



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월01일
 (11) 등록번호 10-1465234
 (24) 등록일자 2014년11월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07C 311/43 (2006.01) C07C 311/41 (2006.01)
 A61K 31/18 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-0029772
 (22) 출원일자 2011년03월31일
 심사청구일자 2013년03월04일
 (65) 공개번호 10-2012-0111347
 (43) 공개일자 2012년10월10일
 (56) 선행기술조사문헌
 BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 21
 (2011) 435-439
 EP2269977 A2
 US20050245534 A1
 EP1935420 A1

(73) 특허권자
 한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
 김기영
 대전광역시 유성구 문화원로 13, 드림월드A
 107-1302 (장대동)
 안진희
 대전광역시 유성구 유성대로 1741, 세종@ 109동
 804호 (전민동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양부현

전체 청구항 수 : 총 3 항

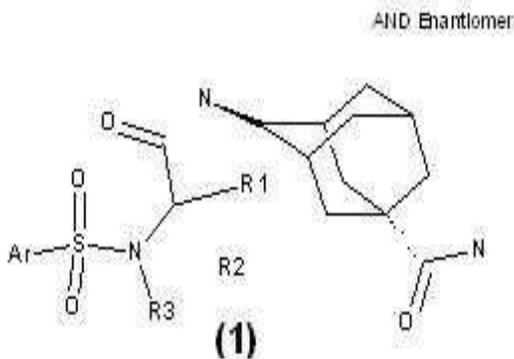
심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1 표시되는, 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 이 아릴설폰아마이드 유도체는 11베타 하이드록시스테로이드 디하이드로게나아제 유형 1의 (11β-hydroxysteroid dehydrogenase type1, 11β-HSD1) 활성을 억제하여, 11β-HSD1에 의해 매개되는 각종 질환을 치료하는데 유용하다.

화학식 1



(72) 발명자

강승규

대전광역시 서구 월평동로 45, 진달래A 103동 140
1호 (월평동)

이상달

대전광역시 서구 둔산로 155, 크로바아파트 109동
1206호 (둔산동)

배명애

대전광역시 유성구 장대로71번길 34, - 101동 401
호 (장대동, 장대푸르지오)

안성훈

서울 서초구 신반포로 137, 1동 810호 (반포동, 경
남아파트)

김희연

대전광역시 유성구 어은로 57, 한빛A 129동 1203호
(어은동)

정원훈

대전광역시 유성구 가정로 65, 110동 501호 (신성
동, 대림두레아파트)

강남숙

대전광역시 유성구 어은로 57, 한빛@ 101동 201호
(어은동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	KK1003DO
부처명	산업기술연구회
연구관리전문기관	한국화학연구원
연구사업명	기관고유사업
연구과제명	대사증후군 치료제 개발 연구
기여율	1/2
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2010.01.01 ~ 2010.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

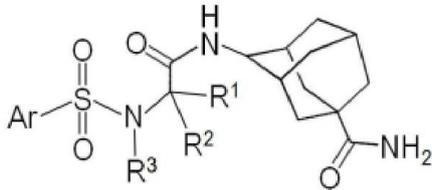
과제고유번호	2010K000739
부처명	교육과학기술부
연구관리전문기관	생체기능조절물질개발사업단
연구사업명	21세기프론티어연구개발사업
연구과제명	당뇨병 치료제 후보물질 창출
기여율	1/2
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2010.04.01 ~ 2011.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

상기 화학식 1로 표시되는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 1



상기 화학식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이거나 또는 R¹ 및 R²는 함께 고리를 이루어 C₃-C₅ 사이클로알킬을 형성하고; R³는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬이며; R¹ 및 R²가 함께 고리를 이루어 C₃-C₅ 사이클로알킬을 형성하는 경우 R³는 C₃-C₅ 사이클로알킬이 아니며;

Ar은 비치환되거나 C₁-C₅ 알킬, 할로젠, C₁-C₃ 알콕시 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 치환기로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴; 또는 비치환되거나 C₁-C₅ 알킬 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 치환기로 치환된 9각 고리의 헤테로아릴이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1의 R¹ 및 R²는 수소이거나 또는 R¹ 및 R²는 함께 고리를 이루어 사이클로프로필을 형성하고; R³는 수소, 메틸 또는 사이클로프로필이며; R¹ 및 R²가 함께 고리를 이루어 사이클로프로필을 형성하는 경우 R³는 사이클로프로필이 아니며; Ar은 비치환되거나 메틸, tert-부틸, 할로젠, 비치환되거나 할로젠으로 치환된 페닐 및 비치환되거나 할로젠으로 치환된 메톡시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 치환기로 치환된 페닐; 나프틸; 또는 비치환되거나 메틸 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 치환기로 치환된 벤조티오펜인 것을 특징으로 하는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1의 유도체는

- (1) (E)-4-(2-(4-(tert-부틸)-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (2) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (3) (E)-4-(2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도) 아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (4) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (5) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (6) (Z)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;

- (7) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (8) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메틸페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (9) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4,6-트리메틸페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (10) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4-디플루오로페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (11) (E)-4-(2-(2,4-디클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (12) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4,6-트리메틸페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (13) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메틸페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (14) (E)-4-(2-(2,4,6-트리클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (15) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메톡시-2,3,6-트리메틸페닐설편아미도) 아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (16) (E)-4-(2-(4-브로모-2,6-디클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (17) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-플루오로페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (18) (E)-4-(2-(4-클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (19) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,3,4,5,6-펜타메틸페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (20) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (21) (E)-4-(2-(3,4-디클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (22) (E)-4-(2-(4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (23) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (24) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (25) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-4-플루오로페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (26) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1- 카르복사마이드;
- (27) (E)-4-(2-(2,4,5-트리클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (28) (E)-4-(2-(2,5-디클로로-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (29) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메톡시페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (30) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (31) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필나프탈렌-1-설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (32) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (33) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3,4-디플루오로페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (34) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필나프탈렌-2-설편아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (35) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4,5-트리플루오로페닐설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (36) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로-4-메틸페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (37) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-4-메틸페닐설편아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;

- (38) (E)-4-(2-(2,3-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (39) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메톡시)페닐설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (40) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (41) (E)-4-(2-(2,6-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (42) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (43) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (44) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (45) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,6-디플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (46) (E)-4-(2-(2-브로모-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (47) (E)-4-(2-(3-브로모-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- (48) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (49) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3,4-di 메톡시페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (50) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필-2,5-디플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (51) (E)-4-(2-(2-브로모-N-사이클로프로필-4-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (52) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필-2-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (53) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필-3-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (54) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (55) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (56) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (57) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (58) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (59) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (60) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (61) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (62) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4'-플루오로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-

카르복사마이드;

- (63) (E)-4-(2-(4'-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (64) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (65) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (66) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (67) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (68) (E)-4-(2-(4'-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (69) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,2',4'-트리플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (70) (E)-4-(1-(3-클로로-N,4-디메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (71) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (72) (E)-4-(1-(2,4-디클로로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (73) (E)-4-(1-(3,4-디클로로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (74) (E)-4-(1-(3-클로로-4-플루오로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (75) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (76) (E)-4-(1-(2,4-디플루오로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (77) (E)-4-(1-(4-플루오로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (78) (E)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (79) (E)-4-(1-(N-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (80) (E)-4-(1-(3,5-디클로로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (81) (E)-4-(1-(2-클로로-4-플루오로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (82) (E)-4-(1-(N-메틸나프탈렌-1-설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (83) (E)-4-(1-(N-메틸나프탈렌-2-설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (84) (E)-4-(1-(3-클로로-N,2-디메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (85) (E)-4-(1-(N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (86) (E)-4-(1-(2,6-디플루오로-N-메틸페닐설펜아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

- (87) (E)-4-(1-(4-클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (88) (E)-4-(1-(2,3-디플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (89) (E)-4-(1-(2,3-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (90) (E)-4-(1-(2,5-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (91) (E)-4-(1-(2,6-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (92) (E)-4-(1-(2-플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- (93) (E)-4-(1-(3-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (94) (E)-4-(1-(N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (95) (E)-4-(1-(3,5-디플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (96) (E)-4-(1-(4-(tert-부틸)-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (97) (E)-4-(1-(N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (98) (E)-4-(1-(2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (99) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (100) (E)-4-(1-(4'-플루오로-N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (101) (E)-4-(1-(4'-클로로-N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (102) (E)-4-(1-(2-클로로-4'-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (103) (E)-4-(1-(2,4'-디클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (104) (E)-4-(1-(2,4'-디플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (105) (E)-4-(1-(2,2',4'-트리플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (106) (1s,7s)-4-(1-(4'-클로로-2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (107) (E)-4-(1-(2',4'-디플루오로-N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (108) (E)-4-(1-(2,2'-디클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (109) (E)-4-(1-(2,3'-디클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- (110) (E)-4-(1-(2-클로로-2'-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아

다만탄-1-카르복사마이드;

(111) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(112) (E)-4-(1-(2-플루오로-N-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(113) (E)-4-(1-(2,2'-디플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(114) (E)-4-(1-(2,3'-디플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(115) (E)-4-(1-(3'-플루오로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(116) (E)-4-(1-(4'-플루오로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(117) (E)-4-(1-(2'-플루오로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(118) (E)-4-(1-(3'-클로로-2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(119) (E)-4-(1-(4'-클로로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(120) (E)-4-(1-(3'-클로로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;

(121) (E)-4-(1-(2'-클로로-2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드; 및

(122) (E)-4-(1-(2'-클로로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설펜아미드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 사이클로프로필기를 갖는 아릴설펜아미드 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 환경 변화에 수반하여 식생활 및 생활 습관의 변화로 인한 비만, 혈당, 고혈압, 고지혈 및 이러한 복수의 위험 인자가 중복된 대사 증후군의 환자가 전세계적으로 증가하는 추세로 널리 퍼지고 있는 질환이다. 이는 비만, 특히 내장 비만, 제 2형 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심장동맥성 심질환 및 궁극적으로는 만성

신부전증을 특징으로 한다(C. T. Montague et.al., *Diabetes*, 49, 883-888(2000)).

