직하게는 1) 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리고,
- [0248] 보다 바람직하게는 할로젠 원자 (예를 들어, 플루오린 원자) 및 C₁₋₆ 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로부터 선택되는

1 내지 3 (바람직하게는 1) 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리고,

[0249] 더욱 바람직하게는 벤젠 고리다.

[0250] R^1 은 수소 원자 또는 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 를 나타낸다.

[0251] R^1 은

[0252] 바람직하게는 수소 원자 또는 1 개의 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 고,

[0253] 보다 바람직하게는 수소 원자다.

[0254] R^2 는 1 또는 2 개의 COOH 로 치환되고, 추가로 SO_3H 로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필) 를 나타낸다.

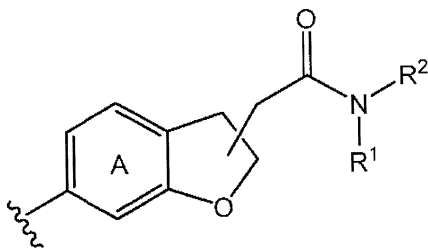
[0255] R^2 는

[0256] 바람직하게는 1 또는 2 개의 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필) 고,

[0257] 보다 바람직하게는 2 개의 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸) 다.

[0258] 화학식 (I) 에서, 부분 구조를 화학식 (II) 로 나타내었다:

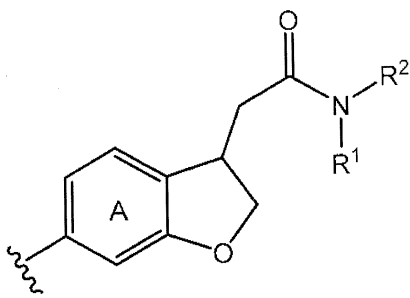
[0259] [화. 11]



[0260]

[0261] 는 바람직하게는 화학식 (III) 으로 나타내는 구조다:

[0262] [화. 12]



[0263]

[0264] 바람직한 화합물 (I) 의 특정예에는 하기가 포함된다:

[0265] { 화합물 A }

[0266] 화합물 (I) [식 중,

[0267] 고리 A 는 할로젠 원자 (예를 들어, 플루오린 원자) 및 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로부터 선택되는 1 내지 3 (바람직하게는 1) 개의 치환기로 임의 치환된 벤젠 고리고;

[0268] R^1 은 수소 원자 또는 1 개의 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸) 고; 및

[0269] R^2 는 1 또는 2 개의 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필) 임].

- [0270] {화합물 B}
- [0271] 화합물 (I) [식 중,
- [0272] 고리 A 는 벤젠 고리고;
- [0273] R^1 은 수소 원자고; 및
- [0274] R^2 는 2 개의 COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸) 임].
- [0275] 화학식 (I) 로 나타내는 화합물의 염의 예에는 금속염, 암모늄염, 유기 염기와의 염, 무기 산과의 염, 유기 산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 포함된다.
- [0276] 금속염의 바람직한 예에는 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염 등; 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등; 알루미늄염 등이 포함된다.
- [0277] 유기 염기와의 염의 바람직한 예에는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피롤린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 포함된다.
- [0278] 무기 산과의 염의 바람직한 예에는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 포함된다.
- [0279] 유기 산과의 염의 바람직한 예에는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 포함된다.
- [0280] 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예에는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염이 포함된다. 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예에는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 포함된다.
- [0281] 상기 언급된 염 중에서, 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하다.
- [0282] 화합물 (I) 은 프로드러그 (prodrug) 일 수 있다.
- [0283] 화합물 (I) 의 프로드러그는, 생체에서의 생리학적 조건 하에서, 효소, 위산 등으로 인한 반응에 의해 화합물 (I) 로 전환되는 화합물, 즉 효소에 따른 산화, 환원, 가수분해 등에 의해 화합물 (I) 로 전환되는 화합물이며; 위산 등으로 인한 가수분해 등에 의해 화합물 (I) 로 전환되는 화합물이다.
- [0284] 화합물 (I) 의 프로드러그의 예에는: 화합물 (I) 의 아미노가 아실화, 알킬화 또는 인산화된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 의 아미노가 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카르보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카르보닐화, 테트라히드로푸라닐화, 피롤리딜메틸화, 피발로일옥시메틸화 또는 tert-부틸화된 등의 화합물); 화합물 (I) 의 히드록시가 아실화, 알킬화, 인산화 또는 붕산화된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 의 히드록시가 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화 또는 디메틸아미노메틸카르보닐화된 화합물); 화합물 (I) 의 카르복시가 에스테르화 또는 아마이드화된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 의 카르복시가 C_{1-6} 알킬 에스테르화, 페닐 에스테르화, 카르복시메틸 에스테르화, 디메틸아미노메틸 에스테르화, 피발로일옥시메틸 에스테르화, 에톡시카르보닐옥시에틸 에스테르화, 프탈리딜 에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르화, 시클로헥실옥시카르보닐에틸 에스테르화 또는 메틸아미드화된 화합물); 등이 포함된다. 이 중에서, 화합물 (I) 의 카르복시가 C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, tert-부틸 등으로 에스테르화된 화합물이 바람직하게는 사용된다. 이러한 화합물은 자체 공지된 방법에 따라 화합물 (I) 로부터 제조될 수 있다.
- [0285] 화합물 (I) 의 프로드러그는 또한 [IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990)] 에 기재된 것과 같은 생리적 조건 하에서, 화합물 (I) 로 전환되는 것일 수 있다.
- [0286] 본 명세서에서, 프로드러그는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예에는, 화학식 (I) 로 나타내는 화합물의, 예시로서 상기 언급된 염이 포함된다.
- [0287] 본 발명의 화합물의 제조 방법이 하기에 기재되어 있다.
- [0288] 하기에 제시된 제조 방법에서, 각 단계에서 사용된 출발 물질 또는 시약 및 수득된 화합물은 각각 염을 형성할

수 있다. 이러한 염의 예에는, 본 발명의 화합물의 상기 언급된 염 등과 동일한 것이 포함된다.

- [0289] 각 단계에서 수득된 화합물이 유리 화합물인 경우, 이는 자체 공지된 방법에 따라 목적하는 염으로 전환될 수 있다. 반면, 각 단계에서 수득된 화합물이 염인 경우, 이는 자체 공지된 방법에 따라 유리체 또는 상이한 유형의 목적하는 염으로 전환될 수 있다.
- [0290] 각 단계에서 수득된 화합물은, 이의 반응 용액의 형태 그대로 또는 미정제 생성물로서 수득된 후 후속 반응에서 사용될 수 있다. 대안적으로, 각 단계에서 수득된 화합물은, 종래의 방법에 따른 분리 방법, 예컨대 농축, 결정화, 재결정화, 증류, 용매 추출, 분별, 크로마토그래피 등에 의해 단리되고/되거나 반응 혼합물로부터 정제될 수 있다.
- [0291] 각 단계에 대한 출발 물질 또는 시약의 화합물이 시판되는 경우, 이러한 시판품은 그대로 사용될 수 있다.
- [0292] 각 단계의 반응에서, 반응 시간은 사용된 시약 또는 용매에 따라 달라질 수 있고, 달리 제시되지 않는 한 이는 통상적으로 1 분 내지 48 시간, 바람직하게는 10 분 내지 8 시간이다.
- [0293] 각 단계의 반응에서, 반응 온도는 사용된 시약 또는 용매에 따라 달라질 수 있고, 달리 제시되지 않는 한 이는 통상적으로 -78C ("C" 는 "섭씨 온도" 를 나타냄) 내지 300C, 바람직하게는 -78C 내지 150C 이다.
- [0294] 각 단계의 반응에서, 압력은 사용된 시약 또는 용매에 따라 달라질 수 있고, 달리 제시되지 않는 한 이는 통상적으로 1 atm 내지 20 atm, 바람직하게는 1 atm 내지 3 atm 이다.
- [0295] 각 단계의 반응에서, 예를 들어 Biotage Japan Ltd. 등에서 제조된 이니시에이터 (initiator) 와 같은 마이크로 파 합성 기구가 사용될 수 있다. 반응 온도는 사용된 시약 또는 용매에 따라 달라질 수 있고, 달리 제시되지 않는 한 이는 통상적으로 실온 내지 300C, 바람직하게는 50C 내지 250C 이다. 반응 시간은 사용된 시약 또는 용매에 따라 달라질 수 있고, 달리 제시되지 않는 한 이는 통상적으로 1 분 내지 48 시간, 바람직하게는 1 분 내지 8 시간이다.
- [0296] 각 단계의 반응에서, 달리 제시되지 않는 한 시약은 기질에 대해, 0.5 당량 내지 20 당량, 바람직하게는 0.8 당량 내지 5 당량으로 사용된다. 시약이 촉매로서 사용되는 경우, 시약은 기질에 대해, 0.001 당량 내지 1 당량, 바람직하게는 0.01 당량 내지 0.2 당량으로 사용된다. 또한 시약이 반응 용매 역할을 하는 경우, 시약은 용매의 양으로 사용된다.
- [0297] 각 단계의 반응에서, 달리 제시되지 않는 한 반응은 용매 없이 또는 적절한 용매 중의 용해 또는 현탁 후에 수행된다. 용매의 특정예에는 실시예 및 하기에 기재되어 있는 용매가 포함된다:
- [0298] 알코올류: 메탄올, 에탄올, tert-부틸 알코올, 2-메톡시에탄올 등;
- [0299] 에테르류: 디에틸 에테르, 디페닐 에테르, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 등;
- [0300] 방향족 탄화수소류: 클로로벤젠, 톨루엔, 자일렌 등;
- [0301] 포화 탄화수소류: 시클로헥산, 헥산 등;
- [0302] 아미드류: N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등;
- [0303] 할로젠화된 탄화수소류: 디클로로메탄, 사염화탄소 등;
- [0304] 니트릴류: 아세토니트릴 등;
- [0305] 술폭시드류: 디메틸 술폭시드 등;
- [0306] 방향족 유기 염기류: 피리딘 등;
- [0307] 산무수물류: 아세트산무수물 등;
- [0308] 유기 산류: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등;
- [0309] 무기 산류: 염산, 황산 등;
- [0310] 에스테르류: 에틸 아세테이트 등;
- [0311] 케톤류: 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등; 및

- [0312] 물.
- [0313] 이러한 용매는, 이의 둘 이상을 적절한 비로 혼합하여 사용될 수 있다.
- [0314] 각 단계의 반응에서 염기가 사용되는 경우, 예를 들어 하기 또는 실시예에 기재되어 있는 임의의 염기가 사용된다.
- [0315] 무기 염기류: 수산화나트륨, 수산화마그네슘 등;
- [0316] 염기성 염류: 탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨 등;
- [0317] 유기 염기류: 트리에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]-7-운데센, 이미다졸, 피페리딘 등;
- [0318] 금속 알콕시드류: 나트륨 에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등;
- [0319] 알칼리 금속 수소화물류: 수소화나트륨 등;
- [0320] 금속 아미드류: 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라지드 등; 및
- [0321] 유기 리튬: n-부틸리튬 등.
- [0322] 각 단계의 반응에서 산 또는 산성 촉매가 사용되는 경우, 예를 들어 하기 또는 실시예에 기재되어 있는 임의의 산 또는 산성 촉매가 사용된다.
- [0323] 무기 산류: 염산, 황산, 질산, 브롬화수소산, 인산 등;
- [0324] 유기 산류: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포술폰산 등; 및
- [0325] 루이스 산: 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 착물, 아연 요오다이드, 무수 알루미늄 클로라이드, 무수 아연 클로라이드, 무수 철 클로라이드 등.
- [0326] 각 단계의 반응은, 자체 공지된 방법, 예를 들어 [Jikken Kagaku Koza (Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), 5th Ed., Vol. 13-19 (edited by The Chemical Society of Japan)]; [Shin Jikken Kagaku Koza (New Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), Vol. 14-15 (edited by The Chemical Society of Japan)]; [Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, Revised, 2nd Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.)]; [Revised Organic Name Reactions]; [The Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.)]; [ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.)]; [Modern Organic Synthesis in the Laboratory Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY Press)]; [Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-14 (Elsevier B.V.)]; [Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, published by Kagaku-Dojin Publishing Company, INC)]; [Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) (1989)] 등에 기재되어 있는 방법 또는 달리 제시되지 않는 한 실시예에 기재되어 있는 방법에 따라 수행된다.
- [0327] 각 단계의 관능기의 보호 또는 탈보호 반응은, 자체 공지된 방법, 예를 들어 ["Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007)]; ["Protecting Groups 3rd Ed." (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004)] 등에 기재되어 있는 방법 또는 실시예에 기재되어 있는 방법에 따라 수행된다. 알코올 등의 히드록실기 또는 페놀성 히드록실기에 대한 보호기의 예에는, 메톡시메틸 에테르, 벤질 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르 등과 같은 에테르 유형 보호기; 아세트산 에스테르 등과 같은 카르복실산 에스테르 유형 보호기; 메탄술폰산 에스테르 등과 같은 술폰산 에스테르 유형 보호기; t-부틸 카르보네이트 등과 같은 탄산 에스테르 유형 보호기 등이 포함된다.
- [0328] 알데히드의 카르보닐기에 대한 보호기의 예에는, 디메틸 아세탈 등과 같은 아세탈 유형 보호기; 시클릭 1,3-디옥산 등과 같은 시클릭 아세탈 유형 보호기 등이 포함된다.
- [0329] 케톤의 카르보닐기에 대한 보호기의 예에는, 디메틸 케탈 등과 같은 케탈 유형 보호기; 시클릭 1,3-디옥산 등과 같은 시클릭 케탈 유형 보호기; O-메틸옥심 등과 같은 옥심 유형 보호기; N,N-디메틸히드라존 등과 같은 히드라존 유형 보호기 등이 포함된다.
- [0330] 카르복실기에 대한 보호기의 예에는, 메틸 에스테르 등과 같은 에스테르 유형 보호기; N,N-디메틸아미드 등과

같은 아미드 유형 보호기 등이 포함된다.

