

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 263/32
C07D 413/12

(11) 공개번호 10-2005-0106464
(43) 공개일자 2005년11월09일

(21) 출원번호 10-2005-7016054

(22) 출원일자 2005년08월26일

번역문 제출일자 2005년08월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/001585

(87) 국제공개번호 WO 2004/076447

국제출원일자 2004년02월19일

국제공개일자 2004년09월10일

(30) 우선권주장 103 08 354.5 2003년02월27일 독일(DE)

(71) 출원인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 테-65929 프랑크푸르트 브뤼닝슈트라쎄 50

(72) 발명자 그레츠키, 디르크
독일 60596 프랑크푸르트 카울바흐슈트라쎄 57
글롬빅, 하이너
독일 65719 호프하임 암 로첸발트 42
팔크, 오이겐
독일 60529 프랑크푸르트 폴클링거백 15
괴를리처, 요헨
독일 60594 프랑크푸르트 암 마인 슈테크슈트라쎄 60
카일, 슈테파니
독일 65719 호프하임 암 크라이스하우스 12
쉐퍼, 한스-루드비히
독일 65239 호호하임 슈타인가쎄 7
슈타퍼, 크리스티안
독일 55118 마인즈 발라우슈트라쎄 53
벤들러, 볼프강
독일 65618 젤터스 하인트헤너 슈트라쎄 12아

(74) 대리인 김영관
홍동오

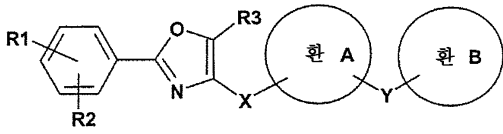
심사청구 : 없음

(54) 생등입체성 카복실산 그룹을 포함하는 사이클로알킬유도체, 이의 제조방법 및 약제로서의 이의 용도

요약

본 발명은 생등입체성 카복실산 그룹을 포함하는 사이클로알킬 유도체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 약제학적 작용성 유도체에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

라디칼들은 명세서에서 정의한 바와 같다.

당해 화합물은 지방산 대사 장애, 손상된 글루코스 이용성 및 인슐린 내성으로 인한 장애를 치료 및/또는 예방하기에 적합하다.

색인어

생등입체성, 카복실산 그룹, 사이클로알킬 유도체, 지방산 대사, 글루코스 이용성, 인슐린 내성, 당뇨병.

명세서

본 발명은 생등입체성 카복실산 그룹을 갖는 사이클로알킬 유도체, 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 생리학적 작용성 유도체에 관한 것이다.

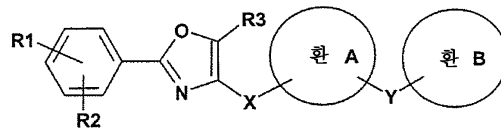
고지질혈증 및 당뇨병의 치료를 위한 유사한 구조를 갖는 화합물들이 이미 선행 기술에서 기재된 바 있다[참조: 제WO 2000/64876호].

본 발명의 목적은 지질 및/또는 탄수화물 대사를 치료학적으로 활용 가능하게 조절함으로써 II형 당뇨병 및 동맥경화증 등의 질환 및 이와 관련된 각종 후유증의 예방 및/또는 치료에 적합한 화합물을 제공하는 것이다.

놀랍게도, PPAR 수용체의 활성을 조절하는 것으로 일련의 화합물들이 밝혀졌다. 특히, 당해 화합물은 PPAR α 및 PPAR γ 의 활성화에 적합하고, 이들의 상대적인 활성 정도는 화합물에 따라 상이하다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

환 A는, 하나 이상의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₃-C₈)-사이클로알칸디일 또는 (C₃-C₈)-사이클로알켄디일이고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH, 또는 NO₂이거나,

R1과 R2는 결합된 페닐 환과 함께 융합, 불포화, 또는 완전 또는 부분 포화 비사이클릭 (C₉-C₁₂)-아릴 또는 (C₉-C₁₁)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3은 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X는, 하나 이상의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₁-C₆)-알칸디일이고,

Y는, 하나 이상의 CH₂ 그룹이 O, CO, S, SO 또는 SO₂로 대체될 수 있는, 치환되지 않거나 OH로 치환된 (C₁-C₆)-알칸디일 또는 (C₁-C₆)-알켄디일이고,

환 B는 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, 질소 또는 황원자를 환에 추가로 함유하고 옥소 또는 티옥소로 치환되고 질소원자상에서 R4로 치환될 수 있는 피롤리딘-2-온이며,

R4는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질이다.

환 A가, 하나 이상의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₃-C₈)-사이클로알칸디일 또는 (C₃-C₈)-사이클로알켄디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH 또는 NO₂이거나,

R1과 R2가 결합된 페닐 환과 함께 융합, 불포화, 또는 완전 또는 부분 포화 비사이클릭 (C₉-C₁₂)-아릴 또는 (C₉-C₁₁)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3이 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가, 하나의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₁-C₆)-알칸디일이고,

Y가, 1개 또는 2개의 CH₂ 그룹이 O, CO, S, SO 또는 SO₂로 대체될 수 있는, 치환되지 않거나 OH로 치환될 수 있는 (C₁-C₆)-알칸디일 또는 (C₁-C₆)-알켄디일이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, 4위치에서 질소 또는 황원자를 추가로 함유하고 5위치에서 옥소 또는 티옥소로 치환되며 N1 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 피롤리딘-2-온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 바람직하다.

환 A가, 하나의 탄소원자가 산소원자로 대체된 (C₃-C₈)-사이클로알칸디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH 또는 NO₂이거나,

R1과 R2가 결합된 페닐 환과 함께 융합, 불포화, 또는 완전 또는 부분 포화 비사이클릭 (C₉-C₁₂)-아릴 또는 (C₉-C₁₁)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3이 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가, C1 탄소원자가 산소원자로 대체된 (C₁-C₆)-알칸디일이고,

Y가, 1개 또는 2개의 CH₂ 그룹이 O, CO 또는 SO₂로 대체될 수 있는, OH로 치환 가능한 (C₁-C₆)-알칸디일 또는 (C₁-C₆)-알켄디일이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, 4위 치에서 질소 또는 황원자를 추가로 함유하고 5위치에서 옥소 또는 티옥소로 치환되며 N1 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 피롤리딘-2-온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다.

환 A가 사이클로헥산-1,3-디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH 또는 NO₂이거나,

R1과 R2가 결합된 페닐 환과 함께 융합된 불포화 비사이클릭 (C₉-C₁₀)-아릴 또는 (C₉-C₁₀)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3이 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가 CH₂-O이고,

Y가 OH로 치환될 수 있는 (C₁-C₄)-알칸디일, O-(C₁-C₄)-알켄디일, (C₁-C₄)-알켄디일 또는 O-(C₁-C₄)-알켄디일, O-SO₂ 또는 O-CO이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, N3 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 티아졸리딘-1,4-디온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염, 또는

환 A가 사이클로헥산-1,3-디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, (C₁-C₆)-알킬 또는 O-(C₁-C₆)-알킬이거나,

R1과 R2가 페닐 환과 함께 나프틸을 형성하고,

R3이 (C₁-C₆)-알킬, (C₅-C₆)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가 CH₂-O이고,

Y가 OH로 치환될 수 있는 (C₁-C₄)-알칸디일, O-(C₁-C₄)-알칸디일, (C₁-C₄)-알켄디일 또는 O-(C₁-C₄)-알켄디일, O-SO₂ 또는 O-CO이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나,

환 B가 N3 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 티아졸리딘-2,4-디온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염이 매우 특히 바람직하다.

하나 이상의 라디칼 중에서,

환 A가 사이클로hex산-1,3-디일이거나,

R2가 수소가거나,

R2가 수소이고 R1이 메타 또는 파라 위치로 결합되거나,

X가 CH₂-O-이거나,

Y가 -CH₂-CH₂인 화학식 I의 화합물 또는

환 B가 티아졸리딘-2,4-디온인 화학식 I의 화합물이 매우 특히 강조된다.

또한, 본 발명은 본 명세서에 기재된 본 발명의 "바람직한 양태"의 모든 조합을 포함한다.

치환체 R1, R2, R3 및 R4에서 알킬 라디칼은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

아릴은 환(들)에 6 내지 10개의 원자를 함유하는 방향족, 카보사이클릭, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환 시스템을 의미하는 것으로 이해된다.