- [0003] 글루코코르티코이드 및 11 β -HSD1은 지방 간질 세포의 성숙한 지방세포로의 분화에 있어 중요한 인자로 공지되어 있다. 비만 환자의 내장 간질세포에서, 11 β -HSD1 mRNA 수준은 피하 조직과 비교하여 증가되어 있으며, 또한, 트랜스제닉 마우스에서 11 β -HSD1의 지방조직에서의 과잉 발현은 지방 조직, 내장 비만, 인슐린 민감성, 제 2형 당뇨, 고지혈증 및 과식증에서 코르티코스테론의 증가와 관련이 있다 (H. Masuzaki et.al., *Science*, 294, 2166-2170 (2001)). 따라서, 11 β -HSD1이 내장 비만 및 대사 증후군의 발달에 주로 관여한다.
- [0004] 글루코코르티코이드 호르몬인 코티솔 (cortisol)은 글루코코르티코이드 수용체 (glucocorticoid receptor)에 매우 강한 친화력 (affinity)을 가지고 binding한다. 이렇게 binding을 하고 나면 다양한 gene의 transcription을 activation시키는데 그로부터 insulin의 secretion이 감소하고 insulin signaling에 문제가 생기고 hepatic gluconeogenesis가 일어나고 adipocyte differentiation이 증가하게 되어 당뇨를 포함하는 다양한 대사성 질환을 유발하게 된다.
- [0005] 하이드록시스테로이드 디하이드로게나제(hydroxysteroid dehydrogenase; HSDs)는 수많은 부류가 존재며, HSDs는 스테로이드 호르몬을 이의 불활성 대사산물로 전환시킴으로써 스테로이드 호르몬의 점유 및 활성화를 조절한다. 참고문헌 (Nobel et al., *Eur. J. Biochem.*, 268: 4113-4125(2001))를 참조한다.
- [0006] 즉, 11 β -HSD1는 코티손(cortisone)을 코티솔 (cortisol)로 전환시키는 효소이며, 또한 11 β -HSD2는 코티솔 (cortisol)을 코티손(cortisone)으로 전환시키는 효소이다.
- [0007] 아이소형 (isoform) 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 1(11 β -HSD1)은 간, 지방 조직, 뇌, 폐 및 다른 글루코코르티코이드 조직에서 널리 발현되는 반면에, 아이소형 2 (11 β -HSD2) 발현은 신장, 장 및 태반과 같은 미네랄로코르티코이드(mineralocorticoid) 수용체를 발현하는 조직으로 제한된다. 이 때, 11 β -HSD2의 저해는 고혈압과 같은 심각한 부작용과 관련된다.
- [0008] 11 β -HSD1을 저해함으로써 지방 간질 세포의 분화는 감소하고 증식은 증가하게 된다. 또한, 글루코코르티코이드 결핍(부신절제술)은 식욕부진 및 체중감량을 촉진시키는 인슐린 및 렙틴의 능력을 증진시키고, 이 효능은 글루코코르티코이드 투여에 의해 역전된다(P. M. Stewart et.al., *Trends Endocrin. Metabol*, 13, 94-96 (2002)).
- [0009] 과도한 코르티솔은 당뇨병, 비만, 이상지질혈증(dyslipidemia), 인슐린 내성 및 고혈압을 포함하는 다수의 장애와 관련된다. 11 β -HSD1 저해제를 투여하면 표적 조직에서 코르티솔 및 다른 11 β -하이드록시스테로이드의 수준이 감소되고, 이에 의해 과량의 코르티솔 및 다른 11 β -하이드록시스테로이드 효과가 감소된다. 따라서, 11 β -HSD1는 글루코코르티코이드 작용 감소에 의해 완화될 수 있는 다수의 장애와 관련 있는 잠재적인 치료 표적이다. 따라서, 11 β -HSD1의 저해가, 당뇨병, 비만, 고혈압 또는 이상지질혈증과 같은, 비정상적으로 높은 수준의 코르티솔 및 다른 11 β -하이드록시스테로이드에 의해 매개된 질환을 예방, 치료 또는 조절하기 위해 사용될 수 있다. 코르티솔 수준을 저하시키는 것과 같이 뇌에서 11 β -HSD1 활성을 저해하는 것은 또한, 불안, 우울, 인지 장애(cognitive impairment) 또는 연령-관련 인지 기능장애를 치료하거나 또는 줄이기 위해 유용할 수 있다(Seckl, et al., *Endocrinology*, 142: 1371-1376 (2001)).
- [0010] 코르티솔은 중요하고 그리고 잘 알려져 있는 항-염증 호르몬이며, 이는 또한 인슐린 감도가 감소되도록, 간에서 인슐린 작용에 대한 길항제로서 작용하여, 간에서 글루코오스의 수준이 상승되고 그리고 글루코네오제네시스 (gluconeogenesis)가 증가되도록 한다. 이미 손상된 글루코오스 내성(glucose tolerance)을 갖는 환자는 비정상적으로 높은 수준의 코르티솔이 존재하면 타입 2 당뇨병 발병의 가능성이 더 커진다(Long et al., *J. Exp. Med.*, 63: 465-490(1936); Houssay, *Endocrinology*, 30: 884-892(1942)). 또한, 11 β -HSD1는 간에서 글루코오스생산의 그리고 국소 글루코코르티코이드 효과의 조절에 중요한 역할을 하는 것이 잘 입증되어 왔다 (Jamieson et.al., *J. Endocrinol.*, 165: 685-692(2000)). 문헌(Walker, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80: 3155-3159(1995))에서, 비-특이적 11 β -HSD1 저해제 카르베녹솔론(carbenoxolone)의 투여로 인간의 간 인슐린 감도가 개선되게 되는 것으로 보고되었다.
- [0011] 또한, 당뇨병 치료에서 11 β -HSD1의 가정된 작용 메커니즘이 마우스 및 래트에서 실시된 다양한 실험에 의해 지지되었다. 이러한 연구결과는, 간 글루코오스 생산에서의 두 중요한 효소, 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제 (phosphoenolpyruvate carboxykinase) (PEPCK) 및 글루코오스-6-포스파타제(G6Pase)의 활성 및 mRNA 수준이 11 β -HSD1 저해제의 투여시에 감소되었다는 것을 보여주었다. 또한, 혈당 수준 및 간 글루코오스 생산은 11 β -HSD1 녹아웃(knockout) 마우스에서 감소되는 것으로 보였다. 이러한 쥐의 녹아웃 모델을 사용하여 수집

된 추가 데이터를 통해 또한, 기초 수준의 PEPCCK 및 G6Pase는 글루코코르티코이드와 독립적으로 조절되므로, 11β-HSD1의 저해가 저혈당증을 유발하지 않을 것으로 확인된다(Kotelevtsev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94: 14924-14929(1997)).

- [0012] 따라서, 치료적 유효량의 11β-HSD1 저해제를 투여하는 것은 당뇨병, 특히 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM, 타입 2 당뇨병) 증상의 치료, 조절 및 완화에 효과적이고, 그리고 치료적 유효량의 11β-HSD1 저해제를 규칙적으로 투여하는 것은 당뇨병, 특히 인간에서의 당뇨병 발병을 지연시키거나 또는 예방한다.
- [0013] 상승된 수준의 코르티솔의 효과는 또한 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome)을 갖는 환자에게서 관찰되며, 이는 혈류 내에 고도 수준의 코르티솔을 특징으로 하는 대사 질환이다. 쿠싱 증후군 환자는 종종 NIDDM이 발병된다.
- [0014] 과도 수준의 코르티솔은 비만과 관련있으며, 아마도 간 글루코네오제네시스 증가에 기인한다. 복부 비만은 글루코오스 내성, 당뇨병, 고인슐린혈증, 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia), 및 고혈압, VLDL 상승 및 HDL 감소와 같은, 대사 증후군의 다른 인자와 밀접하게 관련 있다(Montague et al., *Diabetes*, 49: 883-888(2000)). 전-지방세포(pre-adipocyte)(기질 세포)에서 11β-HSD1는 지방세포로의 분화 속도를 감소시키는 것으로 또한 보고되었다. 이는 망 지방 저장소(omental fat depot)의 팽창 또는 감소에 이르게 하는 것으로 예상되며, 보다 바람직하게는 감소에 이르게 하는 것으로 예상되며, 이는 중심 비만을 감소시킬 수 있다(Bujalska et al., *Lancet*, 349: 1210-1213(1997)).
- [0015] 따라서, 효과적인 양의 11β-HSD1 저해제를 투여하는 것은 비만의 치료 또는 조절에 유용하다. 11β-HSD1 저해제를 사용한 장기간 치료는 또한, 특히 환자가 조절된 식이 및 운동과 병행하여 11β-HSD1 저해제를 사용하는 경우, 비만 개시를 지연시키거나 또는 예방하기에 유용하다.
- [0016] 인슐린 내성을 감소시키고 그리고 혈청 글루코오스를 정상 농도로 유지함으로써, 본 발명의 화합물은 또한, 대사 증후군, 비만, 반응성 저혈당증 및 당뇨병 이상지질혈증을 포함하는, 타입 2 당뇨병 및 인슐린 내성을 수반하는 이상의 치료 및 예방에 유용성을 갖는다.
- [0017] 성숙한 지방세포에서 11β-HSD1를 저해하면 플라스미노겐 활성화인자 저해제 1(plasminogen activator inhibitor1)(PAI-1)의 분비가 감소될 것으로 기대되며, 이는 문헌(Halleux et al., *J. Clin. endocrinol. Metab.*, 84: 4097-4105(1999))에 보고된 바와 같이, 독립적인 심혈관 위험 인자이다. 또한, 글루코코르티코이드 활성화 및 특정 심혈관 위험 인자 간에 상관관계가 존재하는 것으로 보였다. 이는, 글루코코르티코이드 효과 감소가 특정한 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 유익할 것으로 제안한다(Walker et al., *Hypertension*, 31 : 891-895(1998); 및 Fraser et al., *Hypertension*, 33: 1364 1368(1999)).
- [0018] 고혈압 및 이상지질혈증이 아테롬성 동맥경화증의 발병을 초래하고 그리고 11β-HSD1 활성화의 저해 및 코르티솔의 양 감소가 고혈압의 치료 또는 조절에 유익하므로, 본 발명의 치료적 유효량의 11β-HSD1 저해제를 투여하는 것은 또한 아테롬성 동맥경화증 발병의 치료, 조절 또는 지연, 또는 아테롬성 동맥경화증의 예방에 특히 유익할 수 있다.
- [0019] 11β-HSD1는 식욕 조절 과정에도 관련되었고, 그리고 따라서 체중-관련 장애에서 부가적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 부신제거술(adrenalectomy)은 음식 섭취 및 시상하부 뉴로펩티드 Y 발현을 모두 증가시키는 절식의 효과를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이는, 글루코코르티코이드가 음식 섭취를 촉진하는 역할을 한다는 것과 뇌에서 11β-HSD1를 저해하면 포만감을 증가시킬 수 있고, 따라서 음식 섭취가 감소하게 된다는 것을 제시한다(Woods et al., *Science*, 280: 1378-1383(1998)).
- [0020] 11β-HSD1의 조절과 관련 있는 또다른 가능한 치료 효과는 다양한 췌장 영양물(pancreatic aliments)과 관련된 효과이다. 쥐의 췌장 β-세포에서 11β-HSD1를 저해하면 글루코오스 자극된 인슐린 분비가 증가하는 것으로 보고되어 있다(Davani et al., *J. Biol. Chem.*, 275: 34841- 34844(2000)). 이는, 글루코코르티코이드로 인해 생체 내 췌장 인슐린 방출이 감소되는 것으로 이전에 밝혀졌던 이전의 발견을 따른다(Billaudel et al., *Horm. Metab. Res.*, 11: 555-560(1979)). 따라서, 11β-HSD1의 저해는 지방 감소 및 간에 예상된 효과 이외에 당뇨병 치료에 다른 유리한 효과를 낳을 것으로 생각된다.
- [0021] 뇌에서의 과도한 수준의 코르티솔은 신경독의 효력증가(potentiation)를 통해 뉴런 손실 또는 기능장애를 일으킬 수도 있다. 유효량의 11β-HSD1 저해제를 투여하면, 노화와 관련된 인지 장애 및 뉴런 기능장애가 감소, 완화, 조절 또는 예방된다. 인지 장애는 노화 및 뇌에서의 과도한 수준의 코르티솔과 관련되었다(J. R. Seckl 및 B. R. Walker, *Endocrinology*, 142: 1371 1376(2001), 및 본 명세서에 인용된 참조문헌 참조). 11β-HSD1는 또한 뇌에서의 글루코코르티코이드 활성을 조절하고 그리고 따라서 신경독성에 기여한다(Rajan et al.,