- [0331] 티올기에 대한 보호기의 예에는, 벤질티오 에테르 등과 같은 에테르 유형 보호기; 티오아세트산 에스테르, 티오 카르보네이트, 티오카르바메이트 등과 같은 에스테르 유형 보호기 등이 포함된다.
- [0332] 아미노기 또는 방향족 헤테로시클릭 고리, 예컨대 이미다졸, 피롤, 인돌 등에 대한 보호기의 예에는, 벤질 카르바메이트 등과 같은 카르바메이트 유형 보호기; 아세트아미드 등과 같은 아미드 유형 보호기; N-트리페닐메틸아민 등과 같은 알킬아민 유형 보호기; 메탄술폰아미드 등과 같은 술폰아미드 유형 보호기 등이 포함된다.
- [0333] 보호기는 자체 공지된 방법, 예를 들어 산, 염기, 자외선, 히드라진, 페닐히드라진, 나트륨 N-메틸디티오카르바메이트, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 팔라듐 아세테이트, 또는 트리알킬실릴 할라이드 (예를 들어, 트리메틸실릴 요오다이드, 트리메틸실릴 브로마이드) 를 사용하는 방법, 환원 방법 등에 의해 제거될 수 있다.
- [0334] 각 단계에서 환원 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예에는, 금속 수소화물, 예컨대 리튬 알루미늄 수소화물, 나트륨 트리아세톡시 수소화붕소, 나트륨 시아노수소화붕소, 디이소부틸 알루미늄 수소화물 (DIBAL-H), 나트륨 수소화붕소, 테트라메틸암모늄 트리아세톡시 수소화붕소 등; 보란, 예컨대 보란-테트라히드로푸란 착물 등; 라니 (Raney) 니켈; 라니 코발트; 수소; 포름산; 등이 포함된다. 촉매, 예컨대 팔라듐-탄소, 린들라 촉매 (Lindlar's catalyst) 등은 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합의 환원 방법에서 사용될 수 있다.
- [0335] 각 단계에서 산화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 산화제의 예에는 과산, 예컨대 m-클로로과벤조산 (MCPBA), 과산화수소, t-부틸 히드로과산화물 등; 과염소산염, 예컨대 테트라부틸암모늄 과염소산염 등; 염소산염, 예컨대 나트륨 염소산염 등; 아염소산염, 예컨대 나트륨 아염소산염 등; 과요오드산염, 예컨대 나트륨 과요오드산염 등; 다가 (high-valent) 요오드 시약, 예컨대 요오도실벤젠 등; 망간-함유 시약, 예컨대 이산화망간, 칼륨 과망간산염 등; 납, 예컨대 납 테트라아세테이트 등; 크로뮴-함유 시약, 예컨대 피리디늄 클로로크롬산염 (PCC), 피리디늄 디크롬산염 (PDC), Jones 시약 등; 할로젠 화합물, 예컨대 N-브로모숙신이미드 (NBS) 등; 산소; 오존; 삼산화 황-피리딘 착물; 사산화오스뮴; 이산화셀레늄; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (DDQ); 등이 포함된다.
- [0336] 각 단계에서 라디칼 고리화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 라디칼 개시제의 예에는 아조 화합물, 예컨대 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 등; 수용성 라디칼 개시제, 예컨대 4-4'-아조비스-4-시아노펜탄산 (ACPA) 등; 공기 또는 산소의 존재 하에서 트리에틸보론; 과산화벤조일; 등이 포함된다. 사용되는 라디칼 시약의 예에는 트리부틸스타난, 트리스트리메틸실릴실란, 1,1,2,2-테트라페닐디실란, 디페닐실란, 사마륨 요오다이드 등이 포함된다.
- [0337] 각 단계에서 비티히 반응 (Wittig reaction) 을 수행하는 경우, 사용되는 비티히 시약의 예에는 알킬리텐 포스포란이 포함된다. 알킬리텐 포스포란은, 자체 공지된 방법, 예를 들어 포스포늄염을 강염기로 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0338] 각 단계에서 호르너-에몬스 반응 (Horner-Emmons reaction) 을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예에는 포스포노아세트산 에스테르, 예컨대 메틸 디메틸포스포노아세테이트, 에틸 디에틸포스포노아세테이트 등; 및 염기, 예컨대 알칼리 금속 수소화물, 유기 리튬 등이 포함된다.
- [0339] 각 단계에서 프리델-크라프트 반응 (Friedel-Crafts reaction) 을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예에는 루이스 산 및 산염화물 또는 알킬화제 (예를 들어, 알킬 할라이드, 알코올, 올레핀 등) 가 포함된다. 대안적으로, 유기 또는 무기 산이 루이스 산 대신에 사용될 수 있고, 산 무수물, 예컨대 아세트산 무수물 등이 산염화물 대신에 사용될 수 있다.
- [0340] 각 단계에서 방향족 친핵성 치환 반응을 수행하는 경우, 친핵체 (예를 들어, 아민, 이미다졸 등) 및 염기 (예를 들어, 염기성 염, 유기 염기 등) 가 시약으로서 사용된다.
- [0341] 각 단계에서 탄소 음이온-매개 친핵성 첨가 반응, 탄소 음이온-매개 친핵성 1,4-첨가 반응 (마이클 (Michael) 첨가 반응), 또는 탄소 음이온-매개친핵성 치환 반응을 수행하는 경우, 탄소 음이온을 생성하는데 사용되는 염기의 예에는 유기 리튬, 금속 알콕사이드, 무기 염기, 유기 염기 등이 포함된다.
- [0342] 각 단계에서 그리나르 반응 (Grignard reaction) 을 수행하는 경우, 그리나르 시약의 예에는 아릴 마그네슘 할라이드, 예컨대 페닐 마그네슘 브로마이드 등; 및 알킬 마그네슘 할라이드, 예컨대 메틸 마그네슘 브로마이드 등이 포함된다. 그리나르 시약은 자체 공지된 방법, 예를 들어 용매로서, 에테르 또는 테트라히드로푸란의

존재 하에서, 알킬 할라이드 또는 아릴 할라이드를 금속 마그네슘으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

- [0343] 각 단계에서 크뇌베나겔 축합 반응 (Knoevenagel condensation reaction) 을 수행하는 경우, 2 개의 전자끄는 기 (electron withdrawing group) 가 측면에 나란히 배치된 (flanked) 활성 메틸렌 화합물 (예를 들어, 말론산, 디에틸 말로네이트, 말로노니트릴 등) 및 염기 (예를 들어, 유기 염기, 금속 알콕사이드, 무기 염기) 가 시약으로서 사용된다.
- [0344] 각 단계에서 빌스마이어-해크 반응 (Vilsmeier-Haack reaction) 을 수행하는 경우, 포스포릴 클로라이드 및 아미드 유도체 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 등) 가 시약으로서 사용된다.
- [0345] 각 단계에서 알코올, 알킬 할라이드, 또는 술폰산 에스테르의 아지드화 반응을 수행하는 경우, 사용된 아지드화제의 예에는 디페닐포스포릴아지드 (DPPA), 트리메틸실릴 아지드, 나트륨 아지드 등이 포함된다. 알코올을 아지드화하기 위해, 예를 들어 디페닐포스포릴아지드 및 1,8-디아자바이시클로[5,4,0]온데스-7-엔 (DBU) 을 사용하는 방법, 트리메틸실릴 아지드 및 루이스 산을 사용하는 방법 등이 사용된다.
- [0346] 각 단계에서 환원성 아미노화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예에는 나트륨 트리아세톡시 수소화붕소, 나트륨 시아노수소화붕소, 수소, 포름산 등이 포함된다. 기질이 아민 화합물인 경우, 사용되는 카르보닐 화합물의 예에는 파라포름알데히드뿐 아니라 알데히드, 예컨대 아세트알데히드 등 및 케톤, 예컨대 시클로헥사논 등이 포함된다. 기질이 카르보닐 화합물인 경우, 사용되는 아민의 예에는 1차 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민 등; 2차 아민, 예컨대 디메틸아민 등; 등이 포함된다.
- [0347] 각 단계에서 미츠노부 반응 (Mitsunobu reaction) 을 수행하는 경우, 아조디카르복실산 에스테르 (예를 들어, 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD) 등) 및 트리페닐포스핀이 시약으로서 사용된다.
- [0348] 각 단계에서 에스테르화 반응, 아미드화 반응, 또는 우레아 형성 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예에는 아실 할라이드, 예컨대 산 클로라이드, 산 브로마이드 등; 산무수물, 활성 에스테르, 및 활성화 카르복실산, 예컨대 황산 에스테르 등이 포함된다. 카르복실산에서의 활성화제의 예에는 카르보디이미드 축합제, 예컨대 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록시클로라이드 (WSCD) 등; 트리아진 축합제, 예컨대 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드 n-수화물 (DMT-MM) 등; 탄산 에스테르 축합제, 예컨대 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI) 등; 디페닐포스포릴아지드 (DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노 포스포늄염 (BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 요오다이드 (무카이야마 (Mukaiyama) 시약); 티오닐 클로라이드; 보다 저급 알킬 할로포르메이트, 예컨대 에틸 클로로포르메이트 등; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU); 황산; 이의 조합; 등이 포함된다. 카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 첨가제, 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등이 반응에 추가로 첨가될 수 있다.
- [0349] 각 단계에서 커플링 반응 (coupling reaction) 을 수행하는 경우, 사용되는 금속 촉매의 예에는 팔라듐 화합물, 예컨대 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로비스(트리에틸포스핀)팔라듐(II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II) 클로라이드 등; 니켈 화합물, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈(0) 등; 로듐 화합물, 예컨대 트리스(트리페닐포스핀)로듐(III) 클로라이드 등; 코발트 화합물; 구리 화합물, 예컨대 산화구리, 구리(I) 요오다이드 등; 백금 화합물; 등이 포함된다. 염기가 반응에 추가로 첨가될 수 있다. 상기 염기의 예에는 무기 염기, 염기성 염 등이 포함된다.
- [0350] 각 단계에서 티오카르보닐화 반응을 수행하는 경우, 통상적으로 티오카르보닐화제로서 오황화이린이 사용된다. 오황화이린 이외에도 1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설피드 구조, 예컨대 2,4-비스(4-메톡시페닐-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설피드를 갖는 시약 (Lawesson 시약) 등이 사용될 수 있다.
- [0351] 각 단계에서 볼-치글러 반응 (Wohl-Ziegler reaction) 을 수행하는 경우, 사용되는 할로젠화제의 예에는 N-요오도숙신이미드, N-브로모숙신이미드 (NBS), N-클로로숙신이미드 (NCS), 브롬, 술폰릴 클로라이드 등이 포함된다. 열, 빛, 또는 라디칼 개시제, 예컨대 과산화벤조일, 아조비스이소부티로니트릴 등이 반응에 첨가될 수 있고, 이로 인해 반응이 가속화된다.
- [0352] 각 단계에서 히드록시기의 할로젠화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 할로젠화제의 예에는 할로젠화수소산 및 무기산, 특히 클로린화를 위한 염산, 티오닐 클로라이드, 옥시염화인 등, 및 브롬화를 위한 48% 브롬화수소산 등의 산할로젠화물이 포함된다. 또한, 트리페닐포스핀 및 사염화탄소 또는 사브롬화탄소 등의 작용으로 알

코올에서 알킬 할라이드를 수득하는 방법이 사용될 수 있다. 대안적으로, 알코올의 술폰산 에스테르로의 전환 및 리튬 브로마이드, 리튬 클로라이드, 또는 나트륨 요오다이드로의 후속 반응을 포함하는, 2 개의 반응 단계를 통한 알킬 할라이드 합성 방법이 사용될 수 있다.

[0353] 각 단계에서 아르부조프 반응 (Arbuzov reaction) 을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예에는 알킬 할라이드, 예컨대 에틸 브로모아세테이트 등; 및 포스파이트, 예컨대 트리에틸포스파이트, 트리(이소프로필)포스파이트 등이 포함된다.

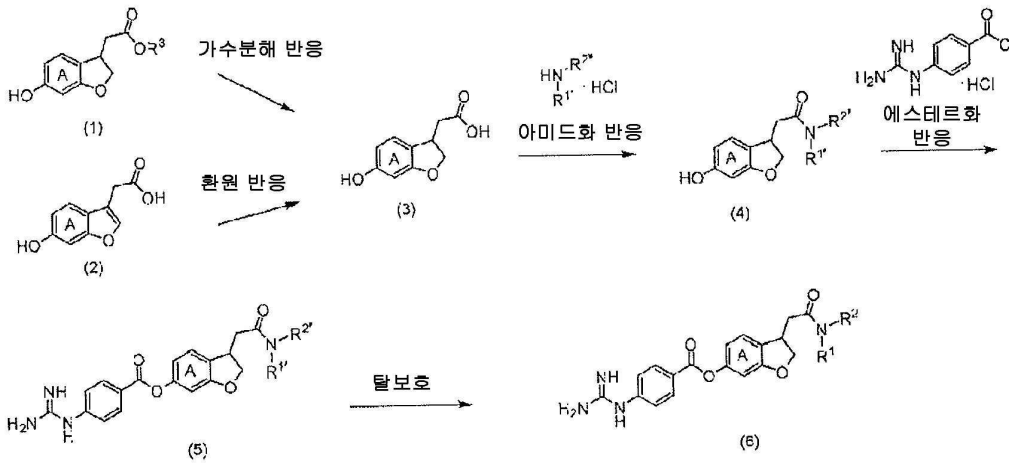
[0354] 각 단계에서 술폰 에스테르화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 술폰화제의 예에는 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, 메탄술포닐 무수물, p-톨루엔술포닐 무수물 등이 포함된다.