헤테로아릴은 4 내지 11원 환을 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 환 시스템이며, 환 시스템에서 하나 이상의 원자는 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자이다.

화학식 I의 화합물은 2개 이상의 비대칭 중심을 포함하며, 추가로 그 이상을 포함할 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 이의 라세미체, 라세미 혼합물, 순수 거울상 이성체, 부분입체이성체 및 부분입체이성체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 이러한 이성체 형태를 모두 포함한다. 이들 이성체 형태는, 명백히 기술되어 있지 않은 경우에도, 공지된 방법으로 수득할 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염은 수 용해도가 출발 화합물 또는 기본 화합물의 수 용해도보다 크기 때문에, 의학적 용도에 특히 적합하다. 이들 염은 약제학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 함유해야 한다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가염에는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산의 염, 및, 유기산, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 석신산, p-톨루엔설폰산 및 타르타르산의 염이 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염기성 염에는 암모늄염, 알칼리 금속염(예: 나트륨염 및 칼륨염) 및 알칼리 토금속염(예: 마그네슘염 및 칼슘염), 트로메타몰(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올)의 염, 디에탄올아민의 염, 리신의 염 또는 에틸렌디아민의 염이 있다.

약제학적으로 허용되지 않는 음이온, 예를 들면, 트리플루오로아세테이트의 염 또한, 약제학적으로 허용되는 염의 제조나 정제 및/또는 비치료적 용도, 예를 들면, 시험관내 투여에 유용한 중간체로서 본 발명의 범위 내에 포함된다.

본 명세서에 사용된 용어 "생리학적 작용성 유도체"는 본 발명의 화학식 I의 화합물의 어떠한 생리학적으로 허용되는 유도체라도, 예를 들면, 포유동물(예: 사람)에 투여하는 경우 (직접 또는 간접적으로) 화학식 I의 화합물 또는 이의 활성 대사체를 형성할 수 있는 에스테르를 의미한다.

또한, 생리학적 작용성 유도체는 본 발명의 화합물의 프로드럭을 포함한다[참조: H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61]. 이러한 프로드럭은 생체내에서 본 발명의 화합물로 대사시킬 수 있다. 이들 프로드럭은 그 자체가 활성형이거나 활성형이 아닐 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 각종 다형성 형태, 예를 들면, 무정형 및 결정성 다형성 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 다형성 형태는 본 발명의 범위 내에 속하며 본 발명의 추가의 양태이다.

아래의 "화학식 I의 화합물(들)"에 대한 모든 언급 사항은 화학식 I의 화합물(들)과 본 명세서에 기재된 바와 같은 이의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체를 의미한다.

용도

추가로, 본 발명은 PPAR 수용체 리간드로서의 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 PPAR 수용체 리간드는 PPAR 수용체의 활성 조절제로 적합하다.

피옥시솜 증식제 활성화 수용체(PPAR)는 리간드에 의해 활성화될 수 있는 전사 인자이며, 핵 호르몬 수용체 부류에 속한다. 세 가지 PPAR 이소형태(isoform)인 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 가 존재하며, 이들은 상이한 유전자에 의해 부호화된다 [참조: Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K, Cell Struct Funct. 1993 Oct; 18(5): 267-77].

PPAR γ 에는 2종의 이형인, PPAR γ_1 과 PPAR γ_2 가 존재하며, 이는 프로모터의 선택적 사용 및 분화 mRNA 스플라이싱(splicing)의 결과물이다 [참조: Vidal-Puig et al. J. Clin. Invest., 97: 2553-2561, 1996]. 다양한 PPAR 수용체는 상이한 조직 분포를 갖고 상이한 생리학적 기능을 조절한다. PPAR 수용체는 다수의 유전자 조절의 상이한 측면에서 중요한 역할을 하며, 이러한 유전자의 생성물은 지질과 탄수화물 대사에 직접 또는 간접적으로 중요하게 관여한다. 따라서, 예를 들면, PPAR α 수용체는 간에서의 지방산 이화작용 또는 지질단백질 대사의 조절에 중요한 역할을 하는 한편, PPAR γ 는, 예를 들면, 지방 세포 분화를 조절하는 데 결정적으로 관여한다.

또한, PPAR 수용체는 탄수화물 또는 지질 대사와 직접적으로 관련이 없는 공정을 포함한, 다수의 추가의 생리학적 공정의 조절에도 관여한다. 상이한 PPAR 수용체의 활성은 각종 지방산, 지방산 유도체 및 함량을 변화시킨 합성 화합물에 의해 조절될 수 있다.

기능, 생리학적 효과 및 병태생리학에 대한 관련 참조를 위해, 예를 들면, 문헌 [참조: Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409-435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63]을 참조한다.

본 발명은 PPAR 수용체의 활성, 특히 PPAR α 와 PPAR γ 의 활성을 조절하는 데 적합한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 조절 프로파일에 따라, 화학식 I의 화합물은 아래에 기술한 징후의 치료, 조절 및 예방과, 이와 관련된 다수의 다른 약제학적 용도에 적합하다 [예를 들면, 다음 참조: Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409-435; Timothy Wilson et al., J. Med. Chem., 2000, Vol. 43(4), 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res, 2001, 56, 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; 421-424; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254].

이러한 형태의 화합물은 다음과 같은 질환의 치료 및/또는 예방에 특히 적합하다.

1. - 지방산 대사 장애 및 글루코스 이용 장애,
 - 인슐린 내성으로 인한 장애.
2. 당뇨병, 특히 2형 당뇨병(이와 관련된 후유증의 예방을 포함함).

이와 관련된 특정한 측면에는

- 고혈당증,

- 인슐린 내성 개선,
- 글루코스 내성 개선,
- 췌장의 베타 세포의 보호 및
- 대혈관 및 미세혈관 장애의 예방이 있다.

3. 이상지질혈증 및 이의 후유증, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증, 관상동맥 심장 질환, 뇌혈관 장애, 특히 다음의 인자들 중의 하나 이상을 특징적으로 하는 후유증(이들로 제한되지는 않음):

- 고농도의 혈장 트리글리세라이드, 고농도의 식후 혈장 트리글리세라이드,
- 저농도의 HDL 콜레스테롤,
- 저농도의 ApoA 지질단백질,
- 고농도의 LDL 콜레스테롤,
- 저밀도의 LDL 콜레스테롤 입자,
- 고농도의 ApoB 지질단백질.

4. 다음과 같은 대사 증후군과 연관될 수 있는 각종 기타 상태:

- 중심성 비만을 포함하는 비만(과체중),
- 혈전, 과응고 및 혈전유발 단계(동맥 및 정맥),
- 고혈압,
- 심장 이상, 예를 들면, 심근 경색, 고혈압성 심장 질환 또는 심근질환(이들로 제한되지는 않음).

5. 예를 들면, 염증성 공정 또는 세포 분화로 인한 추가의 질환 또는 상태:

- 아테롬성 동맥경화증, 예를 들면, 협심증이나 심근 경색, 뇌졸중을 포함한 관상동맥경화(이들로 제한되지는 않음),
- 혈관 재협착 또는 재폐색,
- 만성 염증성 장질환, 예를 들면, 크론병 및 궤양성 결장염,
- 췌장염,
- 기타 염증 상태,
- 망막증,
- 지방 세포 증양,
- 지방 종성 암종, 예를 들면, 지방육종,
- 고형 종양 및 신생물, 예를 들면, (이들로 제한되지는 않지만) 위장관 암종, 간 암종, 담도 암종, 췌장 암종, 내분비 종양, 폐 암종, 신장 암종, 요로 암종, 생식로 암종, 전립선 암종,

- 급성 및 만성 골수증식 장애 및 림프종,
- 혈관신생,
- 신경퇴행성 질환,
- 알츠하이머병,
- 다발성 경화증,
- 파킨슨병,
- 예를 들면, 건선과 같은 홍반성-평편 피부질환,
- 여드름,
- PPAR에 의해 조절되는 기타 피부 장애 및 피부질환 상태,
- 습진 및 신경성피부염,
- 피부염, 예를 들면, 지루성 피부염 또는 광선 피부염,
- 각막염 및 각화증, 예를 들면, 검버섯, 노인성 각화증, 광선 각화증, 광 유도 각화증 또는 모낭 각화증,
- 켈로이드 및 켈로이드 예방,
- 콘딜로마 또는 침형 콘딜로마와 같은 사마귀,
- 인간 유두종 바이러스(HPV: human papilloma virus) 감염, 예를 들면, 성병 유두종, 바이러스성 사마귀, 예를 들면, 전염성 연속종, 백판증,
- 구진성 피부염, 예를 들면, 평편태선,
- 피부암, 예를 들면, 기저-세포 종양, 흑색종 또는 피부 T-세포 림프종,
- 국소 양성 표피 종양, 예를 들면, 각피증, 표피성 모반,
- 동상,
- 고혈압,
- X 증후군,
- 다낭성 난소 증후군(PCOS),
- 천식,
- 골관절염,
- 홍반성 루프스(LE) 또는 염증성 류머티스 장애, 예를 들면, 류머티스 관절염,
- 혈관염,

- 소모성(약액질),
- 통풍,
- 허혈/재관류 증후군,
- 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)(폐 쇼크).