Neuroscience, 16: 65-70(1996); Seckl et al., *Necroendocrinol.*, 18: 49-99(2000)). 스트레스 및/또는 글루코코르티코이드는 인지 기능에 영향을 주는 것으로 알려져 있고(de Quervain et al., *Nature*, 394: 787-790(1998)), 그리고 알려지지 않은 결과는 비-특이적 11 β -HSD1 저해제로 처리된 래트에서 기억력이 상당히 향상되는 것으로 나타낸다. 이러한 보고서는, 뇌에서의 글루코코르티코이드의 알려진 효과에 추가하여, 뇌에서 11 β -HSD1를 저해하면 불안, 우울 및 관련 이상에 대해 긍정적인 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 제시한다(Tronche et al., *Nature Genetics*, 23: 99-103(1999)). 11 β -HSD1는 해마 세포에서 11-디하이드로코르티코스테론을 코르티코스테론으로 불활성화하고 그리고 키나제 신경독성을 효력 증가할 수 있어, 연령-관련 학습 장애(age-related learning impairment)를 일으킨다. 따라서, 11 β -HSD1의 선택성 저해제는 연령에 따른 해마 기능 감소에 대해 보호하는 것으로 생각된다(Yau et al., *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 98:4716-4721(2001)). 따라서, 인간 뇌에서 11 β -HSD1를 저해하면, 인지 장애, 우울, 및 식욕 증가와 같은, 뉴런 기능 상의 유해한 글루코코르티코이드-매개 효과에 대해 보호될 것으로 추측된다.

[0022] 또한, 11 β -HSD1는, 글루코코르티코이드가 면역계를 억제한다는 일반적인 인식에 기초한 면역조절 역할을 하는 것으로 생각된다.

[0023] 면역계 및 HPA(hypothalamic-pituitary-adrenal) 축 간에 동적 상호작용이 있는 것으로 알려져 있고(Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*, 13: 576-581(2000)), 그리고 글루코코르티코이드는 세포-매개 반응 및 체액 반응 간의 균형을 돕는다. 스트레스에 의해 유도될 수 있는, 글루코코르티코이드 활성 증가는 체액 반응과 관련 있고, 그리고 이와 같이, 11 β -HSD1를 저해하면 세포-계 반응 쪽으로 반응을 이동시킬 수 있다. 결핵, 나병 및 건선과 같은 특정 질환 상태에서, 그리고 심지어 과도한 스트레스의 상태 하에서, 고도의 글루코코르티코이드 활성은 면역 반응을 체액 반응으로 이동시키며, 이 때 사실상 세포계 반응이 환자에게 보다 유리할 수 있다. 11 β -HSD1 활성 저해 및 부수적인 글루코코르티코이드 수준 감소는 다른 한편으로 면역반응을 세포계 반응 쪽으로 이동시킨다(D. Mason, *Immunology Today*, 12: 57-60(1991), 및 G.A.Vt. Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*, 13: 576-581(1999)). 이 때, 11 β -HSD1 저해의 대안적 유용성은 면역화와 관련된 있는 일시적인 면역 반응을 보강하여, 세포계 반응이 얻어지는 것을 보장하도록 한다.

[0024] 글루코코르티코이드 표적 수용체의 그리고 HSD의 수준은 녹내장에 대한 감수성(susceptibility)과 관련있다(J. Stokes et al., *Invest. Ophthalmol.*, 41: 1629-1638(2000)). 또한, 11 β -HSD1의 저해 및 안내 압력 저하 간의 관련성이 최근 보고되었다(Walker et al., poster P3-698 at the Endocrine society meeting June 12-15, 1999, San Diego). 비특이적 11 β -HSD1 저해제 카르베녹솔론을 투여하면 일반 환자의 20%까지 안내 압력이 감소하는 것으로 나타났다. 눈에서, 11 β -HSD1는 각막 상피, 각막의 비-색소(non-pigmented) 상피(방수 생성(aqueous production)의 부위), 모양체근 및 홍채의 괄약근 및 확장근의 기본 세포에서 전적으로 발현된다. 대조적으로, 떨어져 있는 동종효소(distant isoenzyme) 11-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 타입 2("11 β -HSD2")는 비-색소 모양체 상피 및 각막 내피에서 고도로 발현된다. 어떤 HSD도 섬유주 그물세공(trabecular meshwork)에서 발견되지 않았고, 이는 배수 부위이다. 따라서, 11 β -HSD1은 방수 생성에 역할을 하는 것으로 제시되고 그리고 11 β -HSD1 활성을 저해하는 것은 녹내장의 치료에서 안내 압력을 감소시키기에 유용하다.

[0025] 글루코코르티코이드는 또한 골격 발달 및 기능에 필수적인 역할을 하지만 과도하게 존재하는 경우 이러한 발달 및 기능에 불리하다. 글루코코르티코이드-유도된 뼈 손실은, 문헌(C. H. Kim et al., *J. Endocrinol.*, 162: 371-379(1999))에 보고된 바와 같이, 골아세포 증식 및 콜라겐 합성의 억제로부터 부분적으로 유래한다(C. H. Kim et al., *J. Endocrinol.*, 162: 371-379(1999)). 골 결절(bone nodule) 형성에 미치는 글루코코르티코이드의 해로운 효과가 카르벤옥솔론의 투여로 감소될 수 있는 것으로 보고되었으며, 이는 비-특이적인 11 β -HSD1 저해제이다(C. G. Bellows et al., *Bone*, 23: 119-125 (1998)). 부가적인 보고서에는, 11 β -HSD1으로 인해 파골 세포에서 활성 글루코코르티코이드 수준이 증가될 수 있고 그리고 따라서 골 흡수가 증가될 수 있다고 제시된다(M. S. Cooper et al., *Bone*, 27: 375-381(2000)). 이 데이터는, 11 β -HSD1의 저해가, 병렬로 작용할 수 있는 하나 이상의 메커니즘을 통해 골다공증에 대해 유리한 효과를 가질 수 있다고 제시한다.

[0026] 11 β -HSD1 저해제는, 예를 들어 W02007/057768, W02005/108359, W02009/026422 JP2007197369, W02005/108361, W02007/068330, W00410629, W003065983, W004089896, W004089380, W004065351, W004033427 또는 W004041264로부터 알려져 있다. 그러나, 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체는 활성 11 β -HSD1 저해제로서 개시되어 있지 않다.

[0027] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0028] 이에 본 발명자들은 지금까지 연구되지 않은 신규한 구조인 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체가 11β-HSD1의 뛰어난 억제 활성을 나타냄을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0029] 따라서 본 발명의 목적은 신규한 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0030] 본 발명의 다른 목적은 11β-HSD1(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1)의 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

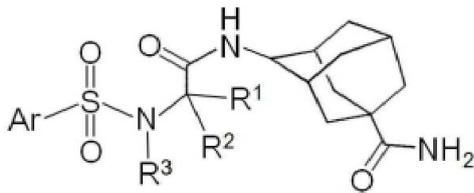
[0031]

[0032] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0033] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0034] **화학식 1**



[0035]

상기 화학식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이거나 또는 R¹ 및 R²는 함께 고리를 이루어 C₃-C₅ 사이클로알킬을 형성하고; R³는 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₅ 사이클로알킬이며; R¹ 및 R²가 함께 고리를 이루어 C₃-C₅ 사이클로알킬을 형성하는 경우 R³는 C₃-C₅ 사이클로알킬이 아니며;

[0036] Ar은 비치환되거나 C₁-C₅ 알킬, 할로젠, C₁-C₃ 알콕시 및 페닐로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 치환기로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴; 또는 비치환되거나 C₁-C₅ 알킬 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 치환기로 치환된 9각 고리의 헤테로아릴이다.

[0037] **삭제**

[0038] 보다 바람직하게는, R¹ 및 R²는 수소이거나 또는 R¹ 및 R²는 함께 고리를 이루어 사이클로프로필을 형성하고; R³는 수소, 메틸 또는 사이클로프로필이며; R¹ 및 R²가 함께 고리를 이루어 사이클로프로필을 형성하는 경우 R³는 사이클로프로필이 아니며; Ar은 비치환되거나 메틸, tert-부틸, 할로젠, 비치환되거나 할로젠으로 치환된 페닐 및 비치환되거나 할로젠으로 치환된 메톡시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 치환기로 치환된 페닐; 나프틸; 또는 비치환되거나 메틸 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 치환기로 치환된 벤조티오펜이다.

- [0039] 삭제
- [0040] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다:
- [0041] (1) (E)-4-(2-(4-(tert-부틸)-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0042] (2) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0043] (3) (E)-4-(2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0044] (4) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0045] (5) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0046] (6) (Z)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0047] (7) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-3'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0048] (8) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0049] (9) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4,6-트리메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0050] (10) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4-디플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0051] (11) (E)-4-(2-(2,4-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0052] (12) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4,6-트리메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0053] (13) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0054] (14) (E)-4-(2-(2,4,6-트리클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0055] (15) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메톡시-2,3,6-트리메틸페닐설폰아미도) 아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0056] (16) (E)-4-(2-(4-브로모-2,6-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0057] (17) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0058] (18) (E)-4-(2-(4-클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0059] (19) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,3,4,5,6-펜타메틸페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0060] (20) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0061] (21) (E)-4-(2-(3,4-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0062] (22) (E)-4-(2-(4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0063] (23) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0064] (24) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0065] (25) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-4-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0066] (26) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1- 카르복사마이드;

- [0067] (27) (E)-4-(2-(2,4,5-트리클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0068] (28) (E)-4-(2-(2,5-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0069] (29) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-메톡시페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0070] (30) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0071] (31) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필나프탈렌-1-설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0072] (32) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0073] (33) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3,4-디플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0074] (34) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필나프탈렌-2-설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0075] (35) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,4,5-트리플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0076] (36) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0077] (37) (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0078] (38) (E)-4-(2-(2,3-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0079] (39) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메톡시)페닐설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0080] (40) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0081] (41) (E)-4-(2-(2,6-디클로로-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0082] (42) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0083] (43) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0084] (44) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0085] (45) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,6-디플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0086] (46) (E)-4-(2-(2-브로모-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0087] (47) (E)-4-(2-(3-브로모-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄 -1-카르복사마이드;
- [0088] (48) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-(트리플루오로메톡시)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0089] (49) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3,4-di 메톡시페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0090] (50) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필-2,5-디플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0091] (51) (E)-4-(2-(2-브로모-N-사이클로프로필-4-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0092] (52) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필-2-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0093] (53) (E)-4-(2-(4-브로모-N-사이클로프로필-3-플루오로페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0094] (54) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0095] (55) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)아세트아미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;