[0355] 각 단계에서 가수분해 반응을 수행하는 경우, 산 또는 염기가 시약으로서 사용된다. t-부틸 에스테르의 산 가수분해 반응에서, 환원적으로 t-부틸 양이온 부산물을 트래핑 (trap) 하기 위해 포름산, 트리에틸실란 등이 첨가될 수 있다.

[0356] 각 단계에서 탈수 반응을 수행하는 경우, 사용되는 탈수화제의 예에는 황산, 오산화이인, 옥시염화인, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, 알루미늄, 폴리인산 등이 포함된다.

[0357] 화합물 (1) 중의 화합물 (6) 은 화합물 (1) 또는 화합물 (2) 로부터, 하기 언급된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0358] [화. 13]

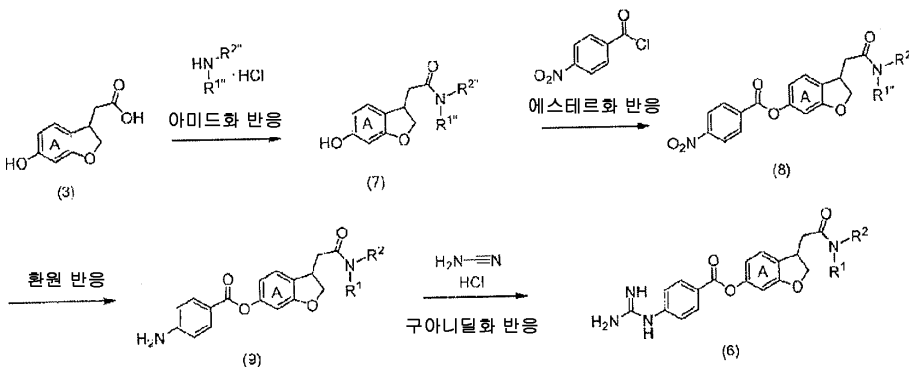


[0359] 여기서 R^1 는 수소 원자 또는 tert-부톡시카르보닐기로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고; R^2 는 1 또는 2 개의 tert-부톡시카르보닐기로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고; R^3 는 C_{1-6} 알킬기를 나타내고; 및 기타 기호는 상기에 정의된 바와 같다.

[0361] 화합물 (1) 및 화합물 (2) 는 각각 자체 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0362] 화합물 (6) 은 또한 화합물 (3) 으로부터, 하기 방법으로 제조될 수 있다.

[0363] [화. 14]



[0364]

- [0365] 여기서 R^1 는 수소 원자 또는 벤질옥시카르보닐기로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고; R^2 는 1 또는 2 개의 벤질옥시카르보닐기로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 나타내고; 및 기타 기호는 상기에 정의된 바와 같다.
- [0366] 화합물 (6) 은, 산성 조건 하에서, 화합물 (9) 의 시안아미드 반응으로 제조될 수 있다.
- [0367] 화합물 (I) 은 이성질체, 예컨대 광학이성질체, 입체이성질체, 위치이성질체, 회전이성질체 등을 가질 수 있다. 이러한 경우, 이러한 이성질체 및 이의 혼합물 전체가 또한 화합물 (I) 에 포함된다. 예를 들어, 화합물 (I) 이 광학이성질체를 갖는 경우, 라세미체로부터 분할된 광학이성질체가 또한 화합물 (I) 에 포함된다. 이러한 이성질체는 각각 자체 공지된 합성 기법, 분리 기법 (예를 들어, 농축, 용매 추출, 컬럼 크로마토그래피, 재결정 등), 광학 분할 기법 (예를 들어, 분별 결정 방법, 키랄 컬럼 방법, 부분입체이성질체 방법 등) 등에 의해 단일 화합물로서 수득될 수 있다.
- [0368] 화합물 (I) 은 결정일 수 있다. 단일 결정형 및 다형성 혼합물은 모두 화합물 (I) 에 포함된다. 결정은 자체 공지된 결정화 방법을 적용하여, 화합물 (I) 을 결정화함으로써 제조될 수 있다.
- [0369] 또한, 화합물 (I) 은 약학적으로 허용가능한 공결정 (cocrystal) 또는 공결정염일 수 있다. 여기서, 공결정 또는 공결정염은, 실온에서 고체이며, 각각 상이한 물리적 특성 (예를 들어, 구조, 용융점, 용해열, 흡습도, 용해도, 안정성 등) 을 갖는 둘 이상의 특정 물질로 이루어지는 결정성 물질을 의미한다. 공결정 및 공결정염은 자체 공지된 공결정화법에 의해 제조될 수 있다.
- [0370] 본 명세서에서, 용융점은, 예를 들어 미세 용융점 기구 (Yanaco model MP-500D 또는 Buchi model B-545) 또는 DSC (시차 주사 열량측정법 (differential scanning calorimetry)) 기구 (SEIKO EXSTAR6000) 등을 사용하여 측정된 용융점을 의미한다.
- [0371] 일반적으로, 용융점은 측정 기구, 측정 조건 등에 따라 가변적일 수 있다. 본 명세서에서, 오차 한계 내에 존재하는 한, 결정은 본원에 기재되어 있는 용융점과 상이한 값을 나타내는 결정일 수 있다.
- [0372] 본 발명의 결정은 물리화학적 특성 (예를 들어, 용융점, 용해도, 안정성) 및 생물학적 특성 (예를 들어, 소질 (disposition) (흡수 특성, 분포, 대사, 배설), 효현의 징후) 에서 탁월하고, 약제로서 매우 유용하다.
- [0373] 화합물 (I) 은 용매화물 (예를 들어, 수화물 등) 일 수 있거나, 또는 비(非)용매화물 (예를 들어, 비수화물 등) 일 수 있다. 이들 모두는 화합물 (I) 에 포함된다.
- [0374] 동위원소 (예를 들어, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I 등) 등으로 표지된 화합물도 또한 화합물 (I) 에 포함된다.
- [0375] ^1H 를 ^2H (D) 로 전환한 중수소 전환 형태도 또한 화합물 (I) 에 포함된다.
- [0376] 동위원소로 표지되었거나 또는 치환된 화합물 (I) 은, 예를 들어 양전자 방사 단층 촬영 (Positron Emission Tomography (PET)) 에 사용하기 위한 트레이서 (tracer) (PET 트레이서) 로서 사용될 수 있고, 이는 의학 진단 분야 등에서 유용하다.
- [0377] 화합물 (I) 또는 이의 프로드러그 (이하, 본 발명의 화합물로 약기함) 는 특히, 생체 내에서 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖고, 이는 엔테로펩티다아제 저해제로서 유용하다.
- [0378] 본 발명의 화합물은 독성 (예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 생식 독성, 심장 독성, 발암성) 이 낮다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약학적 조성물 단독으로 또는 약리학적으로 허용가능한 담체 등과 혼합하여 제조될 수 있고, 이에 따라 포유류 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 양, 원숭이, 사람) 에 안전하게 투여될 수 있다.
- [0379] 본 발명의 화합물은 엔테로펩티다아제에 의해 야기되는 질환 상태 또는 질환의 예방 또는 치료제로서 유용하다.
- [0380] 또한, 본 발명의 화합물은 경구적 흡수성이 낮고, 대사 안정성이 탁월하다.
- [0381] 특히, 본 발명의 화합물은, 징후성 비만 또는 단순성 비만을 기반으로 하는 비만, 비만과 관련된 질환 상태 또는 질환, 식이 장애, 당뇨 (예를 들어, 제 1 형 당뇨, 제 2 형 당뇨, 임신성 당뇨, 비만성 당뇨), 고지혈증 (예를 들어, 고트리글리세리드혈증 (hypertriglyceridemia), 고콜레스테롤혈증, 고 LDL-콜레스테롤혈증, 저 HDL-콜레스테롤혈증, 식후고지혈증), 고혈압, 심부전, 당뇨 합병증 [예를 들어, 신경병 (neuropathy), 신장병 (nephropathy), 망막증 (retinopathy), 당뇨병 심근증 (diabetic cardiomyopathy), 백내장 (cataract), 대혈관

증 (macroangiopathy), 골감소증 (osteopenia), 당뇨병 고삼투혼수 (hyperosmolar diabetic coma), 감염성 질환 (예를 들어, 호흡기 감염, 요로 감염, 소화기 감염, 피부 연조직 감염 (dermal soft tissue infection), 하지 감염 (inferior limb infection), 당뇨병 괴저 (diabetic gangrene), 구강건조증 (xerostomia), 청력저하 (hypacusis), 뇌혈관 장애, 말초 혈관 순환 장애], 대사 증후군 (고트리글리세리드(TG)혈증, 저 HDL 콜레스테롤 (HDL-C)혈증, 고혈압, 복부 비만 및 글루코오스 내성 부전 (impaired glucose tolerance) 으로부터 선택되는 3 개 이상의 질환 상태), 근감소증 (sarcopenia), 역류성 식도염 등의 예방 또는 치료제로서 사용될 수 있다.

[0382] 본 발명의 화합물은, 이의 엔테로펩티다아제 저해 작용을 기반으로 비만의 예방 또는 치료제 또는 당뇨의 예방 또는 치료제로서 특히 유용하다.

[0383] 징후성 비만의 예에는, 내분비성 비만 (예를 들어, 쿠싱 증후군 (Cushing syndrome), 갑상선 기능 저하증, 인슐린종 (insulinoma), 비만성 제 II 형 당뇨, 가성부갑상선 기능 저하증 (pseudohypoparathyroidism), 성선기능 저하증 (hypogonadism)), 중추성 비만 (예를 들어, 시상하부성 비만, 전두엽증후군, 클레인-레빈 증후군 (Kleine-Levin syndrome)), 유전성 비만 (예를 들어, 프레더-윌리 증후군 (Prader-Willi syndrome), 로렌스-문-비들 증후군 (Laurence-Moon-Biedl syndrome)), 약물유도성 비만 (예를 들어, 스테로이드제, 페노티아진 (phenothiazine), 인슐린, 술폰닐우레아 (SU) 제, 베타-블로커 (beta-blocker) 에 의해 야기된 비만) 등이 포함된다.

[0384] 비만과 관련된 질환 상태 또는 질환의 예에는, 글루코오스 내성 부전, 당뇨 (특히, 제 2 형 당뇨, 비만성 당뇨), 지질 대사 이상 (상기 언급된 고지혈증과 동일한 의미임), 고혈압, 심부전, 고요산혈증/통풍 (hyperuricemia/gout), 지방간 (비(非)알코올성 지방간염 (non-alcoholic steato-hepatitis) 포함), 관상 동맥 질환 (심근 경색, 협심증), 뇌경색 (뇌혈전증, 일과성 뇌허혈증 (transient ischemic attack)), 골 또는 관절 질환 (무릎 관절염, 둔부골 관절염, 척추변성증 (spondylosis deformans), 요통 (lumbago)), 수면무호흡증/피크윅 증후군 (Pickwick syndrome), 월경 장애 (월경 주기 장애, 월경 시 월경량 및 월경 주기의 이상, 무월경, 월경-관련 증상의 이상), 대사 증후군 등이 포함된다.

[0385] 1999 년 일본 당뇨 학회 (Japan Diabetes Society) 는 당뇨의 진단 기준을 보고하였다.

[0386] 상기 보고에 따르면, 당뇨는 공복 혈당량 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 126 mg/dl 이상, 75 g 글루코오스 경구부하시험 (75 g OGTT) 에서 2-hr 값 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 200 mg/dl 이상, 및 정상 혈당량 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 200 mg/dl 이상을 만족하는 상태를 의미한다. 또한, 상기 언급된 당뇨에 적용되지 않으면서, "공복 혈당량 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 110 mg/dl 미만 또는 75 g 글루코오스 경구부하시험 (75 g OGTT) 에서 2-hr 값 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 140 mg/dl 미만" (정상형) 이 아닌 상태를 "경계형 (borderline type)" 이라고 지칭한다.

[0387] 또한, 1997 년 ADA (미국 당뇨 학회 (American Diabetes Association)) 및 1998 년 WHO (세계 보건 기구 (World Health Organization)) 도 당뇨의 진단 기준을 보고하였다.

[0388] 상기 보고에 따르면, 당뇨는 공복 혈당량 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 126 mg/dl 이상 및 75 g 글루코오스 경구부하시험에서 2-hr 값 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 200 mg/dl 이상을 만족하는 상태를 의미한다.

[0389] 상기 언급된 ADA 및 WHO 의 보고에 따르면, 글루코오스 내성 부전 (IGT) 은 공복 혈당량 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 126 mg/dl 미만 및 75 g 글루코오스 경구부하시험에서 2-hr 값 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 140 mg/dl 이상 및 200 mg/dl 미만을 만족하는 상태를 의미한다. ADA 의 보고에 따르면, 공복 혈당량 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 110 mg/dl 이상 및 126 mg/dl 미만을 나타내는 상태를 IFG (공복 글루코오스 부전 (Impaired Fasting Glucose)) 로 지칭한다. 반면, WHO 의 보고에 따르면, 75 g 글루코오스 경구부하시험에서 2-hr 값 (정맥 혈장에서의 글루코오스 농도) 이 140 mg/dl 미만을 나타내는 상태를 IFG (Impaired Fasting Glucose) 로 지칭한다.

[0390] 본 발명의 화합물은 또한, 상기 언급된 진단 기준에 따라 측정된 당뇨, 경계형 당뇨, 글루코오스 내성 부전, IFG (Impaired Fasting Glucose) 및 IFG (Impaired Fasting Glycemia) 의 예방 또는 치료제로서 사용된다. 나아가, 본 발명의 화합물은 경계형, 글루코오스 내성 부전, IFG (Impaired Fasting Glucose) 또는 IFG (Impaired Fasting Glycemia) 가 당뇨로 진전되는 것을 방지할 수 있다.