제형

목적하는 생물학적 효과를 달성하는 데 필요한 화학식 I의 화합물 양은 다수의 인자, 예를 들면, 선택된 특정 화합물, 사용 의도, 투여 방식 및 환자의 임상학적 상태 등에 따라 상이하다. 일반적으로, 1일 용량은 체중 1kg당 0.001 내지 100mg/일 (통상적으로 0.01 내지 50mg/일), 예를 들면, 0.1 내지 10mg/kg/일이다. 정맥내 용량은, 예를 들면, 0.001 내지 1.0mg/kg이고, 1분에 10 내지 100ng/kg을 주입하여 투여하는 것이 유리하다. 이러한 목적을 위한 적합한 주입액은, 예를 들면, 용액 1ml당 당해 화합물을 0.1ng 내지 10mg, 통상적으로 1ng 내지 10mg 함유할 수 있다. 단일 용량은, 활성 성분을 예를 들면, 1mg 내지 10g 포함할 수 있다. 따라서, 주사용 앰플은, 예를 들면, 1 내지 100mg을 함유할 수 있고, 예를 들면, 정제 또는 캡슐과 같이 경구 투여할 수 있는 단일 용량 제형은, 예를 들면, 0.05 내지 1000mg, 통상적으로 0.5 내지 600mg을 함유할 수 있다. 위에서 기술한 상태를 치료하기 위해, 화학식 I의 화합물은 그 자체로서 사용될 수 있지만, 바람직하게는 허용되는 담체를 함유한 약제학적 조성물 형태로 사용한다. 물론, 담체는 조성물의 다른 구성 성분과 혼화성이고 환자의 건강에 해를 끼치지 않는 측면에서 허용되어야 한다. 담체는 고체나 액체 또는 둘 다의 형태일 수 있으며, 바람직하게는 단일 용량의 화합물로, 예를 들면, 활성 성분을 0.05 내지 95중량% 함유할 수 있는 정제로 제형화된다. 다른 화학식 I의 화합물을 포함하는 다른 약제학적 활성 성분이 또한 존재할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 구성 성분을 약리학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제와 혼합하는 단계로 필수적으로 이루어진, 공지된 제약법들 중의 한 가지 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 구강, 직장, 국소, 경구적(peroral)(예: 설하) 및 비경구(예: 피하, 근육내, 경피 또는 정맥내) 투여에 적합한 형태일 수 있으며, 각각의 개별적 경우에 있어서 가장 적합한 투여 방식은 치료되어야 하는 상태의 특성과 중증도, 및 각각의 경우에 사용되는 화학식 I의 화합물의 특성에 따라 상이하다. 피복된 제형 및 피복된 서방성 제형 또한 본 발명의 범위에 포함된다. 내산성 제형 및 소화액 저항성 제형이 바람직하다. 적합한 소화액 저항성 피복제에는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 음이온성 중합체가 포함된다.

경구 투여에 적합한 약제학적 화합물은 개별 단위 형태, 예를 들면, 캡슐, 웨이퍼, 빨아먹는 정제(suckable tablet) 또는 정제일 수 있고, 이들은 각각 소정량의 화학식 I의 화합물을 산제 또는 과립제로서, 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 에멀전으로서 함유한다. 이미 언급한 바와 같이, 이들 조성물은 활성 성분 및 (하나 이상의 추가 성분으로 이루어질 수 있는) 담체를 접촉시키는 단계를 포함하는 임의의 적합한 약제학적 방법으로 제조할 수 있다. 당해 조성물은 일반적으로 활성 성분을 액상 담체 및/또는 미분된 고체 담체와 균일하고 균질하게 혼합하여 제조하고, 그 후, 필요한 경우, 당해 생성물을 성형한다. 따라서, 예를 들면, 정제는, 필요한 경우 하나 이상의 추가 성분과 함께, 화합물의 산제 또는 과립제를 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축된 정제는 이유통 형태의 화합물, 예를 들면, 산제 또는 과립제(필요한 경우, 이들은 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 하나 이상의 계면활성제/분산제(들)와 적합한 기계에서 혼합된다)를 정제화시켜 제조할 수 있다. 적합한 기계에서 불활성 액상 희석제로 습윤된 분말상 화합물을 성형하여, 성형 정제를 제조할 수 있다.

경구(peroral)(설하) 투여에 적합한 약제학적 조성물은 향료(통상적으로 수크로스) 및 아라비아 고무 또는 트래거캔스가 함유된 화학식 I의 화합물을 포함하는 빨아먹는 정제, 및 젤라틴과 글리세롤 또는 수크로스와 아라비아 고무와 같은 불활성 베이스 속에 화학식 I의 화합물을 포함하는 파스틸제(pastille)를 포함한다.

비경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 목적하는 수용자의 혈액과 등장인 화학식 I의 화합물의 무균 수성 제제를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 제제는 바람직하게는 정맥내 투여할 수 있지만, 피하, 근육내 또는 경피 주사하여 투여할 수도 있다. 이러한 제제는 바람직하게는, 화합물을 물과 혼합하고, 생성된 용액을 무균으로 하고 혈액과 등장이 되도록 하여 제조할 수 있다. 본 발명의 주사용 조성물은 일반적으로 활성 화합물을 0.1 내지 5중량% 함유한다.

직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 단일 용량의 좌약 형태이다. 이러한 좌약은, 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 통상적인 고형 담체, 예를 들면, 코코아 버터와 혼합하고, 생성된 혼합물을 성형하여 제조할 수 있다.

피부 위에 국소 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 스프레이, 에어로졸 또는 오일 형태이다. 사용될 수 있는 담체는 석유 젤리, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올 및 이들 2개 이상의 성분의 배합물을 포함한다. 활성 성분은 일반적으로 조성물의 0.1 내지 15중량%, 예를 들면, 0.5 내지 2중량%로 존재한다.

또한, 경피 투여할 수도 있다. 경피 투여에 적합한 약제학적 조성물은 환자의 표피에 장기간 밀착 접촉시키기에 적합한 단일 플라스틱 형태일 수 있다. 이러한 플라스틱은 활성 화합물을 필요한 경우 완충된 수용액 중에 함유하거나, 접착제에 용해 및/또는 분산된 상태로 함유하거나, 중합체에 분산된 상태로 적합하게 함유할 수 있다. 적합한 활성 화합물 농도는 약 1 내지 35%, 바람직하게는 약 3 내지 15%이다. 활성 화합물을 방출시키는 특별한 수단에는, 예를 들면, 문헌[참조: Pharmaceutical Research, 2(6): 318(1986)]에 기재된 바와 같은 전기이동법 또는 이온영동법이 있다.

화학식 I의 화합물은 대사 장애에 유리하게 작용한다. 당해 화합물은 지질과 당의 대사에 유리하게 작용하고, 특히 트리글리세라이드의 농도를 저하시켜, II형 당뇨병과 동맥경화증 및 이와 관련된 각종 후유증의 예방 및/또는 치료에 적합하다.

다른 약제와의 배합

본 발명의 화합물은 단독으로 투여하거나, 예를 들면, 대사 이상 또는 빈번히 이와 관련된 질환에 있어서 유리한 효과를 나타내는 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 성분과 배합하여 투여할 수 있다. 이러한 약제의 예는 다음과 같다.