드;

- [0096] (56) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0097] (57) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-3-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0098] (58) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0099] (59) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0100] (60) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0101] (61) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도) 아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0102] (62) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-4'-플루오로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0103] (63) (E)-4-(2-(4'-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0104] (64) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0105] (65) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0106] (66) (E)-4-(2-(2-클로로-N-사이클로프로필-2',4'-디플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0107] (67) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2-플루오로-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐] -4-일설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0108] (68) (E)-4-(2-(4'-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0109] (69) (E)-4-(2-(N-사이클로프로필-2,2',4'-트리플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일 설편아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0110] (70) (E)-4-(1-(3-클로로-N,4-디메틸페닐설편아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0111] (71) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0112] (72) (E)-4-(1-(2,4-디클로로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0113] (73) (E)-4-(1-(3,4-디클로로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0114] (74) (E)-4-(1-(3-클로로-4-플루오로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0115] (75) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐설편아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0116] (76) (E)-4-(1-(2,4-디플루오로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0117] (77) (E)-4-(1-(4-플루오로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0118] (78) (E)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로-N-메틸페닐설편아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사

마이드;

- [0119] (79) (E)-4-(1-(N-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0120] (80) (E)-4-(1-(3,5-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0121] (81) (E)-4-(1-(2-클로로-4-플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0122] (82) (E)-4-(1-(N-메틸나프탈렌-1-설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0123] (83) (E)-4-(1-(N-메틸나프탈렌-2-설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0124] (84) (E)-4-(1-(3-클로로-N,2-디메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0125] (85) (E)-4-(1-(N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0126] (86) (E)-4-(1-(2,6-디플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0127] (87) (E)-4-(1-(4-클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0128] (88) (E)-4-(1-(2,3-디플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0129] (89) (E)-4-(1-(2,3-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0130] (90) (E)-4-(1-(2,5-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0131] (91) (E)-4-(1-(2,6-디클로로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0132] (92) (E)-4-(1-(2-플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도) 아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0133] (93) (E)-4-(1-(3-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0134] (94) (E)-4-(1-(N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설폰아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0135] (95) (E)-4-(1-(3,5-디플루오로-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0136] (96) (E)-4-(1-(4-(tert-부틸)-N-메틸페닐설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0137] (97) (E)-4-(1-(N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0138] (98) (E)-4-(1-(2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0139] (99) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도)사이클로프로판 카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0140] (100) (E)-4-(1-(4'-플루오로-N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0141] (101) (E)-4-(1-(4'-클로로-N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0142] (102) (E)-4-(1-(2-클로로-4'-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0143] (103) (E)-4-(1-(2,4'-디클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설폰아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-

1-카르복사마이드;

- [0144] (104) (E)-4-(1-(2,4'-디플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0145] (105) (E)-4-(1-(2,2',4'-트리플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0146] (106) (1s,7s)-4-(1-(4'-클로로-2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0147] (107) (E)-4-(1-(2',4'-디플루오로-N,2-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0148] (108) (E)-4-(1-(2,2'-디클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0149] (109) (E)-4-(1-(2,3'-디클로로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0150] (110) (E)-4-(1-(2-클로로-2'-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0151] (111) (E)-4-(1-(2-클로로-N-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0152] (112) (E)-4-(1-(2-플루오로-N-메틸-4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0153] (113) (E)-4-(1-(2,2'-디플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0154] (114) (E)-4-(1-(2,3'-디플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0155] (115) (E)-4-(1-(3'-플루오로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0156] (116) (E)-4-(1-(4'-플루오로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0157] (117) (E)-4-(1-(2'-플루오로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0158] (118) (E)-4-(1-(3'-클로로-2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0159] (119) (E)-4-(1-(4'-클로로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0160] (120) (E)-4-(1-(3'-클로로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드;
- [0161] (121) (E)-4-(1-(2'-클로로-2-플루오로-N-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일설펜아미도) 사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드; 및
- [0162] (122) (E)-4-(1-(2'-클로로-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일 설펜아미도)사이클로프로판카르복사미도)아다만탄-1-카르복사마이드

[0163] 삭제

[0164] 상기 본 발명의 구체적인 화합물을 표 1 내지 표 12로 정리하면 다음과 같다:

표 1

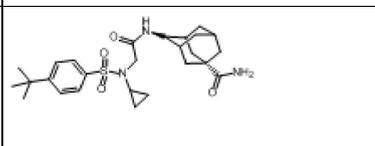
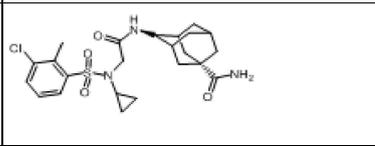
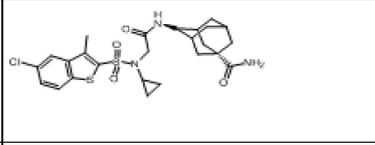
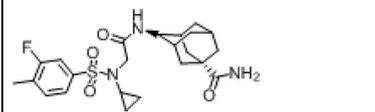
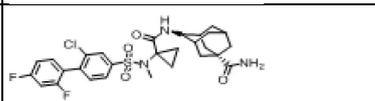
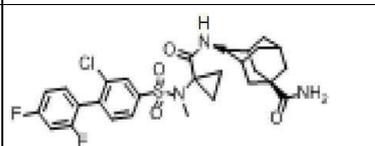
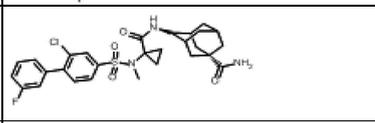
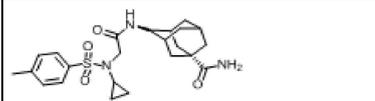
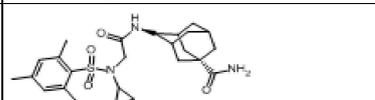
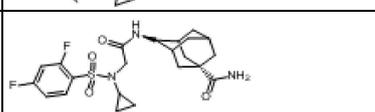
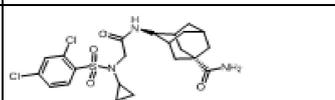
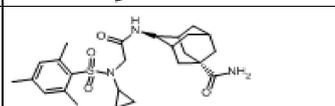
번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
1		7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 6.95-6.93(m, 1H), 5.58(brs, 1H), 5.30(brs, 1H), 4.08-4.05(m, 1H), 3.72(s, 2H), 2.28-2.26(m, 1H), 2.08-1.81(m, 10H), 1.67-1.60(m, 3H), 1.36(s, 9H), 0.93-0.88(m, 2H), 0.79-0.73(m, 2H)
2		7.95 (dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.92(dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.32(td, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.01(td, J=7.8Hz, 1H), 5.58(brs, 1H), 5.30(brs, 1H), 4.11-4.08(m, 1H), 3.98(s, 2H), 2.65(s, 3H), 2.09-1.88(m, 10H), 1.67-1.61(m, 3H), 0.67-0.62(m, 4H)
3		7.94 (dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.34(td, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.02(brd, J=7.9Hz, 1H), 5.58(brs, 1H), 5.28(brs, 1H), 4.10-4.09(m, 1H), 3.98(s, 2H), 2.64(s, 3H), 2.48(sep, J=4.0Hz, 1H), 2.09-1.88(m, 10H), 1.67-1.61(m, 3H), 0.69-0.63(m, 4H)
4		
5		
6		
7		7.78(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.22-7.12(m, 4H), 5.59 (brs, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.07-4.04(m, 1H), 3.02(s, 3H), 2.13-1.60(m, 13H+4H)
8		
9		
10		

표 2

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
11		
12		

13		7.76(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.94 (brd, J=8.1 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.08-1.63 (m, 13H), 0.91-0.71 (m, 4H).
14		7.52(s, 2H), 6.81 (brd, J=7.7 Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.09-1.55 (m, 13H), 0.73-0.72 (m, 4H).
15		
16		7.67(s, 2H), 6.80 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 5.57 (brs, 1H), 5.26 (brs, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.10-4.07 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.09-1.59 (m, 13H), 0.73-0.72 (m, 4H).
17		7.93-7.88 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.87 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 5.59 (brs, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.08-1.63 (m, 13H), 0.93-0.74 (m, 4H).
18		
19		
20		7.87-7.86 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J=7.9, 7.8 Hz, 1H), 6.82 (brd, J=7.8 Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 5.45 (brs, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.12-1.63 (m, 13H), 0.94-0.83 (m, 4H).

표 3

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
21		7.96(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 6.76 (brd, J=7.9 Hz, 1H), 5.64 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.17-1.62 (m, 13H), 0.91-0.77 (m, 4H).
22		7.91-7.86 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.78 (brd, J=8.0 Hz, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.50 (brs, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.07-1.62 (m, 13H), 0.86-0.77 (m, 4H).
23		8.18-8.15 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 6.92 (brd, J=7.9 Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 5.36 (brs, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H+1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.10-1.63 (m, 13H), 0.69-0.63 (m, 4H).
24		
25		7.96 (dd, J=6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.82-7.77(m, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (brd, J=7.9 Hz, 1H), 5.57 (br, 1H), 5.31 (br, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.25-2.25 (m, 1H), 2.08-1.63(m, 13H), 0.91-0.77 (m, 4H).
26		

[0167]

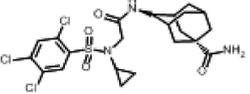
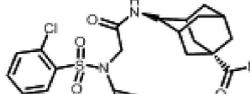
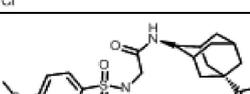
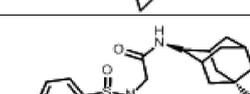
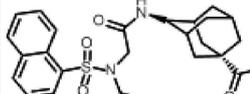
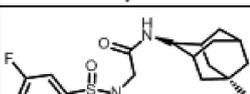
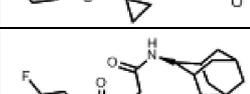
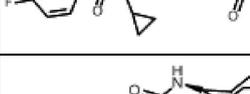
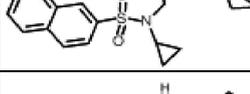
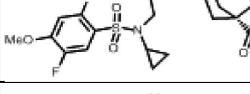
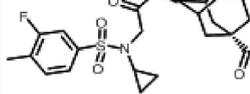
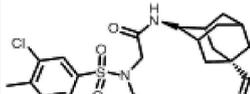
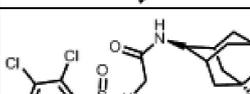
27		
28		
29		
30		

표 4

[0168]

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDC ₁₃ , 300MHz) δ
31		
32		7.69-7.59(m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.83 (brd, 1H), 5.57 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.08-1.62(m, 13H), 0.92-0.78 (m, 4H).
33		7.76-7.65(m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.09 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (brd, 1H), 5.57 (br, 1H), 5.33 (br, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.08-1.63(m, 13H), 0.90-0.74 (m, 4H).
34		
35		7.66-7.61(m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 5.34 (br, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.08-1.63(m, 13H), 0.88-0.71 (m, 4H).
36		7.57-7.50(m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.86 (brd, J=8.1 Hz, 1H), 5.58 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.08-1.63(m, 13H), 0.92-0.84 (m, 4H).
37		7.57-7.50(m, 2H), 7.40 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (brd, 1H), 5.59 (br, 1H), 5.48 (br, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.08-1.63(m, 13H), 0.90-0.74 (m, 4H).
38		
39		

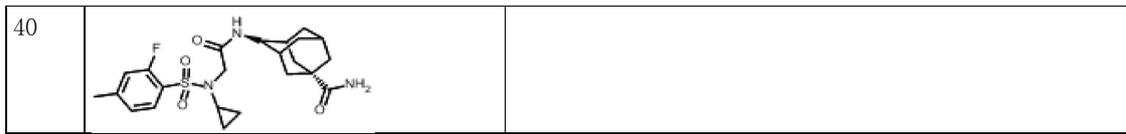


표 5

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		7.71(dd, J=7.2, 5.7 Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.6, 5.1 Hz, 1H), 6.67(brd, J=8.0 Hz, 1H), 5.58(br, 1H), 5.32(br, 1H), 4.07-4.04(m, 1H), 3.95(s, 2H), 2.56-2.46(m, 1H), 2.07-1.62(m, 13H), 0.90-0.73(m, 4H).