[0391] 본 발명의 화합물은 체중 증가 억제 작용을 갖고, 그 자체로 포유류의 체중 증가 억제제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물이 적용되는 포유류는, 체중 증가의 회피가 요망되는 포유류일 수 있고, 유전적으로 체중

증가의 위험을 지닌 포유류일 수 있거나 또는 당뇨, 고혈압 및/또는 고지혈증 등과 같은 생활습관 질환에 의해 영향을 받은 포유류일 수 있다. 체중 증가는 과도한 식이 섭취 또는 영양적으로 불균형한 식사에 의해 야기될 수 있거나 또는 병용 약물 (concomitant drug) (예를 들어, 트로글리타존 (troglitazone), 로시글리타존 (rosiglitazone), 잉글리타존 (englitazone), 시글리타존 (ciglitazone), 피오글리타존 (pioglitazone) 등과 같은 PPAR-감마 아고니스트와 같은 (agonist-like) 작용을 갖는 인슐린 감작제 등) 로부터 유도될 수 있다. 또한, 체중 증가는 비만이 되기 전의 체중 증가 또는 비만 환자에서의 체중 증가일 수 있다. 본 맥락에서, 비만은 일본인에 대해서는 BMI (체질량지수 (body mass index): 체중 (kg) / [신장 (m)]²) 가 25 이상 (Japan Society for the Study of Obesity (JASSO) 의 기준에 따라) 또는 서양인에 대해서는 BMI 가 30 이상 (WHO 의 기준에 따라) 인 것으로 정의된다.

[0392] 본 발명의 화합물은 또한 대사 증후군의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 심혈관 질환의 발생율은, 단순 생활습관 질환 환자에 비해 대사 증후군 환자에서 유의하게 높다. 따라서, 대사 증후군의 예방 또는 치료는 심혈관 질환을 예방하는데 대단히 중요하다.

[0393] 1999 년 WHO 에 의해 및 2001 년 NCEP 에 의해, 대사 증후군의 진단 기준이 발표되었다. WHO 의 진단 기준에 따르면, 필수요건으로 고인슐린혈증 또는 글루코오스 내성 부전을 갖고, 내장 비만, 이상지질혈증 (고 TG 또는 저 HDL) 및 고혈압 중 둘 이상을 갖는 개인은 대사 증후군을 갖는다고 진단된다 (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification, World Health Organization, Geneva, 1999). USA 의 National Cholesterol Eudcation Program (허혈성 심장 질환 안내서) 의 Adult Treatment Panel III 의 진단 기준에 따르면, 내장 비만, 고트리글리세리드혈증, 저 HDL 콜레스테롤혈증, 고혈압 및 글루코오스 내성 부전 중 셋 이상을 갖는 개인은 대사 증후군을 갖는다고 진단된다 (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), [The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001]).

[0394] 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 골다공증, 악액질 (cachexia) (예를 들어, 암성 악액질, 종양성 악액질, 당뇨성 악액질, 혈관 질환과 관련된 악액질, 내분비성 질환과 관련된 악액질, 감염성 질환과 관련된 악액질 또는 후천 면역결핍증에 의해 야기된 악액질), 지방간, 다낭성 난소 증후군, 신장 질환 (예를 들어, 당뇨성 신장병, 사구체신염 (glomerulonephritis), 사구체 경화증 (glomerulosclerosis), 신증후군 (nephrotic syndrome), 고혈압성 신장 질환, 말기 신장 질환), 근육병, 심근경색, 협심증, 뇌혈관 장애 (예를 들어, 뇌경색, 발작), 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease), 파킨슨 질환 (Parkinson's disease), 불안 장애, 치매, 인슐린 저항성 증후군, 신드롬 X, 고인슐린혈증, 고인슐린혈증에 의해 야기된 지각이상증 (paresthesia), 급성 또는 만성 설사, 염증성 질환 (예를 들어, 만성 류마티스성 관절염, 변형성 척추염 (spondylitis deformans), 변형성 관절염 (arthritis deformans), 요통, 통풍, 수술전 (post-operational) 또는 외상후 (post-traumatic) 염증, 복부 팽창, 신경통, 인후염, 방광염, 간염 (비알코올성 지방간염 포함), 폐렴, 췌장염, 장염, 염증성 장 질환 (염증성 대장 질환 포함), 궤양성 대장염, 위점막 손상 (아스피린에 의해 야기된 위점막손상 포함), 소장 점막 손상, 흡수불량, 고환 기능장애, 내장 비만 증후군 및 근감소증의 예방 또는 치료제로서 사용될 수 있다.

[0395] 나아가, 본 발명의 화합물은 또한, 각종 암 (특히, 유방암 (예를 들어, 침윤성 도관 (invasive ductal) 유방암, 비(非)침윤성 도관 유방암, 염증성 유방암 등), 전립선암 (예를 들어, 호르몬-의존성 전립선암, 호르몬-비의존성 전립선암 등), 췌장암 (예를 들어, 췌장 도관암 등), 위암 (예를 들어, 유두선암 (papillary adenocarcinoma), 점막성선암 (mucous adenocarcinoma), 선편평상피암 (adenosquamous carcinoma) 등), 폐암 (예를 들어, 비(非)-소세포 (non-small cell) 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종 (malignant mesothelioma) 등), 결장암 (예를 들어, 소화관 간질 종양 (gastrointestinal stromal tumor) 등), 직장암 (예를 들어, 소화관 간질 종양 등), 대장암 (예를 들어, 가족성 대장암, 유전성 비(非)-폴리포시스 (non-polyposis) 대장암, 소화관 간질 종양 등), 소장암 (예를 들어, 비(非)-호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma), 소화관 간질 종양 등), 식도암, 십이지장암, 설암, 인두암 (예를 들어, 상인두암, 중인두암, 하인두암 등), 침샘암, 뇌종양 (예를 들어, 송과선 성상세포종 (pineal astrocytoma), 모양세포 성상세포종 (pilocytic astrocytoma), 미만성 성상세포종 (diffuse astrocytoma), 미분화 성상세포종 (anaplastic astrocytoma) 등), 신경초종 (neurilemmoma), 간암 (예를 들어, 1차성 간암, 간의 담관암 (extrahepatic bile duct cancer) 등), 신장암 (예를 들어, 신장세포암, 신우 및 수뇨관의 이행세포암 (transition cell cancer) 등), 담관암, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암 (예를 들어, 상피성 난소암, 성선의 배세포 종양 (extragonadal germ cell tumor), 난소성 배세포 종양, 난소

성 저악성도 종양 (ovarian tumor of low malignant potential) 등), 방광암, 요도암, 피부암 (예를 들어, 안구내 (안구) 흑색종, 메르켈 세포 (Merkel cell) 암종 등), 혈관종, 악성 림프종, 악성 흑색종, 갑상선암 (예를 들어, 수질 갑상선암 등), 부갑상선암, 비강암, 부비강암, 골종양 (예를 들어, 골육종, 유잉 종양 (Ewing tumor), 자궁 육종 (uterine sarcoma), 연조직 육종 (soft tissue sarcoma) 등), 혈관섬유종 (angiofibroma), 망막육종, 음경암, 고환암, 소아 고체 암 (pediatric solid tumor) (예를 들어, 윌름스 종양 (Wilms' tumor), 소아 신장 종양 등), 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), AIDS 에 의해 야기된 카포시 육종, 상악동 (maxillary sinus) 종양, 섬유성 조직구종 (fibrous histiocytoma), 평활근육종 (leiomyosarcoma), 횡문근육종 (rhabdomyosarcoma), 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 등) 등) 의 예방 또는 치료제로서 사용될 수 있다.

[0396] 본 발명의 화합물은 또한 상기 언급된 각종 질환 (예를 들어, 심혈관 문제, 예컨대 심근경색 등) 의 2차 예방 또는 진단 억제에 사용될 수 있다.

[0397] 본 발명의 화합물을 포함하는 약제는, 본 발명의 화합물을 단독으로 사용하여 수득되거나 또는 자체 공지된 방법 (예를 들어, 일본약전 (Japanese Pharmacopoeia) 등에 기재되어 있는 방법) 에 따른 약리학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 수득될 수 있는데, 상기 방법은 약학적 제제를 제조하고, 포유류에게 경구적 또는 비(非)경구적으로 (예를 들어, 정맥 내로, 근육 내로, 피하로, 기관 내로, 비강 내로, 피내로 (intracutaneously), 안구 점적 (ocular instillation), 뇌 내로, 직장으로, 질로, 복강 내로, 종양 내부로, 종양의 근접한 곳으로 등에 투여 및 병변에 직접 투여), 예를 들어 정제 (당 코팅 정제, 필름 코팅 정제, 설하정 (sublingual tablet), 구강내 분해정 (orally disintegrating tablet), 버칼정 (buccal tablet), 등), 알약, 분말, 과립, 캡슐 (소프트 캡슐, 마이크로캡슐 포함), 트로키, 시럽, 액상, 에멀전, 현탁액, 방출제어 (controlled release) 제제 (예를 들어, 빠른 방출 (rapid release) 제제, 느린 방출 (sustained release) 제제, 느린 방출 마이크로캡슐), 에어로졸, 필름 (예를 들어, 경구 내 분해 필름 (orally disintegrating film), 경구 점막에 대해 적용하기 위한 패치 (patch) 필름), 주입 (예를 들어, 피하 주입, 정맥 주입, 근육내 주입, 복강내 주입), 수혈, 피부흡수용 제제, 연고, 로션, 패치, 좌약 (예를 들어, 항문 좌약, 질 좌약), 펠렛, 경비제 (nasal preparation), 경폐제 (pulmonary preparation) (흡입제), 점안제 등으로 안전하게 투여하기 위한 방법이다.

[0398] 경구제를 제조하는 동안, 필요에 따라, 맛의 마스크 (masking), 장용성 (enteric property) 또는 지속성을 목적으로 코팅이 실시될 수 있다.

[0399] 코팅에 사용되기 위한 코팅 기제의 예에는 당 코팅 기제, 수성 필름 코팅 기제, 장용성 필름 코팅 기제 및 느린 방출 필름 코팅 기제가 포함된다.

[0400] 당 코팅 기제로서, 수크로오스가 사용된다. 나아가, 탈크, 침강 탄산칼슘, 젤라틴, 아라비아 고무, 풀루란 (pullulan), 카르나우바 왁스 (carnauba wax) 등으로부터 선택되는 하나 이상의 유형이 조합되어 사용될 수 있다.

[0401] 수성 필름 코팅 기제의 예에는 셀룰로오스 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸히드록시에틸 셀룰로오스 등; 합성 중합체, 예컨대 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E [Eudragit E (상품명)], 폴리비닐피롤리돈 등; 및 다당류, 예컨대 풀루란 등이 포함된다.

[0402] 장용성 필름 코팅 기제의 예에는 셀룰로오스 중합체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시메틸에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등; 아크릴 중합체, 예컨대 메타크릴산 공중합체 L [Eudragit L (상품명)], 메타크릴산 공중합체 LD [Eudragit L-30D55 (상품명)], 메타크릴산 공중합체 S [Eudragit S (상품명)] 등; 및 천연물, 예컨대 셸락 (shellac) 등이 포함된다.

[0403] 느린 방출 필름 코팅 기제의 예에는 셀룰로오스 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로오스 등; 및 아크릴 중합체, 예컨대 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS [Eudragit RS (상품명)], 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 현탁액 [Eudragit NE (상품명)] 등이 포함된다.

[0404] 상기 언급된 코팅 기제는, 이의 2 중 이상을 적절한 비로 혼합한 후 사용될 수 있다. 코팅시, 예를 들어 산화티탄, 적색 산화제2철 등과 같은 차광제가 사용될 수 있다.

[0405] 약학적 제제 중 본 발명의 화합물의 함량은, 총 제제의 약 0.01 내지 약 100 wt% 이다. 투여량은 투여 대상, 투여 경로, 질환, 증상 등에 따라 가변적이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 당뇨 환자 (체중: 약

60 kg) 에 경구적으로 투여되는 경우, 활성 성분 [본 발명의 화합물] 의 일일 투여량은 약 0.01 내지 약 30 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 mg/kg 체중, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 20 mg/kg 체중이다.

이러한 투여량은 1 회 투여될 수 있거나 또는 1 일 당 수 회 (예를 들어, 1 일 당 1 내지 3 회) 에 걸쳐 투여될 수 있다.