1. 혈당을 저하시키는 약제, 당뇨병 치료제
2. 이상지질혈증을 치료하기 위한 활성 성분
3. 항동맥경화 약제
4. 항비만제
5. 소염 활성 화합물
6. 악성 종양 치료용 활성 화합물
7. 항혈전 활성 화합물
8. 고혈압 치료용 활성 화합물
9. 심장 이상 치료용 활성 화합물 및
10. 당뇨병으로 인한 합병증 또는 당뇨병과 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방을 위한 활성 화합물

이들은 특히 작용을 상승적으로 향상시키기 위해 본 발명의 화학식 I의 화합물과 병용할 수 있다. 활성 성분의 배합 투여는 활성 성분을 환자에게 별개로 투여하거나 하나의 약제에 복수의 활성 성분이 존재하는 배합 제품 형태로 투여할 수 있다.

언급될 수 있는 예는 다음과 같다.

당뇨병 치료제

적합한 당뇨병 치료제는 예를 들면, 문헌[참조: Rote Liste 2001, chapter 12; USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003]에 기재되어 있다. 당뇨병 치료제는 모든 인슐린 및 인

술린 유도체, 예를 들면, 란투스(Lantus®)[참조: www.lantus.com] 또는 아피드라(Apidra®), 및 다른 속효성 인슐린 [참조: 미국 특허공보 제6,221,633호], 제WO 01/04146호 등에 기재된 바와 같은 GLP-1 수용체 조절제, 예를 들면, 노보 노르디스크 에이/에스(Novo Nordisk A/S)의 제WO 98/08871호에 기재된 GLP-1 수용체 조절제를 포함한다.

경구 활성 혈당강하 활성 성분은 바람직하게는 설폰닐우레아, 비구아니딘, 메글리티니드, 옥사디아졸리딘디온, 티아졸리딘디온, 글루코시다아제 억제제, 글루카곤 길항제, 경구 GLP-1 효능제, DPP-IV 억제제, 칼륨 채널 개시제(예: 제WO 97/26265호 및 제WO 99/03861호에 기재된 칼륨 채널 개시제), 인슐린 증감제, 글루코스신생반응 및/또는 글리코겐분해의 촉진에 관여하는 간 효소 억제제, 당 흡수 조절제, 지질 대사를 변화시켜 혈액 내 지질 조성물의 변화를 일으키는 화합물, 음식물 섭취 또는 음식물 흡수를 감소시키는 화합물, PPAR 및 PXR 조절제, 및 베타 세포의 ATP-의존적 칼륨 채널에 작용하는 활성 성분을 포함한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 인슐린과 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 글리코겐 포스포릴라제 억제제와 같은 간 글루코스 생성에 영향을 미치는 성분과 배합한다[참조: 제WO 01/94300호, 제WO 02/096864호, 제WO 03/084923호, 제WO 03/084922호 및 제WO 03/104188호]. 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 설폰닐우레아, 예를 들면, 톨부타미드, 글리벤클아미드, 글리피지드 또는 글리메피리드와 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 베타 세포의 ATP-의존적 칼륨 채널에 작용하는 활성 성분, 예를 들면, 톨부타미드, 글리벤클아미드, 글리피지드, 글리메피리드 또는 레파글리니드와 배합하여 투여한다. 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 비구아니드, 예를 들면, 메트포민과 배합하여 투여한다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 메글리티니드, 예를 들면, 레파글리니드와 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 티아졸리딘디온, 예를 들면, 시글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 또는 레드 박사 연구 재단(Dr. Reddy's Research Foundation)의 제WO 97/41097호에 기재된 화합물, 특히 5-[[4-[(3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소-2-퀴나졸리닐메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온과 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 제WO 98/19998호, 제WO 99/61431호, 제WO 99/67278호, 제WO 99/67279호, 제WO 01/72290호, 제WO 02/38541호 및 제WO 03/040174호에 기재되어 있는 DPPIV 억제제, 특히 P 93/01(1-사이클로펜틸-3-메틸-1-옥소-2-펜탄암모늄 클로라이드), P-31/98, LAF237(1-[2-[3-하이드록시아다만트-1-일아미노]아세틸]피롤리딘-2-(S)-카보니트릴), TS021((2S,4S)-4-플루오로-1-[[[(2-하이록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-아세틸]피롤리딘-2-카보니트릴 모노벤젠설포네이트)와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 PPAR γ 효능제, 예를 들면, 로시글리타존, 피오글리타존과 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 제PCT/EP03/06841호, 제PCT/EP03/13454호 및 제PCT/EP03/013455호에 직접 또는 간접적으로 기재되어 있는 바와 같은, SGLT-1 및/또는 SGLT-2에 대한 억제 효과를 갖는 화합물과 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 α -글루코시다아제 억제제, 예를 들면, 미글리톨 또는 아카보스와 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 위에서 언급한 하나 이상의 화합물과 배합하여, 예를 들면, 설폰닐우레아 및 메트포민, 설폰닐우레아 및 아카보스, 레파글리니드 및 메트포민, 인슐린 및 설폰닐우레아, 인슐린 및 메트포민, 인슐린 및 트로글리타존, 인슐린 및 로바스타틴과 배합하여 투여한다.

지질 조절제

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 이나스타틴, 이타바스타틴, 아토바스타틴, 로수바스타틴과 같은 HMGCoA 환원 효소 억제제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 담즙산 흡수 억제제[참조: 미국 특허공보 제6,245,744호, 미국 특허공보 제6,221,897호, 미국 특허공보 제6,277,831호, 유럽 특허공보 제0683 773호, 유럽 특허공보 제0683 774호]와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 중합성 담즙산 흡수제, 예를 들면, 콜레스티라민, 콜레세베람과 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, 제WO 02/50027호에 기재된 바와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제, 또는 에제티미브, 티퀴시드, 파마퀴시드와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 LDL 수용체 유도제[참조: 미국 특허공보 제6,342,512호]와 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 식이 섬유 물질, 바람직하게는 불용성 식이 섬유 물질, 예를 들면, 캐로브(carob)/캐로맥스(Caromax)[®][참조: Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY(2001 Sep.-Oct.), 18(5), 230-6]와 배합하여 투여한다. 캐로맥스[®]는 캐로브 함유 제품(제조원: Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)이다. 화학식 I의 화합물과 캐로맥스[®]를 하나의 제제로 투여하거나 이들을 별도로 투여함으로써, 캐로맥스[®]와 배합할 수 있다. 또한, 캐로맥스[®]는 식품 형태, 예를 들면, 제과 제품 또는 뮤슬리 바(muesli bar)로 투여할 수 있다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 PPAR α 효능제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 혼합된 PPAR α/γ 효능제, 예를 들면, AZ 242(테사그리타자르(tesaglitazar), (S)-3-(4-[2-(4-메탄설포닐옥시페닐)에톡시]페닐)-2-에톡시프로피온산), BMS 298585(N-[(4-메톡시페녹시)카보닐]-N-[[4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)에톡시]페닐]메틸]글리신)과 배합하거나, 제WO 99/62872호, 제WO 99/62871호, 제WO 01/40171호, 제WO 01/40169호, 제WO 96/38428호, 제WO 01/81327호, 제WO 01/21602호, 제WO 03/020269호, 제WO 00/64888호 또는 제WO 00/64876호에 기재되어 있는 바와 같이 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 피브레이트, 예를 들면, 페노피브레이트, 짐피프로질, 클로피브레이트, 베자피브레이트와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 니코틴산 및/또는 니아신과 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CETP 억제제, 예를 들면, CP-529, 414(토세트라핍)와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ACAT 억제제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MTP 억제제, 예를 들면, 임플리타피드와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 항산화제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 지질단백질 리파제 억제제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ATP 시트레이트 리아제 억제제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 스쿠알렌 합성효소 억제제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 지질단백질 길항제와 배합하여 투여한다.

항비만제

본 발명의 하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 리파제 억제제, 예를 들면, 오르리스타트와 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 기타 활성 화합물은 펜플루라민이나 텍스펜플루라민이다. 추가의 양태에서, 기타 활성 성분은 시부트라민이다.