표 6

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
51		8.24(dd, J=8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.51(dd, J=7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.89(brd, J=7.9 Hz, 1H), 5.59(br, 1H), 5.33(br, 1H), 4.16(s, 2H), 4.14-4.08(m, 1H), 2.53-2.49(m, 1H), 2.10-1.62(m, 13H), 0.64-0.63(m, 4H).

52		
53		7.85-7.78 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.76 (brd, 1H), 5.55(br, 1H), 5.25 (br, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.10-1.63 (m, 13H), 0.90-0.70 (m, 4H).
54		8.31(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (brd, J=7.9 Hz, 1H), 5.65 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.09-1.63 (m, 13H), 0.69-0.68 (m, 4H).
55		
56		
57		
58		
59		
60		

표 7

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
61		
62		
63		
64		
65		

[0171]

66		
67		
68		
69		
70		

표 8

[0172]

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

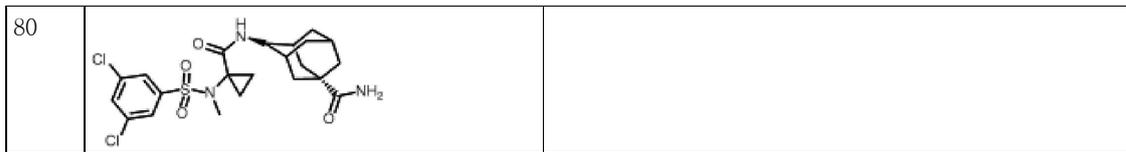


표 9

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		

표 10

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
91		

[0173]

[0174]

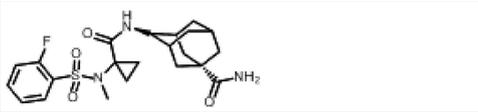
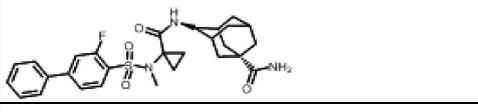
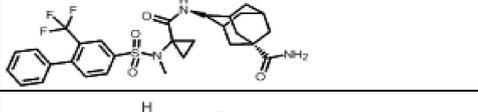
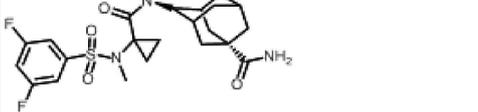
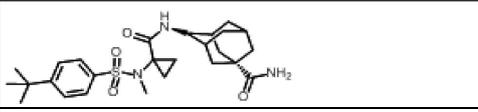
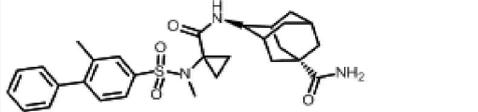
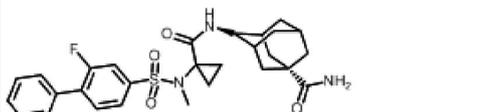
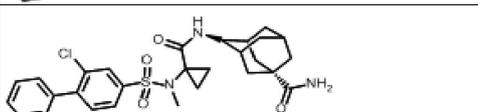
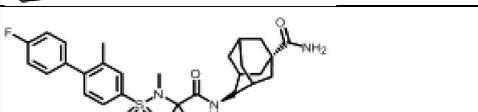
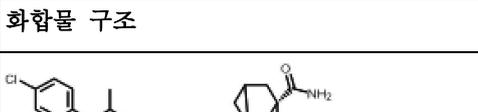
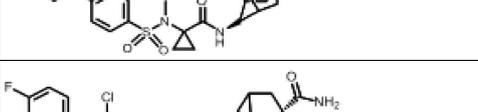
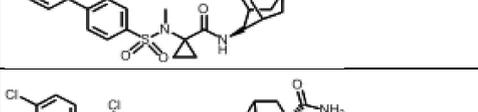
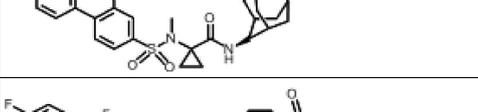
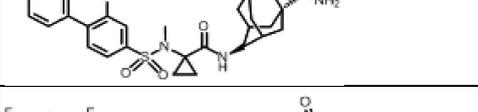
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		

표 11

[0175]

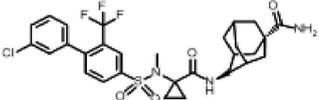
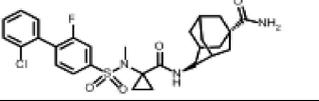
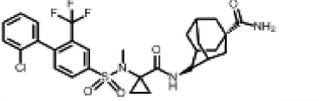
번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
101		
102		
103		
104		
105		

106		
107		
108		
109		
110		

표 12

[0176]

번호	화합물 구조	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		

120		
121		
122		

[0177] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 화합물 뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염도 포함한다.

[0178] 본 발명의 화학식 1의 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염을 포함한다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0179] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0180] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0181] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 및 입체이성질체 등을 모두 포함한다.

[0182] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 11β-HSD1(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1)의 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0183] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0184] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

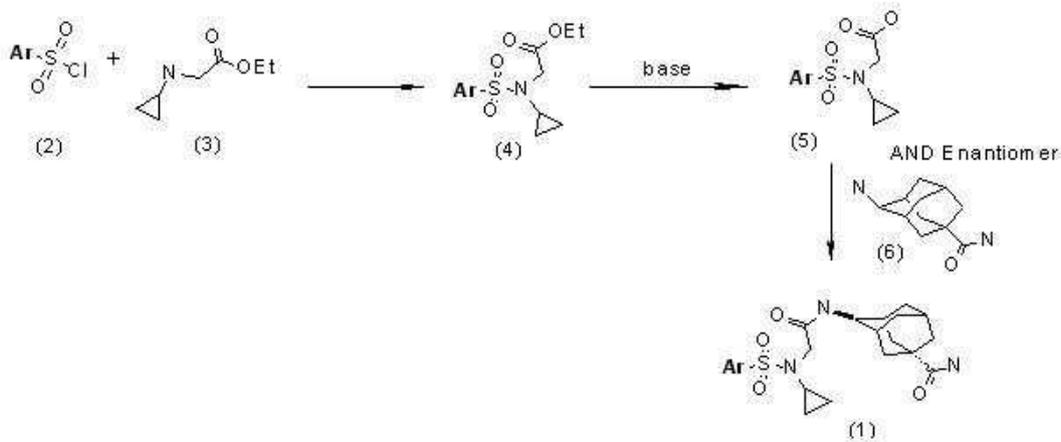
[0185] 상기 화학식 1로 표시되는 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사, 흉부 내 주사 또는 척수강내 투여를 주입하는 방법에 의한다.

[0186] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 피롤로피리디논 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0187] 상기 화학식 1의 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0188] 본 발명은 하기 화학식 3의 에틸 2-(사이클로프로필아미노)아세테이트에 친전자체 (하기 화학식 2)와 반응시켜 화학식 4를 얻고, 염기 하에 가수분해시켜 (N-사이클로프로필아릴설폰아미도)아세트산 (하기 화학식 5)을 얻는다. 이 카르복실산 (하기 화학식 5)은 아다만틸 아민 (하기 화학식 6)와 반응시켜 최종적으로 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 (화학식 1)을 제조 하였다.

[0189] 반응식 1



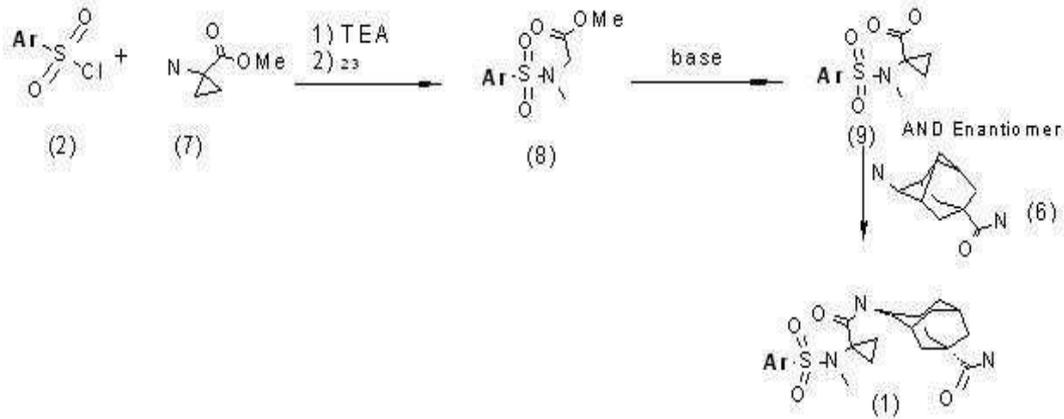
[0190]

[0191] 상기 식에서, Ar는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0192] 한편, 또다른 제조 방법은 반응식 2에 표기 하였다

[0193] 즉, 하기 화학식 7의 1-아미노사이클로프로판카복실산 메틸 에스테르에 친전자체 (하기 화학식 2)와 반응시켜 중간체를 얻고, 포타시움 카보네이트와 요드화메탄을 작용시켜 화학식 8를 얻었다. 이렇게 얻은 메틸 에스테르 (하기 화학식 8)은 염기 하에 가수분해시켜 카르복실산 (하기 화학식 9)을 얻는다. 이 카르복실산 (하기 화학식 9)는 아다만틸 아민 (하기 화학식 6)와 반응시켜 최종적으로 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 (화학식 1)을 제조 하였다.