- [0406] 상기 언급된 약리학적으로 허용가능한 담체의 예에는, 통상적으로 제제 재료로서 사용되는 각종 유기 또는 무기 담체 재료가 포함된다. 이의 예에는 하기가 포함된다: 고체 제제용 부형제, 운활제, 결합제, 및 분해제; 액체 제제용 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장화제, 완충제 및 무통화제 (soothing agent) 등. 추가로, 필요한 경우, 통상적인 첨가제, 예컨대 보존제, 향산화제, 착색제, 감미제, 흡착제, 습윤제 등이 또한 사용될 수 있다.
- [0407] 부형제의 예에는 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분, 결정질 셀룰로오스, 경질 무수 규산 등이 포함된다.
- [0408] 운활제의 예에는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 콜로이드 규산 등이 포함된다.
- [0409] 결합제의 예에는 결정질 셀룰로오스, 수크로오스, D-만니톨, 텍스트린, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 전분, 수크로오스, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 등이 포함된다.
- [0410] 분해제의 예에는 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 전분 나트륨, L-히드록시프로필셀룰로오스 등이 포함된다.
- [0411] 용매의 예에는 주입용 물, 알코올, 프로필렌 글리콜, Macrogol, 세서미 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일 등이 포함된다.
- [0412] 가용화제의 예에는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산 나트륨 등이 포함된다.
- [0413] 현탁화제의 예에는, 계면활성제, 예컨대 스테아릴 트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 라우릴아미노프로피온 산, 레시틴, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 글리세린 모노스테아레이트 등; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등; 등이 포함된다.
- [0414] 등장화제의 예에는 글루코오스, D-소르비톨, 염화나트륨, 글리세린, D-만니톨 등이 포함된다.
- [0415] 완충제의 예에는: 완충 용액, 예컨대 포스페이트, 아세테이트, 카르보네이트, 시트레이트 등; 등이 포함된다.
- [0416] 무통화제의 예에는 벤질 알코올 등이 포함된다.
- [0417] 보존제의 예에는 파라히드록시벤조산 에스테르, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페닐 알코올, 탈수소 아세트산, 소르브산 등이 포함된다.
- [0418] 향산화제의 예에는 술파이트, 아스코르브산, 알파-토코페롤 등이 포함된다.
- [0419] 착색제의 예에는 수용성 식용 콜 타르 (coal tar) 염료 (예를 들어, 식용 염료, 예컨대 식용 적색 2 호 및 3 호, 식용 황색 4 호 및 5 호, 식용 청색 1 호 및 2 호 등), 수불용성 레이크 (lake) 염료 (예를 들어, 상기 언급된 수용성 식용 타르 염료의 알루미늄 염), 천연 염료 (예를 들어, 베타-카로텐, 클로로필, 적색 산화제2철) 등이 포함된다.
- [0420] 감미제의 예에는 사카린 나트륨, 디칼륨 글리시리지네이트, 아스파탐, 스테비아 등이 포함된다.
- [0421] 추가로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 이외의 약물과 조합으로 사용될 수 있다.
- [0422] 본 발명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 약물 (이하, 때때로 병용 약물로서 약기함) 의 예에는, 항비만제, 당뇨 치료제, 당뇨 합병증 치료제, 고지혈증 치료제, 강압제, 이뇨제, 화학치료제, 면역억제제, 항염증제, 항혈전제, 골다공증 치료제, 비타민, 향치매약, 발기부전 개선 약물, 빈뇨증 (pollakiuria) 또는 요실금 치료제, 곤란한 배뇨 치료제 등이 포함된다. 이의 특정예에는 하기가 포함된다.
- [0423] 항비만제의 예에는 모노아민 흡수 저해제 (예를 들어, 펜터민 (phentermine), 시부트라민 (sibutramine), 마진돌 (mazindol), 플루옥세틴 (fluoxetine), 테소펜신 (tesofensine)), 세로토닌 2C 수용체 아고니스트 (예를 들

어, 로르카세린 (lorcaserin), 세로토닌 6 수용체 안타고니스트, 히스타민 H3 수용체 조절제, GABA 조절제 (예를 들어, 토피라메이트 (topiramate)), 뉴로펩티드 Y 안타고니스트 (예를 들어, 벨네페리드 (velneparit)), 카나비노이드 (cannabinoid) 수용체 안타고니스트 (예를 들어, 리모나반트 (rimonabant), 타라나반트 (taranabant)), 그렐린 (ghrelin) 안타고니스트, 그렐린 수용체 안타고니스트, 그렐린아실화 효소 저해제, 오피오이드 (opioid) 수용체 안타고니스트 (예를 들어, GSK-1521498), 오렉신 (orexin) 수용체 안타고니스트, 멜라노코르틴 (melanocortin) 4 수용체 아고니스트, 11 베타-히드록시스테로이드 탈수소효소 저해제 (예를 들어, AZD-4017), 체장 리파아제 저해제 (예를 들어, 올리스테트 (orlistat), 세틸리스테트 (cetilistat)), 베타 3 아고니스트 (예를 들어, N-5984), 디아실글리세롤 아실트랜스페라아제 1 (DGAT1) 저해제, 아세틸CoA 카르복실라아제 (ACC) 저해제, 스테아로일-CoA 탈포화 (desaturated) 효소 저해제, 마이크로솜 트리글리세리드 전이 단백질 저해제 (예를 들어, R-256918), Na-글루코오스 공수송 (cotransporter) 저해제 (예를 들어, JNJ-28431754, 레모글리플로진 (remogliflozin)), NF 카파 저해제 (예를 들어, HE-3286), PPAR 아고니스트 (예를 들어, GFT-505, DRF-11605), 포스포티로신 포스포타아제 저해제 (예를 들어, 나트륨 바나테이트, 트로두스큐민 (Trodsuquemin)), GPR119 아고니스트 (예를 들어, PSN821, MBX-2982, APD597), 글루코키나아제 활성화제 (예를 들어, AZD-1656), 렙틴 (leptin), 렙틴 유도체 (예를 들어, 메트레렙틴 (metreleptin)), CNTF (섬모 신경영양 인자 (ciliary neurotrophic factor)), BDNF (뇌-유래 신경영양 인자 (brain-derived neurotrophic factor)), 콜레시스토키닌 (cholecystokinin) 아고니스트, 글루카곤과 같은 펩티드-1 (GLP-1) 제제 (예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 GLP-1 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전적으로 합성된 인간 GLP-1 제제; GLP-1 (예를 들어, 엑세나티드 (exenatide), 리라글루티드 (liraglutide))의 단편 또는 유도체, 아밀린 (amylin) 제제 (예를 들어, 프람린티드 (pramlintide), AC-2307), 뉴로펩티드 Y 아고니스트 (예를 들어, PYY3-36, PYY3-36의 유도체, 오비넵티드 (obineptide), TM-30339, TM-30335), 옥신토모듈린 (oxyntomodulin) 제제; FGF21 제제 (예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 FGF21 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전적으로 합성된 인간 FGF21 제제; FGF21의 단편 또는 유도체), 식욕억제제 (예를 들어, P-57) 등이 포함된다.

[0424]

여기서, 당뇨 치료제로서 인슐린 제제 (예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 인슐린 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전적으로 합성된 인간 인슐린 제제; 아연 인슐린; 프로타민 아연 인슐린; 인슐린의 단편 또는 유도체 (예를 들어, INS-1), 경구 인슐린 제제), 인슐린 감작제 (예를 들어, 피오글리타존 (pioglitazone 또는 이의 염 (바람직하게는, 히드로클로라이드), 로지글리타존 (rosiglitazone) 또는 이의 염 (바람직하게는, 말레에이트), 메타글리다센 (Metaglidasen), AMG-131, 발라글리타존 (Balaglitazone), MBX-2044, 리보글리타존 (Rivoglitazone), 알레글리타자르 (Aleglitazar), 치글리타자르 (Chiglitazar), 로베글리타존 (Lobeglitazone), PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, W02007/013694, W02007/018314, W02008/093639 또는 W02008/099794 에 기재되어 있는 화합물), 알파-글루코시다아제 저해제 (예를 들어, 보글리보오스 (voglibose), 아카르보오스 (acarbose), 미글리톨 (miglitol), 에미글리테이트 (emigliatate)), 비구아니드 (biguanide) (예를 들어, 메트포르민 (metformin), 부포르민 (buformin) 또는 이의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드, 푸마레이트, 숙시네이트)), 인슐린 분비촉진제 (secretagogue) (예를 들어, 숄포닐우레아 (예를 들어, 톨부트아미드 (tolbutamide), 글리벤클라미드 (glibenclamide), 글리클라지드 (gliclazide), 클로르프로프아미드 (chlorpropamide), 톨라즈아미드 (tolazamide), 아세토헥사미드, 글리코피라미드, 글리메피리드 (glimepiride), 글리피지드 (glipizide), 글리부졸 (glybuzole)), 레파글리니드 (repaglinide), 나테글리디니드 (nateglinide), 미티글리니드 (mitiglinide) 또는 이의 칼슘염 수화물), 디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제 (예를 들어, 알로글리프틴 (Alogliptin) 또는 이의 염 (바람직하게는, 벤조에이트), 트레라그리프틴 (Trelagliptin) 또는 이의 염 (바람직하게는, 숙시네이트), 빌다글리프틴 (Vildagliptin), 시타글리프틴 (Sitagliptin), 삭사글리프틴 (Saxagliptin), BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 베타-3 아고니스트 (예를 들어, N-5984), GPR40 아고니스트 (예를 들어, 파시글리팜 (fasiglifam), W02004/041266, W02004/106276, W02005/063729, W02005/063725, W02005/087710, W02005/095338, W02007/013689 또는 W02008/001931 에 기재되어 있는 화합물), GLP-1 수용체 아고니스트 (예를 들어, GLP-1, GLP-1 MR 제제, 리라글루티드 (liraglutide), 엑세나티드 (exenatide), AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, 알비글루티드 (albiglutide)), 아밀린 아고니스트 (예를 들어, 프람린티드 (pramlintide)), 포스포티로신 포스포타아제 저해제 (예를 들어, 나트륨 바나테이트), 글루코오스신생합성 저해제 (예를 들어, 글리코겐 포스포릴라아제 저해제, 글루코오스-6-포스포타아제 저해제, 글루카곤 안타고니스트, FBPase 저해제), SGLT2 (나트륨-글루코오스 공수송 2) 저해제 (예를 들어, 다파글리플로진 (Dapagliflozin), AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, 레모글리플로진 (Remogliflozin), ASP1941), SGLT1

저해제, 11 베타-히드록시스테로이드 탈수소효소 저해제 (예를 들어, BVT-3498, INCB-13739), 아디포넥틴 (adiponectin) 또는 이의 아고니스트, IKK 저해제 (예를 들어, AS-2868), 렙틴 내성 개선 약물, 소마토스타틴 (somatostatin) 수용체 아고니스트, 글루코키나아제 활성화제 (예를 들어, 피라글리아틴 (Piragliatin), AZD1656, AZD6370, TTP-355, W02006/112549, W02007/028135, W02008/047821, W02008/050821, W02008/136428 또는 W02008/156757 에 기재되어 있는 화합물), GIP (글루코오스-의존성 인슐린촉진 펩티드 (Glucose-dependent insulintropic peptide)), GPR119 아고니스트 (예를 들어 PSN821, MBX-2982, APD597), FGF21, FGF 유사체 등이 언급될 수 있다.

[0425] 당뇨 합병증 치료제로서, 알도오스 환원효소 저해제 (예를 들어, 톨레스테트 (tolrestat), 에팔레스테트 (epalrestat), 조폴레스테트 (zopolrestat), 피다레스테트 (fidarestat), CT-112, 라니레스테트 (ranirestat) (AS-3201), 리도레스테트 (lidorestat)), 신경영양 인자 및 이를 증가시키는 약물 (예를 들어, NGF, NT-3, BDNF, W001/14372 에 기재되어 있는 신경영양 생산/분비 촉진제 (예를 들어, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸), W02004/039365 에 기재되어 있는 화합물), PKC 저해제 (예를 들어, 루복시스타우린 메실레이트 (ruboxistaurin mesylate)), AGE 저해제 (예를 들어, ALT946, N-펜아실티아졸륨 브로마이드 (ALT766), EXO-226, 피리도린 (Pyridorin), 피리드옥사민 (pyridoxamine), GABA 수용체 아고니스트 (예를 들어, 가바펜틴 (gabapentin), 프레가발린 (pregabalin)), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 저해제 (예를 들어, 듀록세틴 (duloxetine)), 나트륨 채널 저해제 (예를 들어, 라코스아미드 (lacosamide), 활성 산소 스캐빈저 (scavenger) (예를 들어, 티옥산), 뇌혈관 확장제 (cerebral vasodilator) (예를 들어, 티아푸리드 (tiapuride), 맥실레틴 (mexiletine)), 소마토스타틴 수용체 아고니스트 (예를 들어, BIM23190), 세포자살 (apoptosis) 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 저해제 등이 언급될 수 있다.

[0426] 고지혈증 치료제로서, HMG-CoA 환원효소 저해제 (예를 들어, 프라바스타틴 (pravastatin), 심바스타틴 (simvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 아토르바스타틴 (atorvastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로수바스타틴 (rosuvastatin), 피타바스타틴 (pitavastatin) 또는 이의 염 (예를 들어, 나트륨염, 칼슘염)), 스쿠알렌 합성효소 저해제 (예를 들어, W097/10224 에 기재되어 있는 화합물, 예를 들어 N-[[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라히드로-4,1-벤즈옥사제핀-3-일]아세틸]피페리딘-4-아세트산), 피브레이트 (fibrate) 화합물 (예를 들어, 베자피브레이트 (bezafibrate), 클로피브레이트 (clofibrate), 심피브레이트 (simfibrate), 클리노피브레이트 (clinofibrate), 음이온 교환 수지 (예를 들어, 콜레스티라민 (colestyramine), 프로부콜 (probuco), 니코틴산 약물 (예를 들어, 니코몰 (nicomol), 니세리트롤 (niceritrol), 니아스판 (niaspan)), 에틸 이코사펜테이트, 피토스테롤 (phytosterol) (예를 들어, 소이스테롤 (soysterol), 감마 오리지놀 (gamma oryzanol)), 콜레스테롤 흡수 저해제 (예를 들어, 제키아 (zechia)), CETP 저해제 (예를 들어, 달세트라피브 (dalcetrapib), 아나세트라피브 (anacetrapib)), 오메가-3 지방산 제제 (예를 들어, 오메가-3-지방산 에틸 에스테르 90 (오메가-3-산 에틸 에스테르 90)) 등이 언급될 수 있다.

[0427] 강압제의 예에는 안지오텐신 (angiotensin) 전환 효소 저해제 (예를 들어, 카프토프릴 (captopril), 에나라프릴 (enalapril), 델라프릴 (delapril) 등), 안지오텐신 II 안타고니스트 (예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸 (candesartan cilexetil), 칸데사르탄, 로사르탄 (losartan), 로사르탄 칼륨, 에프로사르탄 (eprosartan), 발사르탄 (valsartan), 텔미사르탄 (telmisartan), 이르베사르탄 (irbesartan), 타소사르탄 (tasosartan), 올메사르탄 (olmesartan), 올메사르탄 메독소밀 (olmesartan medoxomil), 아질사르탄 (azilsartan), 아질사르탄 메독소밀 (azilsartan medoxomil)), 칼슘 안타고니스트 (예를 들어, 마니디핀 (manidipine), 니페디핀 (nifedipine), 암로디핀 (amlodipine), 에포니디핀 (efonidipine), 니카르디핀 (nicardipine), 암로디핀, 클리니디핀 (cilnidipine) 등), 베타 블로커 (blocker) (예를 들어, 메토프롤롤 (metoprolol), 아테놀롤 (atenolol), 프로프라놀롤 (propranolol), 카르베딜롤 (carvedilol), 핀돌롤 (pindolol) 등), 클로니딘 (clonidine) 등이 포함된다.