추가의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CART 조절제[참조: "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558]; NPY 길항제, 예를 들면, 나프탈렌-1-설폰산 {4-[(4-아미노퀴나졸린-2-일아미노)메틸]사이클로헥실메틸}아미드 하이드로클로라이드(CGP 71683A); MC4 효능제, 예를 들면, 1-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-카복실산 [2-(3a-벤질-2-메틸-3-옥소-2,3,3a,4,6,7-헥사하이드로피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소-에틸]아미드[참조: 제WO 01/91752호]; 오텍신 길항제, 예를 들면, 1-(2-메틸벤즈옥사졸-6-일)-3-[1,5]나프티리딘-4-일우레아 하이드로클로라이드(SB-334867-A); H3 효능제, 예를 들면, 3-사이클로헥실-1-(4,4-디메틸-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)프로판-1-온 옥살산염[참조: 제WO 00/63208호]; TNF 효능제; CRF 길항제, 예를 들면, [2-메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-9H-1,3,9-트리아자플루오렌-4-일]디프로필아민[참조: 제WO 00/66585호]; CRF BP 길항제, 예를 들면, 우로코틴; 우로코틴 효능제; $\beta 3$ 효능제, 예를 들면, 1-(4-클로로-3-메탄설폰닐메틸페닐)-2-[2-(2,3-디메틸-1H-인돌-6-일옥시)에틸아미노]에탄올 하이드로클로라이드[참조: 제WO 01/83451호]; MSH(멜라노사이트-자극 호르몬) 효능제; CCK-A 효능제, 예를 들면, {2-[4-(4-클로로-2,5-디메톡시페닐)-5-(2-사이클로헥실에틸)티아졸-2-일카바모일]-5,7-디메틸인돌-1-일}아세트산 트리플루오로아세트산염[참조: 제WO 99/15525호]; 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들면, 텍스펜플루라민; 혼합된 세로토닌 화합물 및 노르아드레날린 화합물[참조: 제WO 00/71549호]; 5HT 효능제, 예를 들면, 1-(3-에틸벤조푸란-7-일)피페라진 옥살산염[참조: 제WO 01/09111호]; 붐베신 효능제; 갈라닌 길항제; 성장 호르몬, 예를 들면, 인간 성장 호르몬; 성장 호르몬 방출 화합물, 예를 들면, 6-벤질옥시-1-(2-디이소프로필아미노에틸카바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트[참조: 제WO 01/85695호]; TRH 효능제[참조: 유럽 특허공보 제0 462 884호]; 탈결합 단백질 2 또는 3 조절제; 렙틴 효능제[참조: Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881]; DA 효능제(브로모크립틴, 도프렉신); 리파제/아밀라제 억제제[참조: 제WO 00/40569호]; PPAR 조절제[참조: 제WO 00/78312호]; RXR 조절제; 또는 TR- β 효능제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 하나의 양태에서, 기타 활성 성분은 렙틴이다.

하나의 양태에서, 기타 활성 성분은 텍스암페타민, 암페타민, 마진돌 또는 펜터민이다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들면, ACE 억제제(예: 라미프릴)와 같은 관상 순환계 및 혈관계에 영향을 미치는 약제, 엔지오텐신-레닌계에 작용하는 약제, 칼슘 길항제, 베타 차단제 등과 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 항염증 효과를 갖는 약제와 배합하여 투여한다.

하나의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 암 치료 및 암 예방에 사용되는 약제와 배합하여 투여한다.

본 발명의 화합물과 위에서 언급한 하나 이상의 화합물 및 임의의 하나 이상의 다른 생리학적 활성 성분의 모든 적합한 배합물이 본 발명에 의해 허용되는 보호 범위에 포함되는 것으로 간주하는 것이 적절할 것이다.

화합물의 활성을 다음과 같이 시험한다.

PPAR α 세포 시험에서 PPAR 효능제의 EC50 값의 측정

원리

사람 PPAR α 에 결합하고 효능 방식으로 활성화시키는 물질의 효능을, 본원에서 "PPAR α 리포터 세포주"로서 명시한, 안정하게 형질감염된 HEK 세포주(HEIK: 사람 배아 신장(human embryo kidney))를 사용하여 분석한다. 이는 PPAR α 리간드에 따라 루시페라제 리포터 요소의 발현을 매개하는 2개의 유전 요소, 루시페라제 리포터 요소(p δ M-GAL4-Luc-Zeo) 및 PPAR α 융합 단백질(GR-GAL4-사람PPAR α -LBD)을 함유한다. 안정하고 지속적으로 발현되는 융합 단백질 GR-GAL4-사람PPAR α -LBD는 PPAR α 리포터 세포주의 세포 핵내에서 GAL4 단백질 부분을 통해 세포주의 게놈내에 통합되

는 루시페라제 리포터 요소의 5'-상부스트림에 있는 GAL4 DNA 결합 모티프에 결합한다. 지방산-고갈된 송아지 혈청(cs-FCS)이 당해 시험에서 사용되는 경우 PPAR α 리간드를 첨가하지 않고는 루시페라제 리포터 유전자는 거의 발현되지 않는다. PPAR α 리간드는 PPAR α 융합 단백질에 결합하여 활성화시킴으로써, 루시페라제 리포터 유전자의 발현을 야기한다. 형성되는 루시페라제는 적절한 기질을 통해 화학발광을 이용하여 검출할 수 있다.

세포주의 작제

PPAR α 리포터 세포주를 2단계로 제조한다. 먼저, 루시페라제 리포터 요소를 작제하고 HEK 세포내로 안정하게 형질감염시킨다. 이러한 목적을 위해, 효모 전사 인자 GAL4의 5개의 결합 부위(각각 5'-CGGAGTACTGTCTCCGAG-3')를 68bp 길이의 최소 MMTV 프로모터(유전자 은행 관리 번호(Genbank Accession #) V01175호)의 5'-상부스트림에 클로닝시킨다. 상기 최소 MMTV 프로모터 부분은 RNA 폴리머라제 II에 의한 효율적 전사를 가능하게 하기 위해 CCAAT 박스와 TATA 요소를 함유한다. GAL4-MMTV 작제물의 클로닝 및 서열분석은 문헌[참조: Sambrook J. et al., Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989]의 설명과 유사하게 수행한다. 이어서, 완전한 북미 반딧불(Photinus pyralis) 루시페라제 유전자(유전자 은행 관리 번호 M15077호)를 GAL4-MMTV 요소의 3'-하부스트림에 클로닝시킨다. 서열분석 후, 플라스미드 p δ M-GAL4-Luc-Zeo를 획득하기 위해 5개의 GAL4 결합 부위, MMTV 프로모터와 루시페라제 유전자로 이루어진 루시페라제 리포터 요소를 제조한 내성을 부여하는 플라스미드로 재클로닝시킨다. 상기 벡터를 문헌[참조: Ausubel, F.M. et al., Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, inc., 1995]의 기술에 따라서 HEK 세포내로 형질감염시킨다. 이어서, 제조된 함유 배지(0.5mg/ml)를 사용하여 루시페라제 유전자의 매우 낮은 기본 발현을 나타낸 적합한 안정한 세포 클론을 선별하였다.

제2 단계에서는, PPAR α 융합 단백질(GR-GAL4-사람PPAR α -LBD)을 기술한안정한 세포 클론내로 도입시킨다. 이러한 목적을 위해, 먼저 글루코코르티코이드 수용체의 N-말단 76개 아미노산을 암호화하는 cDNA(유전자 은행 관리 번호 P04150호)를 효모 전사 인자 GAL4의 아미노산 1번 내지 147번을 암호화하는 cDNA 부분(유전자 은행 관리 번호 P04386호)에 연결시킨다. 사람 PPAR α 리포터의 리간드-결합 도메인의 cDNA(아미노산 S167 내지 Y468; 유전자 은행 관리 번호 S74349호)를 이 GR-GAL4 작제물의 3'-말단에서 클로닝시킨다. 이러한 방식으로 제조된 융합 작제물(GR-GAL4-사람PPAR α -LBD)을 사이토메갈로바이러스 프로모터에 의한 지속적 발현을 가능하게 하기 위해 플라스미드 pcDNA3[제조원: 인비트로젠(Invitrogen)]내로 재클로닝시킨다. 상기 플라스미드를 제한 엔도뉴클레아제를 사용하여 선형화시키고 루시페라제 리포터 요소를 함유하는 이미 기술한 세포 클론내로 안정하게 형질감염시킨다. 루시페라제 리포터 요소를 함유하고 PPAR α -융합 단백질(GR-GAL4-사람 PPAR α -LBD)을 지속적으로 발현하는 완성된 PPAR α 리포터 세포주를, 제조된(0.5mg/ml) 및 G418(0.5mg/ml)을 사용하여 선별함으로써 분리하였다.

시험 과정

PPAR α 효능제의 활성은 다음과 같이 기술되는 3일 시험으로 측정한다.