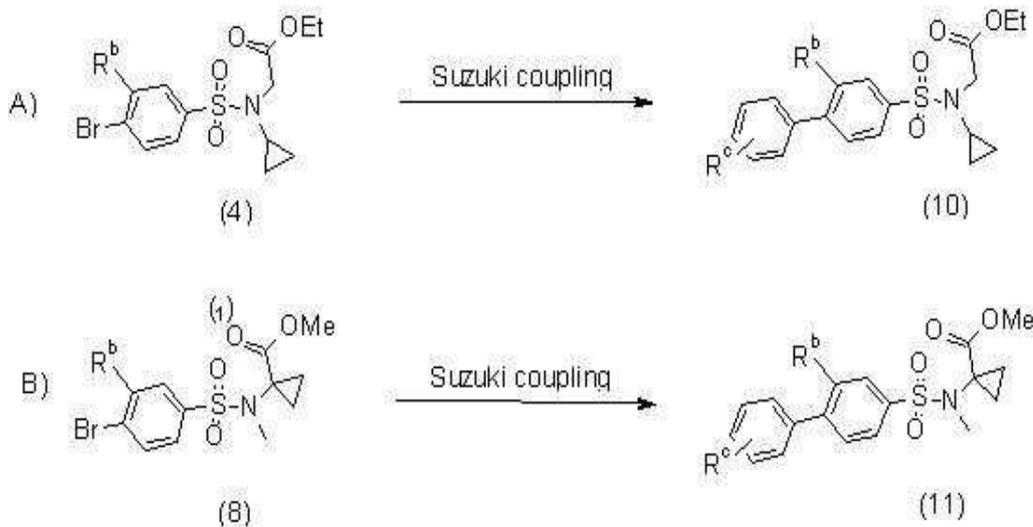
[0194] 반응식 2



[0195]

[0196] 상기 식에서, Ar는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0197] 반응식 3



[0198]

[0199] 상기 식에서, R^b, R^c는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0200] 상기 반응식 (3)에서 Suzuki coupling 반응은 팔라듐 촉매하에 arylboronic acid와 반응시켜 상기 화학식 (10) 또는 (11)의 중간체를 얻을 수 있다. 이 때 사용되는 팔라듐 촉매는 Pd(OAc)₂, Pd[Ph₃P], XantPhos 등을 사용할 수 있다

[0201] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과, 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0202] 그리고, 본 발명은 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 11β-HSD1의 억제 방법을 제공한다.

[0203] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 11β-HSD1에 의해 매개되는 질환의 치료 방법을 제공한다.

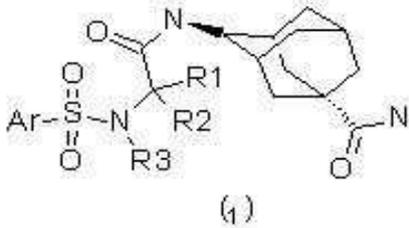
[0204] 기타 본 발명의 실시 형태들의 구체적인 사항은 이하의 상세한 설명 및 첨부도면에 포함되어 있다.

[0205] 이하, 본 발명의 구성 및 작용에 관하여 보다 상세히 설명하기로 한다.

[0206] 상기한 바와 같이, 본 발명은 기본적으로 하기 화학식 1로 표시되는, 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

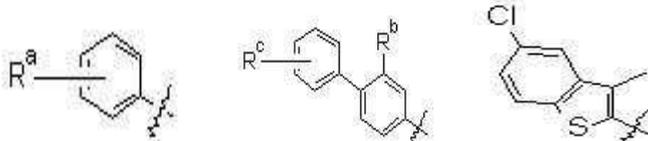
[0207] 화학식 1

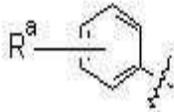
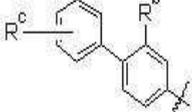
AND Enantiomer



[0208]

[0209] 상기 화학식에서, R¹ 및 R²가 사이클로프로필 일 때 R³는 메틸이며, R³이 사이클로프로필일 때는 R¹ 및 R²는 각각 수소 이고;



[0210] Ar은 , , 또는 naphthyl이고; R^a는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 아이소프로필, t-부틸, C₁₋₆ 알킬, 메톡시, OCF₃, 할로젠 또는 CF₃ 이고; R^b 및 R^c는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 할로젠 또는 CF₃ 이다.

[0211] 후술하는 시험예에 의해서도 뒷받침되는 바와 같이, 본 발명자들의 실험 결과, 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체는 11β-HSD1에 대한 매우 높은 억제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 상기 화학식 1의 아릴설폰아마이드 유도체는 상기 11β-HSD1에 의해 매개되는 질환, 예를 들어, 인슐린 의존성 당뇨병(1형 당뇨병), 인슐린 비의존성 당뇨병(2형 당뇨병), 관절염, 비만, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화 골다공증 또는 손상된 글루코스 내성 등의 질환을 치료 또는 예방하는데 매우 유용하게 사용될 수 있다.

[0212] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1의 아릴설폰아마이드 유도체의 제조 방법을 제공한다.

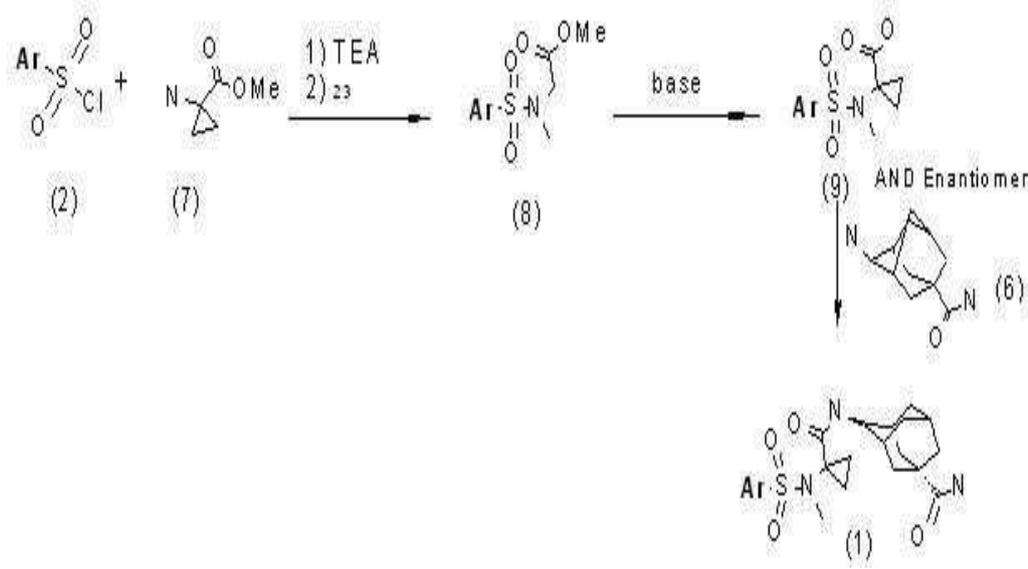
[0213] 본 발명의 제 1 구현예에 따르면, 상기 화학식 1의 아릴설폰아마이드 유도체는, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 하기 화학식 3의 에틸 2-(사이클로프로필아미노)아세테이트에 친전자체 (하기 화학식 2)와 반응시켜 화학식 4를 얻고, 염기 하에 가수분해시켜 (N-사이클로프로필아릴설폰아미도)아세트산 (하기 화학식 5)을 얻는다. 이 때 염기로서는 NaOH, KOH, LiOH등을 사용할 수 있으며, 이들의 생성 방법은 이미 공지된 제조 방법으로부터 당업자가 용이하게 합성할 수 있다. 이 카르복실산 (하기 화학식 5)은 아다만틸 아민 (하기 화학식 6)와 반응시켜 최종적으로 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 (화학식 1)을 제조 하였다.

[0214] 이 때 사이클로프로필기로 치환하는 축합 반응은, 예를 들어, 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI) 및 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC)로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 축합제의 존재 하에 진행할 수 있으며, 이 외에도 당업자에게 자명하게 알려진 다양한 축합제의 존재 하에 진행할 수도 있다. 이 축합제의 사용량은 하기 화학식 5의 화합물의 사용량을 기준으로 약 1 내지 2 당량이 바람직하다. 그리고, 하기 아다만틸 아민 (하기 화학식 6)의 친핵체 화합물의 사용량은 하기 화학식 5의 화합물의 사용량을 기준으로 약 1 내지 2 당량이 바람직하다. 또한, 하기 축합 반응은 하기 화학식 5의 화합물의 사용량을 기준으로 약 1 내지 5 당량의 아민 염기의 존재 하에 진행할 수도 있다. 그리고, 하기 축합 반응은, 특별히 제한되지는 않지만, 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 지방족 탄화수소 용매 내에서 또는 DMSO (다이메틸설폭사이드)/아이소프로판올의 혼합용매에서 진행할 수 있고, 0 내지 70℃의 반응 온도에서 1 내지 24 시간 동안 진행할 수 있다.

[0215] 이외에도 당업자에게 자명하게 알려진 여러 가지 방법으로 하기 화학식 5의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을

생성할 수 있다.

[0216] 반응식 1



[0217] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과, 제약상 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0219] 상기한 바와 같이, 상기 화학식 1로 표시되는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 11β-HSD1에 대한 높은 억제 활성을 나타내므로, 이들을 유효 성분으로 포함하는 약학 조성물은 11β-HSD1에 의해 매개되는 질환, 예를 들어, 인슐린 의존성 당뇨병, 인슐린 비의존성 당뇨병, 관절염, 비만, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화, 골다공증 또는 손상된 글루코스 내성 등의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

[0220] 상기 약학 조성물은 다양한 경구 투여 형태 또는 비경구 투여 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제, 경연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭서제(elixirs) 등의 임의의 경구 투여용 제형으로 될 수 있다. 이러한 경구 투여용 제형은 각 제형의 통상적인 구성에 따라 상기 유효 성분 외에, 예를 들어, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신 등의 희석제나, 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜 등의 활택제 등의 제약상 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0221] 또한, 상기 경구 투여용 제형이 정제인 경우, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등의 결합제를 포함할 수 있고, 경우에 따라, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제나, 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 또는 감미제 등을 포함할 수도 있다.

[0222] 그리고, 상기 약학 조성물은 비경구 투여 형태로 제형화될 수도 있는데, 이러한 경우 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부 내 주사 등의 비경구 투여 방법에 의해 투여된다. 이 때, 상기 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여, 상기 약학 조성물은 유효 성분, 즉, 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합되어 용액 또는 현탁액으로 제조되고, 이러한 용액 또는 현탁액이 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제조될 수 있다.

[0223] 또한, 상기 약학 조성물은 멸균되거나, 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제를 더 포함할 수도 있고, 기타 치료적으로 유용한 물질을 더 포함할 수도 있으며, 혼합, 과립화 또는 코팅의 통상적인 방법에 따라 제제화될 수 있다.

[0224] 그리고, 상기 유효 성분, 즉, 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, 사람을 포함하는 포유류에 대하여, 하루에 0.1 내지 500 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.5 내지 100 mg/kg(체중)의 유효량으로 상기 약학 조성물에 포함될 수 있고, 이러한 약학 조성물이 1 일 1 회 또는 2 회 이상 분할되어 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0225] 한편, 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 11 β -HSD1의 억제 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 11 β -HSD1에 의해 매개되는 질환의 치료 방법을 제공한다. 이 때, 상기 11 β -HSD1에 의해 매개되는 질환은, 예를 들어, 인슐린 의존성 당뇨병, 인슐린 비의존성 당뇨병, 관절염, 비만, 골다공증 또는 손상된 글루코스 내성으로 될 수 있고, 기타 11 β -HSD1의 활성화와 관련된 것으로 알려진 임의의 질환을 포함할 수 있다. 또한, 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구체적인 투여 방법 및 치료적 유효량은, 대상 포유류의 종류, 질환의 종류, 상기 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체의 종류 및 이에 따른 11 β -HSD1의 억제 활성화 등을 고려하여 당업자가 자명하게 결정할 수 있고, 특별히 제한되지 않는다.