[0428] 이뇨제로서, 예를 들어 잔틴 유도체 (예를 들어, 테오브로민 나트륨 살리실레이트, 테오브로민 칼슘 살리실레이트 등), 티아지드 제제 (예를 들어, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤질히드로클로로티아지드, 퀴놀루티아지드, 폴리 5 티아지드, 메티클로티아지드 등), 항알도스테론 (antialdosterone) 제제 (예를 들어, 스피로노락톤 (spironolactone), 트리암테렌 (triamterene) 등), 탄산무수화효소 저해제 (예를 들어, 아세트아졸아미드 등), 클로로벤젠술폰아미드 제제 (예를 들어, 클로르탈리돈 (chlortalidone), 메프루시드 (mefruside), 인다프아미드 (indapamide) 등), 아조세미드 (azosemide), 이소소르비드 (isosorbide), 에타크린산, 피레타니드 (piretanide), 부메타니드

(bumetanide), 푸로세미드 (furosemide) 등이 언급될 수 있다.

- [0429] 화학치료제의 예에는 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 이포스파미드), 항대사물질 (antimetabolite) (예를 들어, 메토트렉세이트 (methotrexate), 5-플루오로우라실), 항암성 항생제 (예를 들어, 미토마이신 (mitomycin), 아드리아마이신 (adriamycin)), 식물 유래 항암제 (예를 들어, 빈크리스틴 (vincristine), 빈데신 (vindesine), 탁솔 (Taxol)), 시스플라틴 (cisplatin), 카르보플라틴 (carboplatin), 에토포시드 (etoposide) 등이 포함된다. 이들 중에서, 5-플루오로우라실 유도체 후트론 (Furtulon) 또는 네오후트론 (Neofurtulon) 등이 바람직하다.
- [0430] 면역요법제의 예에는 미생물 또는 박테리아 성분 (예를 들어, 무라밀 디펩티드 유도체, 피시바닐 (Picibanil)), 면역강화 활성을 갖는 다당류 (예를 들어, 렌티난 (lentinan), 시조피란 (sizofiran), 크레스틴 (Krestin)), 유전 공학 기법에 의해 수득된 시토킨 (예를 들어, 인터페론 (interferon), 인터류킨 (interleukin (IL))), 콜로니-자극 인자 (예를 들어, 과립구 콜로니-자극 인자, 에리트로포이에틴 (erythropoietin)) 등이 포함된다. 이들 중에서, 인터류킨, 예컨대 IL-1, IL-2, IL-12 등이 바람직하다.
- [0431] 항염증제의 예에는 비(非)스테로이드 항염증성 약물, 예컨대 아스피린, 아세트아미노펜, 인도메타신 등이 포함된다.
- [0432] 항혈전제로서, 헤파린 (heparin) (예를 들어, 헤파린 나트륨, 헤파린 칼슘, 에녹사파린 (enoxaparin) 나트륨, 달테파린 (dalteparin) 나트륨), 와파린 (warfarin) (예를 들어, 와파린 칼륨), 항트롬빈 (anti-thrombin) 약물 (예를 들어, 아라가트로반 (aragatroban), 다비가트란 (dabigatran)), Fxa 저해제 (예를 들어, 리바록사반 (rivaroxaban), 아픽사반 (apixaban), 에독사반 (edoxaban), YM150, W002/06234, W02004/048363, W02005/030740, W02005/058823 또는 W02005/113504 에 기재되어 있는 화합물), 혈전용해제 (예를 들어, 우로키나아제 (urokinase), 티소키나아제 (tisokinase), 알테플라아제 (alteplase), 나테플라아제 (nateplase), 몬테플라아제 (monteplase), 파미테플라아제 (pamiteplase)), 혈소판 응집 저해제 (예를 들어, 티클로피딘 (ticlopidine) 히드로클로라이드, 클로피도그렐 (clopidogrel), 프라스그렐 (prasugrel), E5555, SHC530348, 실로스타졸 (cilostazol), 에틸 이코사펜테이트, 베라프로스트 (beraprost) 나트륨, 사르포그렐레이트 (sarpogrelate) 히드로클로라이드) 등이 언급될 수 있다.
- [0433] 골다공증 치료제의 예에는 알파칼시돌 (alfacalcidol), 칼시트리올 (calcitriol), 엘카토닌 (elcatonin), 칼시토닌 살몬 (calcitonin salmon), 에스트리올 (estriol), 이프리플라본 (ipriflavone), 파미드로네이트 (pamidronate) 디나트륨, 알렌드로네이트 (alendronate) 나트륨 수화물, 인카드로네이트 (incadronate) 디나트륨, 리세드로네이트 (risedronate) 디나트륨 등이 포함된다.
- [0434] 비타민의 예에는 비타민 B₁, 비타민 B₁₂ 등이 포함된다.
- [0435] 항치매약의 예에는 타크린 (tacrine), 도네페질 (donepezil), 리바스티그민 (rivastigmine), 갈란트아민 (galanthamine) 등이 포함된다.
- [0436] 발기부전 개선 약물의 예에는 아포모르핀 (apomorphine), 실дена필 (sildenafil) 시트레이트 등이 포함된다.
- [0437] 빈뇨증 또는 요실금 치료제의 예에는 플라복세이트 (flavoxate) 히드로클로라이드, 옥시부티닌 (oxybutynin) 히드로클로라이드, 프로피베린 (propiverine) 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0438] 곤란한 배뇨 치료제의 예에는 아세틸콜린 에스테라아제 저해제 (예를 들어, 디스티그민 (distigmine)) 등이 포함된다.
- [0439] 나아가, 동물 모델에서 또는 임상적으로 약액질 (cachexia)-개선 작용을 갖는 것으로 확인된 약물, 즉, 고리형 산소화효소 저해제 (예를 들어, 인도메타신 (indomethacin)), 프로게스테론 (progesterone) 유도체 (예를 들어, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트), 글루코코르티코이드 (glucocorticoid) (예를 들어, 텍사메타손 (dexamethasone)), 메토클로프라미드 (metoclopramide) 약물, 테트라히드로칸나비놀 (cannabinol) 약물, 지방 대사 개선 제제 (예를 들어, 에이코사펜타에논산), 성장 호르몬, IGF-1, 또는 약액질-유도 인자 TNF-알파, LIF, IL-6 또는 온코스타틴 (Oncostatin) M 등에 대한 항체는 본 발명의 화합물과 또한 조합으로 사용될 수 있다.
- [0440] 대안적으로, 당화 저해제 (예를 들어, ALT-711), 신경 재생 촉진제 (예를 들어, Y-128, VX853, 프로사프티드 (prosaptide)), 항우울제 (예를 들어, 데시프라민 (desipramine), 아미트리프틸린 (amitriptyline), 이미프라민 (imipramine)), 항간질제 (예를 들어, 라모트리진 (lamotrigine), 트리렙탈 (trileptal), 케프라

(Keppra), 조네그란 (Zonegran), 프레가발린 (Pregabalin), 하르코세리드 (Harkoseride), 카르바마제핀 (carbamazepine)), 항부정맥제 (예를 들어, 맥실레틴 (mexiletine)), 아세틸콜린 수용체 리간드 (예를 들어, ABT-594), 엔도텔린 (endothelin) 수용체 안타고니스트 (예를 들어, ABT-627), 모노아민 흡수 저해제 (예를 들어, 트라마돌 (tramadol)), 마약성 진통제 (예를 들어, 모르핀), GABA 수용체 아고니스트 (예를 들어, 가바펜틴, 가바펜틴의 MR 제제), 알파 2 수용체 아고니스트 (예를 들어, 클로니딘 (clonidine)), 국소 진통제 (예를 들어, 캡사이신 (capsaicin)), 항불안제 (예를 들어, 벤조티아제핀 (benzothiazepine)), 포스포디에스테라아제 저해제 (예를 들어, 실데나필 (sildenafil)), 도파민 수용체 아고니스트 (예를 들어, 아포모르핀), 미다졸람 (midazolam), 케토코나졸 (ketoconazole) 등이 본 발명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있다.

[0441] 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 조합으로 사용하는 경우, 약물의 각각의 양은, 약물의 부작용을 고려한 안전 범위 내에서 감소될 수 있다. 또한, 병용 약물의 투여량은 감소될 수 있다. 이에 따라, 병용 약물에 의해 야기될 수 있는 부작용이 효과적으로 방지될 수 있다.

[0442] 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 조합함으로써, 하기와 같은 우수한 효과가 달성될 수 있다:

[0443] (1) 본 발명의 화합물 또는 병용 약물의 단독 투여와 비교해볼 때, 본 발명의 화합물 또는 병용 약물의 투여량이 감소될 수 있음;

[0444] (2) 본 발명의 화합물과 상이한 작용 메커니즘을 갖는 병용 약물을 선택함으로써, 치료 기간이 보다 길게 설정될 수 있음;

[0445] (3) 본 발명의 화합물과 상이한 작용 메커니즘을 갖는 병용 약물을 선택함으로써, 지속적인 치료 효과가 고안될 수 있음;

[0446] (4) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 조합하여 사용함으로써 시너지적 효과가 제공될 수 있음;

[0447] 등.

[0448] 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 조합으로 사용하는 경우, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 투여 시간은 제한되어 있지 않고, 본 발명의 화합물 및 병용 약물은 동시에 또는 시간차를 두고, 투여 대상에게 투여될 수 있다. 병용 약물의 투여량은 임상적 상황에서 이용된 투여량과 일치될 수 있고, 투여 대상, 투여 경로, 질환, 조합 등에 따라 적절히 결정될 수 있다.

[0449] 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 투여 형태의 예에는 하기가 포함된다: (1) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 동시에 가공하여 수득한 단일 제제를 투여함, (2) 개별적으로 제조된, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 제제 중 2 종류를, 동일한 투여 경로를 통해 동시 투여함, (3) 개별적으로 제조된, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 제제 중 2 종류를 시간차를 두고 동일한 투여 경로를 통해 투여함, (4) 개별적으로 제조된, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 제제 중 2 종류를, 상이한 투여 경로를 통해 동시 투여함, (5) 개별적으로 제조된, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 제제 중 2 종류를 시간차를 두고 상이한 투여 경로를 통해 투여함 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 병용 약물 순서로, 또는 역순으로 투여) 등.

[0450] **실시예**

[0451] 본 발명은 하기 실시예, 시험예 및 제형예에 의해 상세하게 설명되지만, 이는 본 발명을 한정하는 것으로 이해되어서는 안된다. 또한, 본 발명은 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 선에서 변경될 수 있다.

[0452] 하기 실시예에서의 용어 "실온" 은, 일반적으로 약 10C 내지 약 35C 의 범위를 의미한다. 달리 제시되지 않는 한, 혼합 용매에서 사용되는 비는 용량비를 의미한다. 달리 제시되지 않는 한, % 는 wt% 를 의미한다.

[0453] 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에서의 용어 "NH" 는 아미노프로필실란-결합 실리카 겔이 사용되었다는 것을 의미한다. HPLC (고속 액체 크로마토그래피 (high-performance liquid chromatography)) 에서의 용어 "C18" 은 옥타데실-결합 실리카 겔이 사용되었다는 것을 의미한다. 달리 제시되지 않는 한, 용리 용매에서 사용되는 비는 용량비를 의미한다.

[0454] 이하 실시예에서는 하기 기재된 약어가 사용된다.

[0455] mp: 용융점

[0456] MS: 질량 스펙트럼

- [0457] $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$, $[M-H]^-$: 분자 이온 피크
- [0458] M: 몰 농도
- [0459] N: 노르말
- [0460] $CDCl_3$: 중수소첨가 클로로포름
- [0461] $DMSO-d_6$: 중수소첨가 디메틸 술폭시드
- [0462] 1H NMR: 양성자 핵자기 공명
- [0463] LC/MS: 액체 크로마토그래피 질량 분석계
- [0464] ESI: 전자분무 이온화
- [0465] APCI: 대기압 화학 이온화
- [0466] THF: 테트라히드로푸란
- [0467] DME: 1,2-디메톡시에탄
- [0468] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0469] DMA: N,N-디메틸아세트아미드
- [0470] NMP: 1-메틸-2-피롤리돈
- [0471] HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸
- [0472] WSC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
- [0473] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0474] 1H NMR 을 Fourier 변환형 NMR 로 측정하였다. ACD/SpecManager (상품명) 등을 사용하여 분석하였다. 히드록실기, 아미노기 등의 양성자의 매우 완만한 피크는 언급되지 않았다.
- [0475] MS 를 LC/MS 를 사용하여 측정하였다. ESI 또는 APCI 가 이온화 방법으로서 사용되었다. 데이터는 실측치 (found) 로 기재하였다. 일반적으로, 분자 이온 피크가 관측된다. tert-부톡시카르보닐기를 갖는 화합물의 경우, tert-부톡시카르보닐기 또는 tert-부틸기의 제거로부터 유도된 프래그먼트 이온 (fragment ion) 피크가 관찰될 수 있다. 히드록실기를 갖는 화합물의 경우, H_2O 의 제거로부터 유도된 프래그먼트 이온 피크가 관찰될 수 있다. 염의 경우, 유리 형태의 프래그먼트 이온 피크 또는 분자 이온 피크가 일반적으로 관찰된다.
- [0476] 원소 분석치 (Anal.) 는 산출치 (Calcd) 및 실측치 (Found) 로 제시되었다.
- [0477] 실시예 1
- [0478] N-(((3S)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산
- [0479] A) (S)-2-(6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트산
- [0480] 2 M 수성 수산화나트륨 용액 (1081 mL) 을, 5C 에서 30 분에 걸쳐, 메탄올 (360 mL) 중 (S)-메틸 2-(6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세테이트 (180 g) 의 용액에 첨가하고 (내부 온도: 10C 이하), 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 5C 에서 1 M 염산 (2354 mL) 을 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (900 mL x2) 로 추출하였다. 추출물을 염수 (140 mL) 로 세정한 후, 무수 마그네슘 술페이트로 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 증류하여 표제 화합물 (166 g) 을 수득하였다.
- [0481] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) delta 2.39-2.53 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J = 16.4, 5.6 Hz), 3.55-3.68 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J = 9.0, 6.8 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 9.0 Hz), 6.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 9.28 (1H, brs), 12.26 (1H, brs).