1일

PPAR α 리포터 세포주를 다음 첨가물들과 혼합된 DMEM 배지(#41965-039)(제조원: 인비트로젠)내에서 80% 합류성(confluence)에 도달할 때까지 항온처리한다. 10% cs-FCS(태아 송아지 혈청; #SH-30068.03, Hyclone), 제조된(#R250-01)(제조원: 인비트로젠) 0.5mg/ml, G418(#10131-027)(제조원: 인비트로젠) 0.5mg/ml, 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액(#15140-122)(제조원: 인비트로젠) 및 2mM L-글루타민(#25030-024)(제조원: 인비트로젠). 5% CO₂의 존재하에 37°C에서 세포 항온처리 항온처리기내의 표준 세포 항온처리병(#353112)[제조원: 벡톤 디킨슨(Becton Dickinson)]에서 항온처리를 수행한다. 80% 합류성 세포를 PBS 15ml(#14190-094)(제조원: 인비트로젠)로 1회 세척하고, 37°C에서 트립신 용액 3ml(#25300-054)(제조원: 인비트로젠)로 2분 동안 처리하고, 기술한 DMEM 속에 용해시키고, 세포 계수기에서 계수한다. 세포 500,000개/ml로 희석시킨 후, 35,000개 세포를 투명한 플라스틱 기저를 갖는 96웰 미세역가 플레이트(#3610)[제조원: 코닝 코스타(Corning Costar)]의 각 웰에 접종시킨다. 상기 플레이트를 37°C에서 5% CO₂에서 세포 항온처리 항온처리기에서 24시간 동안 항온처리한다.

2일

시험하고자 하는 PPAR α 효능제를 DMSO 속에 10mM의 농도로 용해시킨다. 상기 스톱 용액을 5% cs-FCS(#SH-30068.03, Hyclone), 2mM L-글루타민(#25030-024)(제조원: 인비트로젠) 및 이미 기술한 항생제(제조된, G418, 페니실린 및 스트렙토마이신)과 혼합된 DMEM 배지(#41965-039)(제조원: 인비트로젠) 속에 희석시킨다.

시험 물질을 10 μ M 내지 100pM의 범위에서 11가지의 상이한 농도로 시험한다. 보다 효능적인 화합물은 1 μ M 내지 10pM 또는 100nM 내지 1pM의 농도 범위에서 시험한다. 1일째에 PPAR α 리포터 세포주가 접종된 배지를 흡인하여 완전히 제거하고, 배지 속에 희석된 시험 물질을 세포에 즉시 첨가한다. 물질의 희석과 첨가는 로봇[제조원: 벡크만 FX(Beckman FX)]에 의해 수행된다. 배지 속에 희석된 시험 물질의 최종 용적은 96웰 미세역가 플레이트의 웰당 100 μ l이다. 당해 시험에서의 DMSO 농도는 용매의 세포독성 효과를 회피하기 위해 0.1%(v/v) 미만이다.

각각의 개별적 플레이트에서의 당해 시험의 기능을 입증하기 위해, 각각의 플레이트를 마찬가지로 11가지의 상이한 농도로 희석된 표준 PPAR α 효능제로 충전시킨다. 시험 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 항온처리기에서 5% CO $_2$ 중에서 24시간 동안 항온처리한다.

3일

시험 물질로 처리된 PPAR α 리포터 세포를 항온처리기로부터 제거하고, 배지를 흡인 제거한다. 브라이트 글로(Bright Glo) 시약(제조원: 프로메가) 50 μ l를 96웰 미세역가 플레이트의 각각의 웰로 피펫팅하여 세포를 용해시킨다. 암실에서 30분 동안 실온으로 항온처리한 후, 미세역가 플레이트를 발광측정기(Trilux)(제조원: Wallac)에서 측정한다. 미세역가 플레이트의 각 웰에 대한 측정 시간은 1초이다.

평가

발광측정기로부터의 원본 데이터를 마이크로소프트 엑셀 파일로 전송한다. 투여-효과 플롯 및 PPAR 효능제의 EC50 값을 제조자(IDBS)에 의해 특화된 바와 같은 XL.Fit 프로그램을 사용하여 계산한다.

당해 검정에서 실시예 1 내지 62의 화합물에 대한 PPAR α -EC50 값은 0.01nM 내지 10nM 미만이다.

본 발명의 화학식 I의 화합물의 활성에 대한 몇 가지 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1.

실시예 번호	EC50 PPAR α [nM]
VIII	91
XX	1931
XXI	1251
XXIV	227
XXVI	709
XXVII	726
XXXIV	114
XXXV	187

표 1에서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 PPAR α 리포터를 활성화시키고, 이에 따라, 예를 들면, 임상적 용도에서 피브레이트와 유사하게 체내에서 트리글리세라이드를 감소시키는 것이 명백하다[참조: J.-Ch. Fruchard et al., PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 345-52, 2001; S. Kersten et al., Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000, 421-4; I. Pineda et al., Peroxisome proliferator-activated receptor: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254].

세포 PPAR γ 시험에서 PPAR 효능제의 EC50 값의 측정

원리

일시적 형질감염 시스템을 사용하여 PPAR 효능제의 세포 PPAR γ 활성을 측정한다. 루시페라제 리포터 플라스미드(pGL3basic-5)xGAL4-TK) 및 PPAR γ 발현 플라스미드(pcDNA3-GAL4-사람PPAR γ LBD)의 사용을 기초로 한다. 플라스미드 둘 다를 사람 배아 신장 세포(HEK 세포) 속으로 일시적으로 형질감염시킨다. 이어서, 리포터 플라스미드의 GAL4

결합 부위에 결합하는 융합 단백질 GAL4-사람PPAR γ LBD를 이들 세포에서 발현시킨다. PPAR γ -활성 리간드의 존재하에, 활성화된 융합 단백질 GAL4-사람PPAR γ LBD는 루시페라제 수용체 유전자의 발현을 유도하고, 이를 루시페라제 기질을 가한 후 화학발광 시그널의 형태로 검출할 수 있다. 안정하게 형질감염된 PPAR α 리포터 세포주와의 차이로서, 세포 PPAR γ 시험에서, 2개 성분(루시페라제 리포터 플라스미드 및 PPAR γ 발현 플라스미드)을 일시적으로 형질감염시키는데 이는 PPAR γ 융합 단백질의 안정하고 영구적인 발현은 세포독성이 존재하기 때문이다.

플라스미드의 작제

루시페라제 리포터 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK는 벡터 pGL3basic[제조원: 프로메가(Promega)]을 기초로 한다. 리포터 플라스미드를 효모 전사 인자 GAL4의 5개의 결합 부위(서열 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'를 갖는 각각의 결합 부위)를 160bp 길이의 티미딘 키나제 프로모터 부분[유전자 은행 관리 번호 AF027128호]의 5'-상부스트림과 함께 pGL3basic내로 클로닝시켜 제조한다. 티미딘 키나제 프로모터의 3'-하부스트림은 북미 반딧불(Photinus pyralis)로부터의 완전한 루시페라제 유전자(유전자 은행 관리 번호 M15077호)이고, 이는 이미 사용된 플라스미드 pGL3basic의 성분이다. 리포터 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK의 클로닝 및 서열분석은 문헌[참조: Sambrook J. et al., Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989]에 기술과 유사하게 수행한다.

PPAR γ 발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-사람PPAR γ LBD를 먼저 효모 전사 인자 GAL4의 아미노산 1번 내지 147번을 암호화하는 cDNA(유전자 은행 관리 번호 P04386호)을 사이토메갈로바이러스 프로모터의 3'-하부스트림에 있는 플라스미드 pcDNA3[제조원: 인비트로젠]내로 클로닝시켜 제조한다. 후속적으로, GAL4 DNA 결합 도메인의 3'-하부스트림에 있는 사람 PPAR γ 수용체의 리간드-결합 도메인(LBD)의 cDNA(아미노산 I152-Y475; 등록번호 g1480099)를 제조한다. PPAR γ 발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-사람PPAR γ LBD의 클로닝 및 서열분석을 다시 문헌[참조: Sambrook J. et al., Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989]에 기재된 것과 유사하게 수행한다. 세포 PPAR γ 시험에 사용된 루시페라제 리포터 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK 및 PPAR γ 발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-사람 PPAR γ LBD 이외에, 표준 플라스미드 pRL-CMV(제조원: 프로메가) 및 플라스미드 pBluescript SK(+)[제조원: 스트라타젠(Stratagene)]가 있다. 4개의 모든 플라스미드를 플라스미드 제조 키트[제조원: 퀴아젠(Qiagen)]를 사용하여 제조하고, 이는 HEK 세포내로 형질감염시키기 전에 플라스미드 품질을 최소 내독소 함량이 되도록 한다.