발명의 효과

[0226] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0227] (a) 본 발명에 따르면, 우수한 11 β -HSD1 억제 활성을 나타내는 신규한 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공될 수 있다. 따라서, 이러한 신규한 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 등은 11 β -HSD1에 의해 매개되는 질환, 예를 들어, 인슐린 의존성, 인슐린 비의존성 당뇨병, 관절염, 비만, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화, 골다공증 및 손상된 글루코스 내성과 같은 질환의 치료 또는 예방을 위해 효과적으로 사용될 수 있다.

[0228] (b) 또한, 본 발명에 따르면, 상기 신규한 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 사용한 11 β -HSD1의 억제 방법과 11 β -HSD1에 의해 매개되는 질환의 치료 방법이 제공될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0229] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0230] 실시예

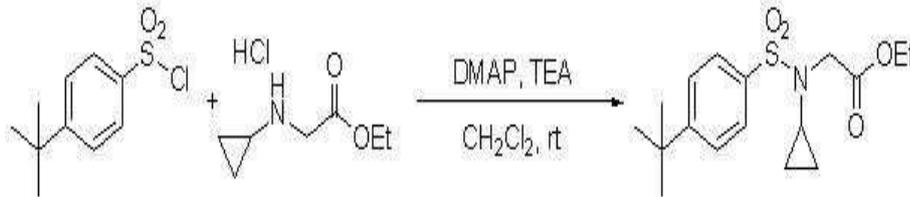
[0231] 이하, 바람직한 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다. 다만, 이는 본 발명의 예시로 제시되는 것으로 어떠한 의미로도 이에 의해 본 발명의 권리범위가 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 권리범위는 후술하는 청구범위에 따라 정의될 뿐이다.

[0232] 제조예 1

[0233] *E*)-4-(2-(4-(tert-부틸)-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드의 제조

[0234] [1 단계]

[0235] 에틸 2-(4-*tert*-부틸-*N*-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세테이트



[0236]

[0237] 4-*tert*-부틸벤젠설폰일 클로라이드(2.43 g, 10.47 mmol)을 넣고 CH₂Cl₂ 20 mL에 녹인 후 에틸 2-(사이클로프로필아미노)아세테이트 하이드로클로라이드(1.0 g, 6.9 mmol), DMAP(850 mg, 6.9 mmol), TEA(3.49 g, 34.5 mmol)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 brine을 넣고 추출한 후 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축 후 그 잔여물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물을 얻었다.

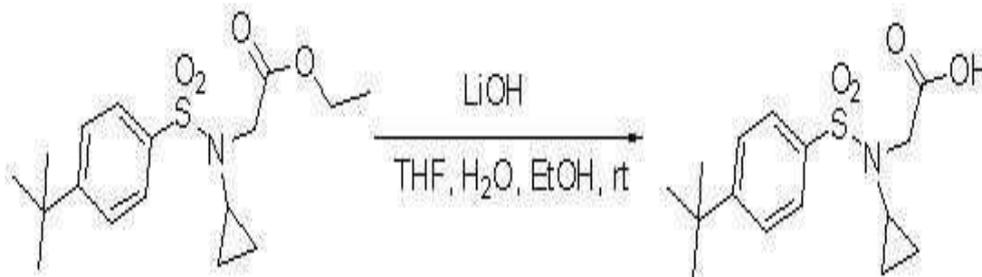
[0238] TLC (EtOAc/Hex = 3/7) R_f = 0.6

[0239] (고체 1.6 g, 수율 68 %).

[0240] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.50 (sep, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.69-0.67 (m, 2H); LC/MS *m/z* 340.13, 341.20, 342.15 ([M+H]⁺).

[0241] [2 단계]

[0242] 2-(4-*tert*-부틸-*N*-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트릭 에시드



[0243]

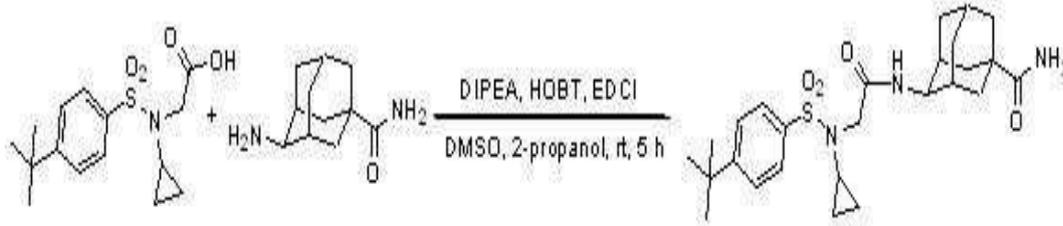
[0244] 에틸 2-(4-*tert*-부틸-*N*-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세테이트(1.6 g, 4.7 mmol)을 THF 40 mL에 녹인 후 LiOH(1.0 g, 23.56 mmol)을 H₂O 30 mL에 녹인 혼합물을 넣고, EtOH 30 mL을 천천히 가한 후 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압 농축, 물에 녹인 후 1 N HCl로 pH 2로 조정 후 EtOAc로 추출, 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0245] (흰색 고체 1.4 g, 수율 96 %)

[0246] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.46 (sep, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.83-0.81 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H); LC/MS *m/z* 312.21, 313.21, 314.23 ([M+H]⁺).

[0247] [3 단계]

[0248] (E)-4-(2-(4-(tert-부틸)-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (KR-67517)



[0249]

[0250] N-{5-(아미노카보닐)트리사이클로[3,3,1,13,7]데크-2-일}아민 하이드로클로라이드(70 mg, 0.30 mmol)에 DMSO(700 mg), DIPEA(136 mg, 1.05 mmol)을 넣고 녹인 후 2-(4-tert-부틸-N-사이클로프로필페닐설폰아미도)아세트익 애시드(94 mg, 0.30 mmol)에 HOBT(50 mg, 0.36 mmol), EDCI(70 mg, 0.36 mmol)를 넣고 2-프로판올 5 mL에 녹인 반응 혼합물에 넣고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 50 °C에서 감압 농축, 포화 NH₄Cl 용액을 넣고 EtOAc로 추출하고 brine으로 씻어준 후 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축 후 그 잔여물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0251] (흰색 고체 31 mg, 수율 22 %).

[0252] TLC (MeOH/CH₂Cl₂ = 5/95) R_f 0.3

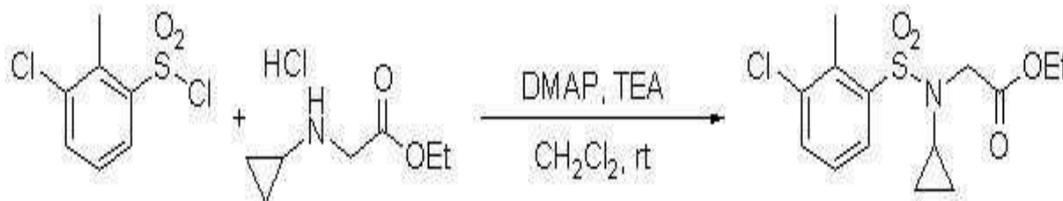
[0253] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.08-1.81 (m, 10H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H); LC/MS m/z 488.27, 489.31, 490.28 ([M+H]⁺).

[0254] 제조예 2

[0255] (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드

[0256] [1 단계]

[0257] 에틸 2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세테이트



[0258]

[0259] 3-클로로-2-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(1.17 g, 5.23 mmol)을 넣고 CH₂Cl₂ 10 mL에 녹인 후 에틸 2-(사이클로프로필아미노)아세테이트 하이드로클로라이드(500 mg, 3.49 mmol), DMAP(430 mg, 3.49 mmol), TEA(1.76 g, 17.45 mmol)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 brine을 넣고 추출한 후 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축 후 그 잔여물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물을 얻었다.

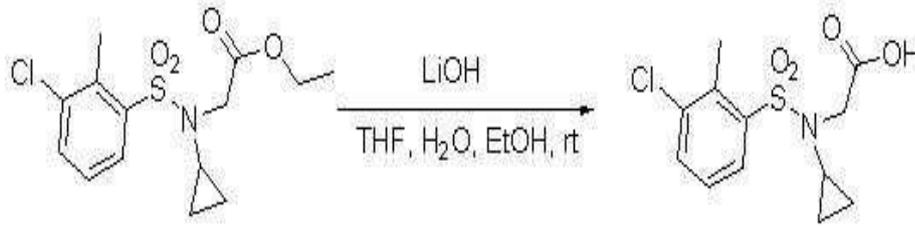
[0260] TLC (EtOAc/Hex = 3/7) R_f 0.6

[0261] (기름 856 mg, 수율 74 %).

[0262] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.64-0.61 (m, 2H), 0.48-0.47 (m, 2H); LC/MS m/z 332.06, 333.05, 334.06, 335.07 ([M+H]⁺).

[0263] [2 단계]

[0264] 2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세트 에시드



[0265]

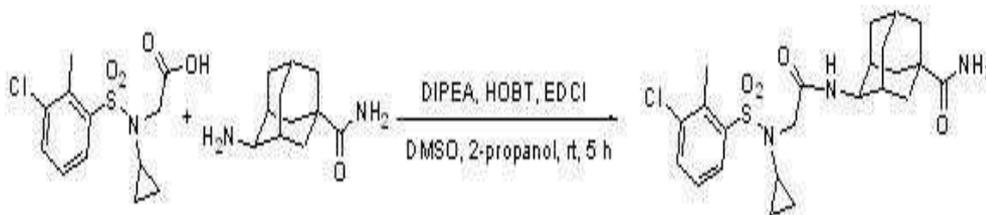
[0266] 에틸 2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세테이트(850 mg, 2.56 mmol)을 THF 30 mL에 녹인 후 LiOH(540 mg, 12.80 mmol)을 H₂O 15 mL에 녹인 혼합물을 넣고, EtOH 15 mL을 천천히 가한 후 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압 농축, 물에 녹인 후 1 N HCl로 pH 2로 조정 후 EtOAc로 추출, 건조 (Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0267] (흰색 고체 940 mg, 수율 99 %)

[0268] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (brs, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.80 (sep, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.49-0.43 (m, 2H); LC/MS *m/z* 304.13, 305.14, 306.14, 307.15, 308.14 ([M+H]⁺).

[0269] [3 단계]

[0270] (E)-4-(2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (KR-67518)



[0271]

[0272] *N*-{5-(아미노카보닐)트리사이클로[3,3,1,13,7]데크-2-일}아민 하이드로클로라이드(70 mg, 0.30 mmol)에 DMSO(700 mg), DIPEA(136 mg, 1.05 mmol)을 넣고 녹인 후 2-(3-클로로-N-사이클로프로필-2-메틸페닐설폰아미도)아세트 에시드(92 mg, 0.30 mmol)에 HOBT(50 mg, 0.36 mmol), EDCI(70 mg, 0.36 mmol)를 넣고 2-프로판올 5 mL에 녹인 반응 혼합물에 넣고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 50 °C에서 감압 농축, 포화 NH₄Cl 용액을 넣고 EtOAc로 추출하고 brine으로 씻어준 후 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축 후 그 잔여물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0273] (흰색 고체 67 mg, 수율 47 %).