- [0482] B) (S)-디벤질 2-(2-((S)-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트
- [0483] HOBT · H₂O (111 g) 및 WSC 히드로클로라이드 (138 g) 을, 0C 에서 (S)-2-(6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트산 (127.5 g), (S)-디벤질 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (253 g), 디이소프로필에틸아민 (286 mL), 및 DMF (650 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 1 M 염산 (1275 mL) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집한 후, 물로 세정하여 표제 화합물 (308 g) 을 수득하였다.
- [0484] MS: [M+H]⁺ 490.2.
- [0485] C) (S)-디벤질 2-(2-((S)-6-((4-니트로벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트
- [0486] 4-니트로벤조일 클로라이드 (110 g) 를, 피리딘 (500 mL) 중 (S)-디벤질 2-(2-((S)-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (96.6 g) 의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 1 M 염산 (1500 mL) 을 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (4000 mL) 로 추출하였다. 추출물을 1 M 염산 (1500 mL) 으로, 수성 암모니아 용액 (28% 암모니아 용액 (20 mL) 및 물 (1000 mL) 의 혼합 용액) 으로 2 회, 1 M 염산 (1500 mL) 으로, 및 염수 (200 mL) 로 세정한 후, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 용매를 증류하였다. 잔여물을 tert-부틸 메틸 에테르로 세정하여 표제 화합물 (116 g) 을 수득하였다.
- [0487] MS: [M+H]⁺ 639.3.
- [0488] D) (S)-2-(2-((S)-6-((4-아미노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙신산
- [0489] 10% 팔라듐 탄소 (9 g) 를, THF (900 mL) 중 (S)-디벤질 2-(2-((S)-6-((4-니트로벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (90 g) 의 용액에 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 동일하게, (S)-디벤질 2-(2-((S)-6-((4-니트로벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (90 g 및 88.4 g) 를 반응시켰다. 각각의 불용성 물질을 여과한 후, 감압 하에서 수득한 여과액을 농축하여 표제 화합물을 미정제 생성물로서 수득하였다.
- [0490] MS: [M+H]⁺ 429.2.
- [0491] E) N-(((3S)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산
- [0492] 4 M 염화수소/시클로헥센 메틸 에테르 (12.8 mL) 를, 실온에서 상기 언급된 방법에 의해 미정제 생성물로서 수득된 (S)-2-(2-((S)-6-((4-아미노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙신산 (7.31 g), 시안아미드 (2.153 g), 및 tert-부탄올 (150 mL) 의 용액에 첨가하고, 및 혼합물을 60C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온에서 암모늄 아세테이트 (3.95 g) 의 수용액 (50 mL) 및 물 (150 mL) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 상기과 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 수득한 침전물을 여과로 수집하고, 아세토니트릴/물 (5:1) 및 에틸 아세테이트로 세정하여 표제 화합물 (6.81 g) 을 미정제 생성물로서 수득하였다.
- [0493] Diaion HP-20 (상품명) (1.5 g) 을, 실온에서 상기 언급된 방법에 의해 수득된 500 mg 의 미정제 생성물 및 1 M 염산/아세토니트릴 (25 mL, 20:80) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기과 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과하고, 20% 물/아세토니트릴 (50 mL) 로 세정하고, 및 감압 하에서, 수득한 여과액 중 아세토니트릴을 증류하였다. 잔여물을 암모늄 아세테이트로 중화하고, 수득한 침전물을 여과로 수집하고, 물 및 아세토니트릴로 세정하여 표제 화합물 (420 mg) 을 미정제 결정으로서 수득하였다. 2-부타논 (5 mL) 을, 50C 에서 수득한 미정제 결정 (400 mg) 및 10% 물/아세트산 (5 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기과 동일한 온도에서 30 분 동안 교반한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 수득한 침전물을 여과로 수집하고, 2-부타논/물 (1:1) 로 세정하여 표제 화합물 (360 mg) 을 수득하였다.
- [0494] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) delta 2.17-2.81 (4H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.21-4.34 (2H, m), 4.71 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.68 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.81 (4H, brs), 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.7 Hz).
- [0495] 실시예 2

- [0496] N-(((3R)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산
- [0497] A) (S)-디-tert-부틸 2-(2-((R)-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트
- [0498] 1 M 수성 수산화나트륨 용액 (25 mL) 을, 얼음 냉각 하에서 (R)-메틸 2-(6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세테이트 (2.55 g), 메탄올 (25 mL), 및 THF (25 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 얼음 냉각 하에서 1 M 염산 (50 mL) 을 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세정한 후, 무수 나트륨 술페이트로 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 증류하여 고체 물질을 수득하였다. (S)-디-tert-부틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (5.18 g), 디이소프로필에틸아민 (6.42 mL), WSC 히드로클로라이드 (3.52 g), 및 HOBt · H₂O (2.81 g) 을, 얼음 냉각 하에서, 수득한 고체 물질 및 DMF (100 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드의 포화 수용액을 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M 염산, 물, 탄산수소나트륨의 포화 수용액, 및 염수로 세정한 후, 무수 나트륨 술페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 용매를 증류하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 으로 정제하여 표제 화합물 (5.087 g) 을 수득하였다.
- [0499] MS: [M-H]⁻ 420.1.
- [0500] B) (S)-디-tert-부틸 2-(2-((R)-6-((4-구아니디노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트
- [0501] 4-구아니디노벤조일 클로라이드 히드로클로라이드 (3.68 g) 를, 50C 에서 (S)-디-tert-부틸 2-(2-((R)-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (3.31 g), 피리딘 (4 mL), 및 NMP (4 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산, 이어서 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (2.566 g) 을 수득하였다.
- [0502] MS: [M+H]⁺ 583.3.
- [0503] C) N-(((3R)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 트리플루오로아세테이트
- [0504] (S)-디-tert-부틸 2-(2-((R)-6-((4-구아니디노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (2.566 g) 를, 얼음 냉각 하에서 TFA (50 mL) 중 에 용해시키고, 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서, 반응 혼합물을 농축시키고, 디이소프로필 에테르 (100 mL) 를 잔여물 및 아세트니트릴 (10 mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 침전물을 여과로 수집한 후, 아세트니트릴/디이소프로필 에테르 (1:10) 로 세정하여 표제 화합물 (2.435 g) 을 수득하였다.
- [0505] MS: [M+H]⁺ 471.2.
- [0506] D) N-(((3R)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산
- [0507] N-(((3R)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 트리플루오로아세테이트 (2.897 g), 아세트니트릴 (15 mL), 및 물 (75 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과로 수집한 후, 아세트니트릴/물 (1:10) 로 세정하고, 감압 하, 60C 에서 건조시켜 표제 화합물 (2.123 g) 을 수득하였다.
- [0508] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) delta 2.23-2.78 (4H, m), 3.71-3.88 (1H, m), 4.30 (2H, dd, J = 9.0, 6.6 Hz), 4.69 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.65-6.74 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (4H, brs), 7.99 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz).
- [0509] 실시예 3
- [0510] N-((6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산
- [0511] A) 2-(6-히드록시-4-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트산
- [0512] 10% 팔라듐 탄소 (40 mg) 를, 메탄올 (3 mL) 중 2-(6-히드록시-4-메틸벤조푸란-3-일)아세트산 (200 mg) 의 용

액에 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하, 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과한 후, 감압 하에서, 수득한 여과액을 농축시켜 표제 화합물 (207 mg) 을 수득하였다.

[0513] MS: $[M-H]^-$ 207.0.

[0514] B) (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(6-히드록시-4-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트

[0515] (S)-디-tert-부틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (357 mg), WSC 히드로클로라이드 (279 mg), HOBt · H₂O (223 mg), 및 디이소프로필에틸아민 (0.508 mL) 를, 실온에서 2-(6-(히드록시-4-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트산 (202 mg) 및 DMF (3 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M 염산 및 염수로 세정한 후, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 및 감압 하에서 용매를 증류하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여 표제 화합물 (322 mg) 을 수득하였다.

[0516] MS: $[M+Na]^+$ 458.2.

[0517] C) (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(6-((4-구아니디노벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 트리플루오로아세테이트

[0518] 4-구아니디노벤조일 클로라이드 히드로클로라이드 (129 mg) 를, 50C 에서 (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(6-히드록시-4-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (120 mg), 피리딘 (0.15 mL), 및 NMP (0.15 mL) 의 혼합물에 2 번의 분할로 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 감압 하에서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1% TFA 함유계)) 로 정제하였다. 감압 하에서, 목적하는 분획으로부터 용매를 증류하여 표제 화합물 (87 mg) 을 수득하였다.

[0519] MS: $[M+H]^+$ 597.1.

[0520] D) N-((6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산

[0521] (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(6-((4-구아니디노벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 트리플루오로아세테이트 (87 mg) 및 TFA (0.5 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1% TFA 함유계)) 로 정제하였다. 감압 하에서, 목적하는 분획으로부터 용매를 증류하였다. 암모늄 아세테이트 (18.9 mg) 의 수용액 (2 mL) 을 잔여물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 수득한 침전물을 여과로 수집하여 표제 화합물 (26.0 mg) 을 수득하였다.

[0522] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) delta 2.14-2.23 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.32-2.46 (3H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 4.04-4.14 (1H, m), 4.17-4.36 (1H, m), 4.53-4.66 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.26-7.41 (2H, m), 7.41-8.09 (5H, m), 8.09-8.21 (2H, m).

[0523] 실시예 10

[0524] N-((6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산

[0525] A) 2-(4-플루오로-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트산

[0526] 메틸 2-(4-플루오로-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세테이트 (254 mg), 1 M 수성 수산화나트륨 용액 (4.5 mL), 및 메탄올 (3 mL) 의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 1 M 염산 (4.5 mL) 을 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세정한 후, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 용매를 증류하여 표제 화합물 (224 mg) 을 수득하였다.

[0527] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) delta 2.45-2.55 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 16.6, 4.0 Hz), 3.75-3.87 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J = 9.0, 6.3 Hz), 4.69 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.00-6.06 (2H, m), 9.76 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

[0528] B) (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(4-플루오로-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트

[0529] (S)-디-tert-부틸 2-아미노숙시네이트 히드로클로라이드 (446 mg), WSC 히드로클로라이드 (304 mg), HOBt · H₂O

(243 mg) 및 디이소프로필에틸아민 (0.553 mL) 를, 실온에서 2-(4-플루오로-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트산 (224 mg) 및 DMF (3 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 1 M 염산 및 염수로 세정한 후, 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에서 용매를 증류하였다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 으로 정제하여 표제 화합물 (281 mg) 을 수득하였다.

- [0530] MS: $[M+Na]^+$ 462.2.
- [0531] C) (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(4-플루오로-6-((4-구아니디노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트
- [0532] 4-구아니디노벤조일 클로라이드 히드록로라이드 (133 mg) 를, 50C 에서 (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(4-플루오로-6-히드록시-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (125 mg), 피리딘 (0.2 mL), 및 NMP (0.2 mL) 의 혼합물에 2 번의 분할로 첨가하고, 수득한 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산, 이어서 메탄올/에틸 아세테이트) 로 정제하여 표제 화합물 (136 mg) 을 수득하였다.
- [0533] MS: $[M+H]^+$ 601.3.
- [0534] D) N-((6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산
- [0535] (2S)-디-tert-부틸 2-(2-(4-플루오로-6-((4-구아니디노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (135 mg) 및 TFA (1.0 mL) 의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 감압 하에서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1% TFA 함유계)) 로 정제하였다. 감압 하에서, 목적하는 분획으로부터 용매를 증류하였다. 암모늄 아세테이트 (34.7 mg) 의 수용액 (3 mL) 을 잔여물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 수득한 침전물을 여과로 수집하여 표제 화합물 (62.5 mg) 을 수득하였다.
- [0536] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) delta 2.29-2.36 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 2.65-2.79 (1H, m), 3.95 (1H, brs), 4.17-4.30 (1H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 4.73 (1H, q, J = 8.6 Hz), 6.63 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43-7.93 (4H, m), 7.94-8.04 (1H, m), 8.11 (2H, d, J = 8.2 Hz).
- [0537] 실시예 12
- [0538] N-(((3S)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 수화물
- [0539] A) (S)-2-(2-(((S)-6-((4-아미노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙신산
- [0540] 10% 팔라듐 탄소 (8.5 g, 약 50% 물로 습윤됨) 를, THF (850 mL) 중 (S)-디벤질 2-(2-(((S)-6-((4-니트로벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (85 g) 의 용액에 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하, 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 동일하게, (S)-디벤질 2-(2-(((S)-6-((4-니트로벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙시네이트 (85 g) 를 4.5 시간 동안 반응시켰다. 각각의 불용성 물질을 여과한 후, 감압 하에서, 수득한 여과액을 농축시켜 표제 화합물을 미정제 생성물로서 수득하였다.
- [0541] MS: $[M+H]^+$ 429.2.
- [0542] B) N-(((3S)-6-((4-카르밤이미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 수화물
- [0543] 4 M 염화수소/시클로펜틸 메틸 에테르 (200 mL) 를, 실온에서, 상기 언급된 방법에 의해 미정제 생성물로서 수득된 (S)-2-(2-(((S)-6-((4-아미노벤조일)옥시)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)아세트아미드)숙신산 (114 g), 시안아미드 (33.6 g), 및 tert-부탄올 (1100 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 60C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온 (내부 온도: 30C 이하) 에서, 물 (1100 mL) 및 이어서 톨루엔 (1100 mL) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 이어서, 유기층을 물 (1100 mL) 로 추출하였다. 암모늄 아세테이트 (61.5 g) 의 수용액 (500 mL) 을, 실온에서 조합 수성층에 첨가하고, 혼합물을 상기와 동일한 온도에

서 1 시간 동안 교반하였다. 침전 고체를 여과로 수집하고, 물 및 아세트니트릴로 세정하여 표제 화합물 (120.5 g) 을 미정제 생성물로서 수득하였다.