시험 공정

PPAR γ 효능제의 활성을 다음과 같이 기술되는 4일 시험으로 측정한다. 형질감염시키기 전에, HEK 세포를 다음 첨가물들과 혼합된 DMEM(#41965-039)(제조원: 인비트로젠)내에서 항온처리한다. 10% FCS(#16000-044)(제조원: 인비트로젠), 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액(#15140-122)(제조원: 인비트로젠) 및 2mM L-글루타민(#25030-024)(제조원: 인비트로젠).

1일

먼저, DMEM 이외에 상기된 4개의 플라스미드 전부를 포함하는 형질감염 혼합물인 용액 A를 제조한다. 항생제 및 혈청을 포함하지 않는 DMEM(#41965-039)(제조원: 인비트로젠) 2622 μ l, 참조 플라스미드 pRL-CMV(1ng/ μ l) 100 μ l, 루시페라제 리포터 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK(10ng/ μ l) 100 μ l, PPAR γ 발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-사람 PPAR γ LBD(100ng/ μ l) 100 μ l 및 플라스미드 pBluescript SK(+)(500ng/ μ l) 78 μ l를 시험용 96웰 미세역가 플레이트 각각에 대해 용액 3ml를 채우는데 사용한다. 이어서, 용액 B 2ml를, DMEM(#41965-039)(제조원: 인비트로젠) 1.9ml를 각 96웰 미세역가 플레이트에 대해 PolyFect 형질감염 시약(제조원: 퀴아젠) 100 μ l와 혼합하여 제조한다. 후속적으로, 용액 A 3ml를 용액 B 2ml와 혼합하여 용액 C 5ml를 획득하는데, 여러번 피펫팅하여 완전히 혼합하고 실온에서 10분 동안 항온처리한다.

수용량이 175cm²인 세포 항온처리병의 80%-함류성 HEK 세포를 PBS(#14190-094)(제조원: 인비트로젠) 15ml로 1회 세척하고, 트립신 용액(#25300-054)(제조원: 인비트로젠) 3ml를 37 $^{\circ}$ C에서 2분 동안 처리한다. 당해 세포를 10% FCS(#16000-044)(제조원: 인비트로젠), 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액(#15140-122)(제조원: 인비트로젠) 및 2mM L-글루타민(#25030-024)(제조원: 인비트로젠)과 혼합한 DMEM(#41965-039)(제조원: 인비트로젠) 15ml에 용해시킨다. 세포 현탁액을 세포 계수기에서 계수한 후, 현탁액을 세포 250,000개/ml로 희석시킨다. 이 세포 현탁액 15ml를 미세역가 플레이트에 대해 용액 C 5ml와 혼합한다. 현탁액 200 μ l를 투명한 플라스틱 기저(#3610)(제조원: 코닝 코스타)를 갖는 96웰 미세역가 플레이트의 각각의 웰에 접종시킨다. 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 세포 항온처리기에서 5% CO₂ 중에서 24시간 동안 항온처리한다.

2일

시험하고자 하는 PPAR 효능제를 DMSO 속에 10mM의 농도로 용해시킨다. 상기 스톱 용액을 2% 울트로서(Ultrosor)(#12039-012)[제조원: 바이오세프라(Biosepra)], 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액(#15140-122)(제조원: 인비트로젠) 및 2mM L-글루타민(#25030-024)(제조원: 인비트로젠)과 혼합한 DMEM(#41965-039)(제조원: 인비트로젠)에 희석시킨다. 시험 물질을 10 μ M 내지 100pM의 범위에서 11가지의 상이한 농도로 시험한다. 보다 효능적인 화합물은 1 μ M 내지 10pM의 농도 범위에서 시험한다.

1일째에 HEK 세포가 형질감염되고 접종된 배지를 흡인하여 완전히 제거하고, 배지 속에 희석된 시험 물질을 세포에 즉시 첨가한다. 물질의 희석과 첨가는 로봇(제조원: 벡크만 FX)에 의해 수행된다. 배지 속에 희석된 시험 물질의 최종 용적은 96웰 미세역가 플레이트의 웰당 100 μ l이다. 각각의 개별적 플레이트에서의 당해 시험의 기능을 입증하기 위해, 각각의 플레이트를 마찬가지로 11가지의 상이한 농도로 희석된 표준 PPAR γ 효능제로 충전시킨다. 시험 플레이트를 37 $^{\circ}$ C 항온처리 기에서 5% CO₂ 중에서 48시간 동안 항온처리한다.

4일

배지를 흡인하여 제거하고, 듀얼 글로(Dual-Glo) 시약(Dual-GloTM루시페라제 검정 시스템)(제조원: 프로메가) 50 μ l를 각각의 웰에 제조자의 지시에 따라 가하여 세포를 분석하고 세포에 형성된 반딧불 루시페라제(Photinus pyralis)의 기질을 수득한다. 실온에서 암실에서 10분 동안 항온처리한 후, 반딧불 루시페라제-매개된 화학발광을 측정 장치(측정시간/웰 1초)(왈락(Wallac)에서 제조한 Trilux)로 측정한다. 이어서, 스탱 & 글로(Stop & Glo) 시약(Dual-GloTM루시페라제 검정 시스템)(제조원: 프로메가) 50 μ l를 각각의 웰에 가하여 반딧불 루시페라제의 활성을 정지시키고, 참조 플라스미드 pRL-CMV에 의해 발현된 레닐라(Renilla) 루시페라제에 대한 기질을 제공한다. 실온에서 암실에서 추가 10분 동안 항온처리한 후, 레닐라 루시페라제에 의해 매개된 화학발광을 다시 측정장치에서 1sec/웰로 측정한다.

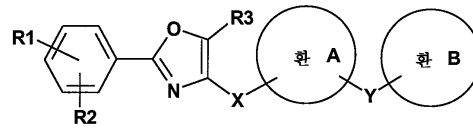
평가

발광측정기로부터의 원본 데이터를 마이크로소프트 엑셀 파일로 전송한다. 반딧불/레닐라 루시페라제 활성 비를 미세역가 플레이트의 하나의 웰에서 유도된 각 측정 장치로 측정한다. 투여-효과 플롯 및 PPAR 효능제의 EC50 값을 제조자(IDBS)에 의해 특화된 바와 같은 XL.Fit 프로그램으로 당해 비로부터 계산한다.

50nM 내지 10 μ M 미만의 범위에서 PPAR γ EC50 값을 본원에 기재된 PPAR 효능제에 대해 측정한다.

아래에 제시된 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이지만, 본 발명을 제한하지는 않는다.

표 IIa.



I

	환 A	환 B	R1	R2	R3	X	Y
I	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
II	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
III	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
IV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
V	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
VI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
VII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
VIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
IX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
X	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
XI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--

표 IIb.

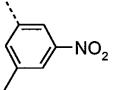
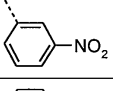
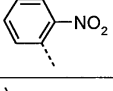
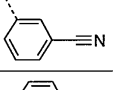
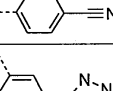
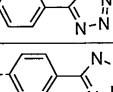
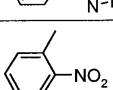
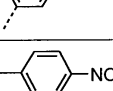
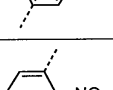
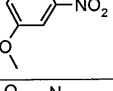
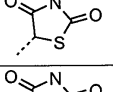
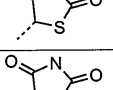
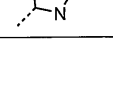
	환 A	환 B	R1	R2	R3	X	Y
XII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XIV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XVI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XVII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XVIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XIX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-S(=O)2--
XX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-S(=O)2--
XXI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-S(=O)2--
XXII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH=
XXIII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH=
XXIV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH=

표 IIc.