[0274] TLC (MeOH/CH₂Cl₂ = 5/95) R_f 0.3

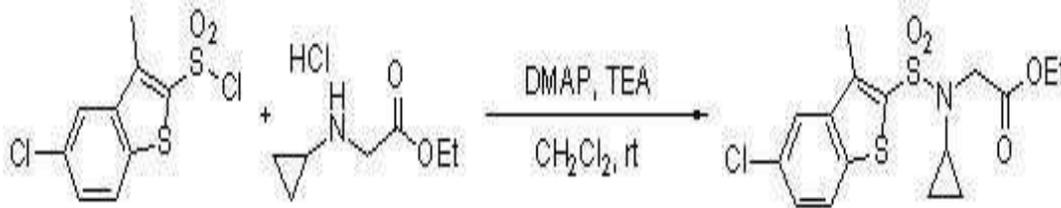
[0275] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.30 (brs, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.09-1.88 (m, 10H), 1.67-1.61 (m, 3H), 0.67-0.62 (m, 4H); LC/MS *m/z* 488.27, 489.31, 490.28 ([M+H]⁺).

[0276] 제조예 3

[0277] (E)-4-(2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드

[0278] [1 단계]

[0279] 에틸 2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도)아세테이트



[0280]

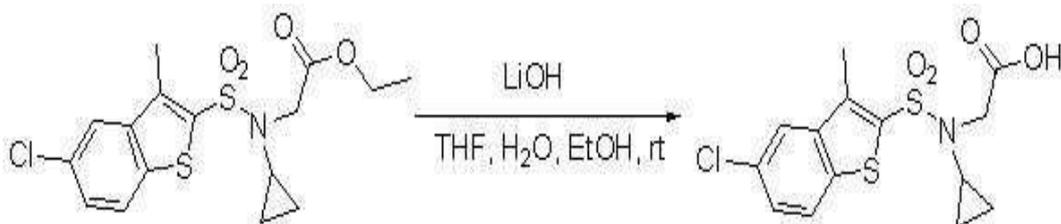
[0281] 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰일 클로라이드(1.47 g, 5.23 mmol)을 넣고 CH₂Cl₂ 10 mL에 녹인 후 에틸 2-(사이클로프로필아미노)아세테이트 하이드로클로라이드(500 mg, 3.49 mmol), DMAP(430 mg, 3.49 mmol), TEA(1.76 g, 17.45 mmol)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 종결되면 물과 brine을 넣고 추출한 후 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축 후 그 잔여물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0282] TLC (EtOAc/Hex = 3/7) R_f 0.6

[0283] (기름 1.15 g, 수율 85 %).

[0284] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (sep, J = 3.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H); LC/MS m/z 388.02, 389.03, 390.01 ([M+H]⁺).

[0285] 2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도)아세트익 에시드



[0286]

[0287] 에틸 2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도)아세테이트(1.15 g, 2.96 mmol)을 THF 30 mL에 녹인 후 LiOH(630 mg, 14.82 mmol)을 H₂O 15 mL에 녹인 혼합물을 넣고, EtOH 15 mL을 천천히 가한 후 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압 농축, 물에 녹인 후 1 N HCl로 pH 2로 조정 후 EtOAc로 추출, 건조 (Na₂SO₄), 여과, 감압 농축하여 표제의 화합물을 얻었다.

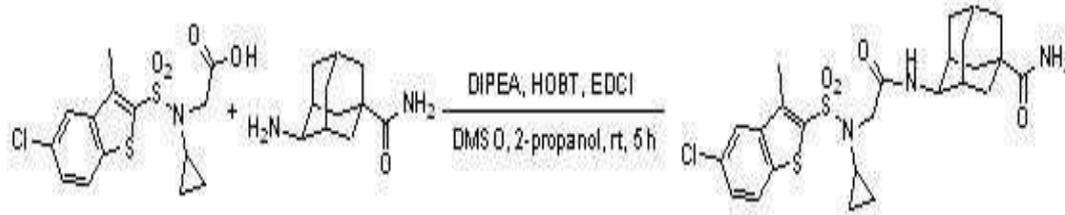
[0288] (흰색 고체 1.1 g, 수율 99 %)

[0289] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 2H); LC/MS m/z 360.09, 361.10, 362.07, 363.07 ([M+H]⁺).

[0290] [3 단계]

[0291] (E)-4-(2-(5-클로로-N-사이클로프로필-3-메틸벤조[b]티오펜-2-설폰아미도)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드

이드 (KR-67519)



[0292]

[0293]

N-{5-(아미노카보닐)트리사이클로[3,3,1,13,7]데크-2-일}아민 하이드로클로라이드(70 mg, 0.30 mmol)에 DMSO(700 mg), DIPEA(136 mg, 1.05 mmol)을 넣고 녹인 후 2-(5-클로로-*N*-사이클로프로필-3-메틸벤조[*b*]티오펜-2-설폰아미도)아세트릭 애시드(108 mg, 0.30 mmol)에 HOBt(50 mg, 0.36 mmol), EDCI(70 mg, 0.36 mmol)를 넣고 2-프로판올 5 mL에 녹인 반응 혼합물에 넣고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 50 °C에서 감압 농축, 포화 NH₄Cl 용액을 넣고 EtOAc로 추출하고 brine으로 씻어준 후 건조(Na₂SO₄), 여과, 감압 농축 후 그 잔여물을 관 크로마토그래피로 분리하여 표제의 화합물을 얻었다.

[0294]

(흰색 고체 31 mg, 수율 20 %).

[0295]

TLC (MeOH/CH₂Cl₂ = 5/95) R_f 0.3

[0296]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (brd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.28 (brs, 1H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (sep, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.09-1.88 (m, 10H), 1.67-1.61 (m, 3H), 0.69-0.63 (m, 4H); LC/MS *m/z* 536.24, 537.20, 538.20, 540.22 ([M+H]⁺).

[0297]

상기 제조예 1 내지 7에서 얻어진 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체의 일부를 포함하여, 화학식 1의 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드유도체의 대표적인 예의 구조 및 NMR 스펙트럼 데이터를 하기 표 2에 나타내었다. 하기 표 2에 나타난 아릴설폰아마이드 유도체들은 상술한 제조예 1 내지 7과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0298]

상기 제조예 1 내지 7과 표 1에 나타난 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체의 분자 구조는 핵자기공명스펙트럼 및 질량 분광법에 의해 확인했다.

[0299]

시험예 : 약리활성 검색 예

[0300]

제조예 1의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 산부가염에 대하여 11β-HSD1의 억제 활성을 다음과 같이 시험하였다.

[0301]

(1) 효소원

[0302]

사람과 생쥐의 11β-HSD1의 전장을 코드 (cord)하는 cDNA를 포유류 세포 발현 벡터 (vector) pcDNA (Promega사)에 짜넣은 핵의 유전자 (plasmid)를 Lipofect아민 플러스 (plus) 시약 (Invitrogen 사)를 이용하여 첨부된 방법에 따라 5시간동안 CHO 세포에 도입한 후 48시간동안 안정화시켰다. 이 세포들을 사흘에 한 번씩 이 주 동안 0.8 μg/ml puromycin (Sigma 사)을 처리하여 각각 사람과 생쥐의 11β-HSD1이 과발현되어 안정화된 세포계를 얻었다. 과발현된 세포들을 증식시켜 동결하고 효소저해실험을 할 때마다 용해 한 후 안정화 시킨 뒤 실험을 수행하였다.

[0303]

(2) 효소 억제상수 (inhibition constant)의 측정:

[0304]

시험관내에서 사람 11β-HSD1 효소 활성을 억제하는 시험화합물의 능력을 섬광 근접 측정법 (Scintillation Proximity Assay; SAP)으로 평가 하였다.

[0305] 사람과 생쥐의 11β-HSD1가 과발현된 세포들을 2.5X10⁴ 세포수로 96웰 플레이트에 계대배양한 후 24시간동안 안정화시킨다. 160 nM의 콜티손(cortisone) (Sigma 사)과 농도별로 약물을 희석한 배지를 웰마다 100 ul 씩 넣어준 후 3시간동안 37° C 세포배양기에서 배양한다. 배양액의 10 ul를 따서 384웰 플레이트에 넣고, 생성된 코티졸(cortisol)양을 콜티졸 키트(Cisbio international 사)를 이용하여 침부된 방법에 따라 측정하였다. 컨트롤 그룹은 160 nM의 콜티손과 0.1%의 DMSO만 넣었다. 배경값으로는 세포가 없이 컨트롤 그룹과 동일하게 160 nM의 콜티손과 0.1%의 DMSO만을 넣었다. %저해도의 계산 방법은 아래와 같다.

[0306] 1. 비 (ratio) = 665 nm에서 측정된 형광값/620 nm에서 측정된 형광값 X 10⁴

[0307] 2. 델타 에프 (Delta F) 값 = (약물의 비 - 음(negative)의 비)/음(negative)의 비 X 100

[0308] 3. 표준화 값 = 약물의 델타 에프값 - 컨트롤의 델타 에프값

[0309] 4. % 저해도 = 약물의 표준화 값/배경값의 표준화 값 X 100

[0310] 상기 분석법에서와 마찬가지로 시험 화합물의 11β-HSD1 억제효능을 IC₅₀ 값으로 산출하여 하기 표 13에 나타내었다.

표 13

화합물	11β-HSD-1 IC ₅₀ (nM)	11β-HSD-2 IC ₅₀ (nM)
실시예 1		>10,000
실시예 2		>10,000
실시예 3		>10,000
실시예 4		>10,000
실시예 5		>10,000
실시예 6		>10,000
실시예 7		>10,000
실시예 10		>10,000
실시예 11		>10,000
실시예 14		>10,000
실시예 17		>10,000
실시예 18		>10,000
실시예 63		>10,000

[0312] 표 13은 사람 11β-HSD-1 및 11β-HSD-2 효소 SPA 분석 표이다.

[0313] 이로서, 표 1 내지 12에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 상기한 11β-HSD-1 분석에서 활성이며, 사람 11β-HSD-2에 대한 선택도를 보여 준다.

[0314] 이와 같이, 상기한 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 산부가염은 11β-HSD1의 억제 활성을 갖고 있기 때문에 인슐린 의존성 당뇨병(1형 당뇨병), 인슐린 비의존성 당뇨병(2형 당뇨병) 및 면역 관련 질환 등의 치료제로 활용될 수 있음이 밝혀졌다.

[0315] 상술한 시험 결과, 상기 화학식 1로 표시되는 사이클로프로필기를 갖는 아릴설폰아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 우수한 11β-HSD1 억제 활성을 나타내며, 이 때문에, 11β-HSD1에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 효과적으로 사용될 수 있음이 확인되었다.