[0544] 아세트니트릴/물 (760 mL/3040 mL) 을, 상기 언급된 방법에 의해 수득된 미정제 생성물 (120.5 g) 및 1 M 염산 (1000 mL) 의 혼합물에 첨가하고, 추가의 Diaion HP-20 (상품명) (600 g) 을 실온에서 이에 첨가하고, 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (HP-20, 물/아세트니트릴) 로 정제한 후, 감압 하, 35C 에서 목적하는 분획으로부터 아세트니트릴을 농축시켜 제거하고, 수득한 수용액을 실온에서 암모늄 아세테이트를 첨가하여 중화하였다. 수득한 고체를 여과로 수집하고, 물 및 아세트니트릴로 세정하여 표제 화합물 (97 g) 을 미정제 결정으로서 수득하였다.

[0545] 상기 언급된 방법에 의해 수득된 미정제 결정 (433.2 g) 및 물/아세트산 (500 mL/4500 mL) 의 혼합물을 50C 에서 30 분 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과한 후, 50C 에서 2-부타논 (5000 mL) 을 50C 에서 여과액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 수득한 고체를 여과로 수집하고, 2-부타논/물/에탄올 (1000 mL/200 mL/100 mL) 로 세정한 후, 감압 하 40C 에서 건조시켜 결정 (357.5 g) 을 수득하였다. 수득한 결정 (357.5 g) 을 체질한 후, 제트 밀 (jet mill) 로 분쇄하여 표제 화합물 (340.6 g) 을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 2.29-2.37 (1H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J = 14.4, 6.6 Hz), 3.81 (1H, quin, J = 7.6 Hz), 4.21-4.32 (2H, m), 4.71 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (4H, brs), 7.94 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.6 Hz).
C₂₂H₂₂N₄O₈·0.4H₂O 에 대한 Anal. Calcd : C, 55.32; H, 4.81; N, 11.73. Found: C, 55.36; H, 4.73; N, 11.69.

MS: [M+H]⁺ 471.2.

[0546]

[0547] 광학 순도: >99% ee., >99 de.

[0547]

[0548] 하기 광학 분석 조건 하에서, 가장 짧은 체류 시간으로 용리하였다.

[0548]

[0549] 컬럼: CHIROBIOTIC R (상품명) 4.6 mm ID × 250 mm L

[0549]

[0550] 이동상: 물/아세트니트릴/트리틸아민/아세트산= 900/100/0.3/0.3 (v/v/v/v)

[0550]

[0551] 분말 X-선 회절계 Ultima IV (Rigaku Corp.) 를 이용하여, 분말 X-선 회절의 격자 간격 (d) 데이터를 측정하였다.

[0551]

[0552] 19.36 ± 0.5, 6.47 ± 0.1, 5.67 ± 0.1, 5.00 ± 0.1, 4.90 ± 0.1, 4.39 ± 0.1, 4.26 ± 0.1, 4.04 ± 0.1, 3.97 ± 0.1, 3.90 ± 0.1, 3.70 ± 0.1, 3.50 ± 0.1 및 3.12 ± 0.1 Å.

[0552]

[0553] 실시예 4 내지 9 및 11 에서, 상기 언급된 방법 또는 이와 동등한 방법에 따라 화합물을 제조하였다. 실시예의 화합물을 하기 표에 제시하였다. 표의 MS 값은 실측치로 제시된다.

[0553]

[0554] [표 1-1]

실시예	IUPAC명	구조	MS
1	N-(((3S)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산		470.9
2	N-(((3R)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산		471.1
3	N-((6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-4-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산		485.1
4	N-(((3S)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-D-아스파르트산		470.8
5	N-(((3R)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-D-아스파르트산		471.1
6	N-(((3R)-6-((4-카르바미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-글루탐산		485.0

[0555]

[0556] [표 1-2]

실시예	IUPAC명	구조	염	MS
7	N-(((3S)-6-((4-카르바미다미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-글루탐산			485.0
8	2,2'-(((3R)-6-((4-카르바미다미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)이미노)디아세트산		HCl	471.1
9	3,3'-(((3R)-6-((4-카르바미다미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)이미노)디프로판산			499.1
10	N-((6-((4-카르바미다미다미도벤조일)옥시)-4-플루오로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산			489.1
11	N-((6-((4-카르바미다미다미도벤조일)옥시)-7-메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산			485.1
12	N-(((3S)-6-((4-카르바미다미다미도벤조일)옥시)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세틸)-L-아스파르트산 수화물			471.2

[0557]

[0558]

[0559]

시험예 1 인간 엔테로펩티다아제 저해 활성

인간 재조합 엔테로펩티다아제 (#REN-260, ITSI-Biosciences, LLC) 를, 검정 완충액 (50 mM 트리신 (pH 8.0), 0.01(w/v)% Tween 20, 10 mM CaCl₂) 으로 희석하여 24 mU/mL 효소 용액을 제조하였다. 이어서, 자체 공지된 합성 방법에 따라 제조된 5FAM-Abu-Gly-Asp-Asp-Asp-Lys-Ile-Val-Gly-Gly-Lys(CPQ2)-Lys-Lys-NH₂ (순도: 97.2%, CPC Scientific, Inc.) 를, 검정 완충액으로 희석하여 2.1 uM ("u" 는 "마이크로" 를 나타냄) 기질 용액을 제조하였다. 각각의 시험 화합물을, DMSO 중에 용해시켜 1 mM 용액을 제조한 후, 이를 검정 완충액으로 100 배 희석하여 화합물 용액을 제조하였다. 화합물 용액 (5 uL/웰) 및 기질 용액 (5 uL/웰) 을, 384-웰 블랙 플레이트 (#784076, Greiner Bio-One) 에 첨가하고, 혼합하였다. 이어서, 효소 용액 (5 uL/웰) 을 플레이트에 첨가하고, 혼합하여 반응을 개시하였다. 형광 플레이트 판독기 EnVision (PerkinElmer Inc.) 을 사용하여, 485 nm 의 여기 파장 및 535 nm 의 형광 파장에서 형광 강도를 측정하였다. 또한, 시험 화합물이 첨가되지 않았다는 것을 제외하고 (시험 화합물 미첨가군), 상기와 동일한 반응을 수행하였다. 또한, 시험 화합물, 효소가 모두 첨가되지 않았다는 것을 제외하고 (대조군), 상기와 동일한 반응을 수행하였다. 하기 식에 따라, 반응 개시 2 시간 후의 형광 강도로부터 저해율을 산출하였다:

[0560]

저해율 (%) = (1 - (시험 화합물 첨가군의 형광 강도 - 대조군의 형광 강도) / (시험 화합물 미첨가군의 형광 강도 - 대조군의 형광 강도))x100

[0561]

표 2 에 결과가 제시되어 있다.

[0562] [표 2]

시험 화합물 (실시에 번호)	3.3 μ M 에서의 저해율 (%)
1	101
2	101
3	100
4	100
5	101
6	101
7	101
8	100
9	100
10	100
11	98

[0563]

[0564] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖는다.

[0565]

시험예 2 HFD-fed 마우스를 사용한, 배설물 중 단백질 농도 상승 시험

[0566]

각각의 시험 화합물 (10 mg/kg) 을 함유하는 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액 (시험 화합물 투여군, 군 당 마우스 5 마리) 또는 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액 (시험 화합물 비(非)투여군 (비히클), 군 당 마우스 5 마리) 을, 각각의 고지방 식이 (high fat diet-fed (HFD-fed)) 마우스 (D12079B 식이, 수컷, 18 주령) 에 경구 투여하고, 투여 첫 날 모든 배설물을 회수하였다. 건조 배설물을 0.5 N 수산화나트륨 수용액 중에 용해시켰다. 12,000 rpm 에서의 원심분리 후, 상층액을 이용하여 단백질 농도를 정량화 (로우리 (Lowry) 법) 하여, 1 g 의 배설물 중의 단백질 농도 (mg/g 배설물) 를 산출하였다. 각 군의 평균 및 표준 편차를 하기에 제시하였다.

[0567]

[표 3]

시험 화합물	화합물 투여량 (mg/kg)	배설물 중 단백질 농도 (mg/g 배설물)
비히클	0	94.9 \pm 8.3
실시에 1	10	177.6 \pm 35.2
실시에 2	10	149.8 \pm 24.4

[0568]

[0569] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 엔테로펩티다아제 저해 작용에 의해 배설물 중 단백질 농도 상승 작용을 갖는다.

[0570]

시험예 3 DIO 마우스를 사용한, 항비만 작용 시험

[0571]

각각의 시험 화합물 (20 또는 60 mg/kg) 을 함유하는 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액 (시험 화합물 투여군, 군 당 마우스 5 또는 6 마리) 또는 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액 (시험 화합물 비투여군 (비히클), 군 당 마우스 6 마리) 을, 각각의 식이-유도성 비만 (diet-induced obesity (DIO)) 마우스 (D12079B 식이, 수컷, 46 주령) 에, 4 주 동안 하루에 한 번 경구 투여하였다. 투여 시작 시 및 4 주 연속 투여 후의 체중의 평균 및 표준 편차를 하기에 제시하였다.

[0572]

[표 4]

시험 화합물	화합물 투여량 (mg/kg)	체중(g)	
		투여 시작 시	4주 연속 투여 후
비히클	0	48.9 \pm 2.8	48.0 \pm 2.2
실시에 1	20	48.3 \pm 2.0	43.8 \pm 1.7
실시에 1	60	49.5 \pm 2.2	41.7 \pm 2.8
실시에 2	20	49.6 \pm 2.6	46.0 \pm 2.8
실시에 2	60	49.8 \pm 2.8	44.4 \pm 4.5

[0573]

[0574] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 투여량 의존적 체중 저하 작용을 나타내고, 엔테로펩티다아제 저해 작용을 기반으로 한 항비만 작용을 갖는다.

[0575]

시험예 4 당뇨 동물 모델 (2-주 연속 투여) 의 혈당저하 작용

[0576]

수컷 *ob/ob* 마우스 (6 주령) 을 사용하여, 각각 5 마리를 포함하는 두 개의 군을 준비하였다. 하나의 군은, 대조군으로서, 화합물이 미포함된 식이가 2 주 동안 공급되었고, 화합물 처리가 실시되는 다른 군은, 0.03 % 농도의 화합물을 함유하는 식이가 2 주 동안 공급되었다. 2 주 후, 각 마우스의 꼬리 정맥으로부터

채혈하고, 화합물 치료로 인한 당뇨 개선 작용을 평가하였다. Hitachi 자동 분석기 모델 7180 (Hitachi, Ltd.) 을 사용하여 혈중 글루코오스 수준을 측정하고, Tosoh 자동 글리코헤모글로빈 분석기 HLC-723G8 (Tosoh Corp.) 를 사용하여 당화 헤모글로빈 수준을 측정하였다.

[0577] 2주 투여 후, 각 군의 혈당 글루코오스 및 당화 헤모글로빈 수준을, 표 5 에 평균 ± 표준 편차 값으로 제시하였다.

[0578] [표 5]

실험군	혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)	당화 헤모글로빈 수준 (%)
대조군	386.0 ± 57.1	4.7 ± 0.3
실시에 12	144.2 ± 19.5	3.5 ± 0.1

[0579]

[0580] 상기 언급된 바와 같이, 생체 내 시험에서, 본 발명의 화합물은 당뇨-개선 작용 (혈당저하 작용) 을 갖는 것으로 나타났다.

제형예 1 (캡슐의 제조)

1) 실시에 1 의 화합물	30 mg
2) 미세한 셀룰로오스 분말	10 mg
3) 락토오스	19 mg
4) 마그네슘 스테아레이트	1 mg
총합:	60 mg

[0581]

[0582] 성분 1), 2), 3), 및 4) 를 혼합하고, 이를 젤라틴 캡슐 셀에 충전하였다.

제형예 2 (정제의 제조)

1) 실시에 1 의 화합물	30 g
2) 락토오스	50 g
3) 옥수수 전분	15 g
4) 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘	44 g
5) 마그네슘 스테아레이트	1 g

[0583]

1000 정 의 총합	140 g
-------------	-------

[0584]

성분 1), 2), 및 3) 의 총량 및 30 g 의 성분 4) 를 물과 혼련하고, 진공 건조 후 과립화하였다. 14 g 의 성분 4) 및 1 g 의 성분 5) 와 과립화된 분말을 혼합하였다. 정제 제조기를 사용하여 혼합물을 압축하였다. 이러한 방식으로, 각각 30 mg 의 실시에 1 의 화합물을 함유하는 1000 정 의 정제를 수득하였다.

산업상 이용가능성

[0585]

본 발명의 화합물은 우수한 엔테로펩티다아제 저해 작용을 갖고, 비만, 당뇨 등의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0586]

본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 이의 전체가 본원에서 참조로 포함된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Fused Heterocyclic Compound

<130> PT38-9005W0

<150> JP2014-25832
<151> 2014-02-13
<160> 1
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa stands for Abu (2-Aminobutyric acid)
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modified with 5FAM
<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> modified with CPQ2
<400> 1
Xaa Gly Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly Lys Lys Lys
1 5 10