	환 A	환 B	R1	R2	R3	X	Y
XXV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH=
XXVI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH--
XXVII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH--
XXVIII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH2-O	--CH2-CH(OH)--
XXIX	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH2-O	--CH2-CH(OH)--
XXX	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH2-O	--CH2-CH(OH)--
XXXI	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--
XXXII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--
XXXIII	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--
XXXIV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH2-O	--CH=
XXXV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH2-O	--CH2--
XXXVI	1,3-Cy		3-OMe	H	Cy	CH2-O	--CH2-CH2--
XXXVII	1,3-Cy		4-Me	H	Cy	CH2-O	--CH2-CH2--
XXXVIII	1,3-Cy		3-CF ₃	5-CF ₃	Et	CH2-O	--CH2-CH2--
XXXIX	1,3-Cy		2-Me	6-Me	Et	CH2-O	--CH2-CH2--

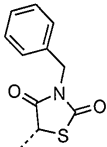
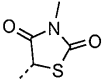
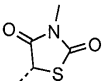
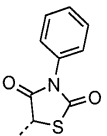
표 II d.

	환 A	환 B	R1	R2	R3	X	Y
XL	1,3-Cy		2-CF ₃	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLI	1,3-Cy		3-OMe	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLII	1,3-Cy		2-CF ₃	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLIII	1,3-Cy		4-Me	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLIV	1,3-Cy		4- ⁱ Pr	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLV	1,3-Cy		4-Me	H	ⁱ Pr	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLVI	1,3-Cy		3-CF ₃	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLVIIa ¹	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLVIIb ²	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLVIIIa ²	1,3-Cy		4- ⁱ Pr	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLVIIIb ¹	1,3-Cy		4- ⁱ Pr	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLIXa ²	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XLIXb ¹	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
L ²	1,3-Cy		3-Me	4-Me	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
LI ²	1,3-Cy		4-CF ₃	H	Et	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --

표 IIe.

	환 A	환 B	R1	R2	R3	X	Y
LII ²	1,3-Cy		2-나프틸		Et	CH2-O	--CH2-CH2--
LIII ²	1,3-Cy		3-CF ₃	H	Et	CH2-O	--CH2-CH2--
LIV ²	1,3-Cy		4-'Bu	H	Et	CH2-O	--CH2-CH2--
LV ²	1,3-Cy		3-Me	4-Me	^t Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LVI ²	1,3-Cy		4-'Bu	H	Et	CH2-O	--CH2-CH2--
LVII ²	1,3-Cy		3-CF ₃	H	^t Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LVIII ²	1,3-Cy		4-'Bu	H	^t Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LIX ²	1,3-Cy		4-'Bu	H	^t Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LX ²	1,3-Cy		4-CF ₃	H	^t Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LXI ²	1,3-Cy		2-나프틸		^t Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LXII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--
LXIII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--
LXIV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--

표 III.

	환 A	환 B	R1	R2	R3	X	Y
LXV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH2-O	--CH2-CH2--
LXVI	1,3-Cy		3-OMe	H	¹ Pr	CH2-O	--CH2-CH2--
LXVII	1,3-Cy		3-OMe	H	Ph	CH2-O	--CH2-CH2--
LXVIII	1,3-Cy		3-OMe	H	Ph	CH2-O	--CH2-CH2--

1,3-Cy는 다음과 같이 정의된다: 실시예에 기재된 바와 같은 칸-잉골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog)에 따르는 입체화학을 갖는 시스-1,3-사이클로헥산디올.

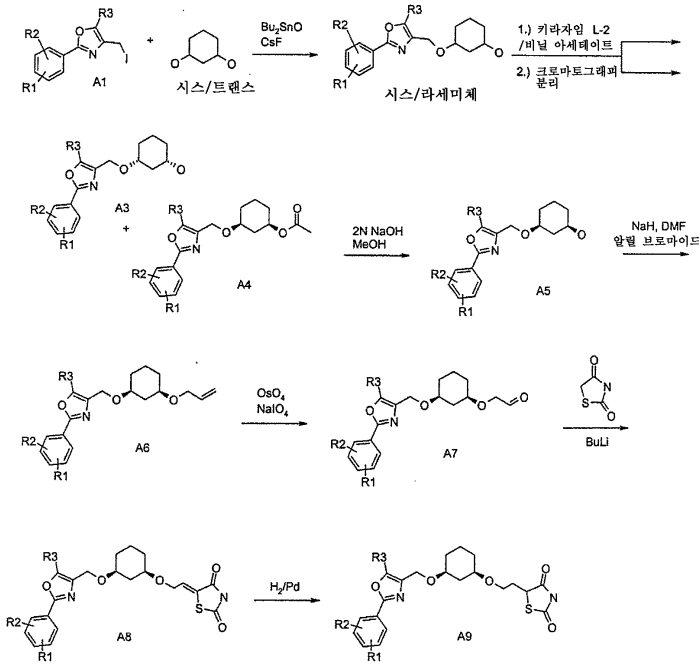
Y에 대한 환 B의 결합점 및 환 A 및 환 B에 대한 Y의 결합점은 점선(--)으로 나타낸다.

¹(1R,3R) 거울상 이성체가성체

²(1S,3S) 거울상 이성체

또한, 아래의 반응식 A 내지 H에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법이 기재된다.

반응식 A
순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A9)의 제조방법



먼저, 사이클로헥산디올을 다수 시간 동안 수 분리기에서 톨루엔 중의 디부틸주석 옥사이드와 함께 가열한 다음, 디메틸포름아미드, 불화세슘 및 옥사졸(A1)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)을 가하여 실온에서 다수 시간 동안 교반함으로써 화합물(A2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

화합물(A2)을 키라자임(L2) 및 비닐 아세테이트를 사용하여 반응시킨다. 이로부터 화합물(A3) 및 (A4)을 형성시키고, 이 중 (A4)를 분리 후 알칼리 금속 수산화물과 반응시켜 화합물(A5)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)를 수득한다.

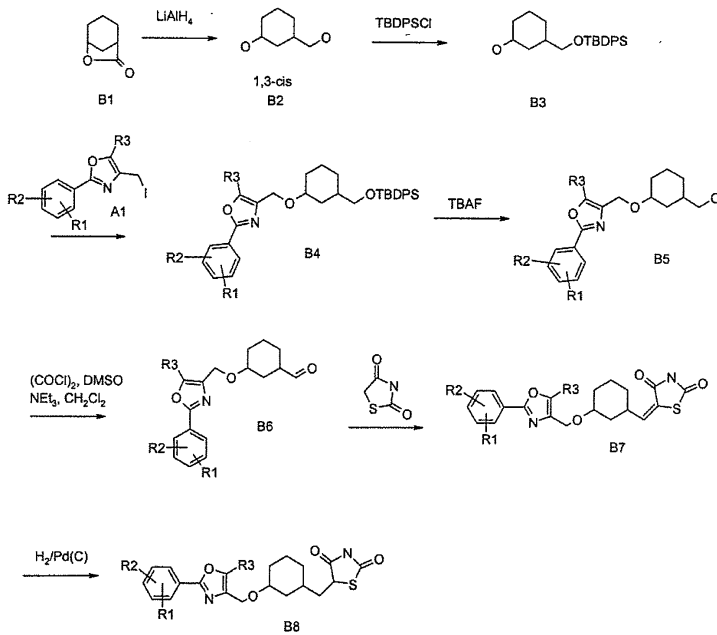
화합물(A5) 또는 (A2)을 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A6)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다. 에테르 결합을 형성하기 위하여, (A5) 또는 (A2)를 예를 들면, 디메틸포름아미드 등의 비양성자성 용매 중에서, 강염기, 예를 들면, 수소화나트륨을 사용하여 탈양성자화시키고, 불포화 브롬화물, 예를 들면, 알릴 브로마이드와 반응시킨다.

거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A6)을 사산화오스mium 및 과요오드화나트륨을 사용하여 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A7)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A7)을 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A8)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다. 여기서, 티아졸리딘디온을 먼저 강염기, 예를 들면, n-부틸리튬을 사용하여 불활성 용매 중에서 탈양성자화시킨 다음, -70°C에서, 성분(A7)과 반응시켜 산성 후처리 후, 예를 들면, 6N 염산으로 처리 후 화합물(A8)을 수득한다.

거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A8)은 예를 들면, 메탄올 또는 에틸 아세테이트 등의 용매 중의 촉매로서 탄소상 팔라듐을 사용하여 수소화시켜 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(A9)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

반응식 B 화합물(B8)의 제조방법



화합물(B4)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)는 락톤(B1)을 수소화리튬 알루미늄을 사용하여 디올(B2)로 환원시키고, 1차 알콜 관능기를 선택적으로 실릴화시켜 화합물(B3)을 수득하고, 비양성자성 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드 중에서 강산, 예를 들면, 수소화나트륨을 사용하여 탈양성자화시키고, 페닐옥사졸릴 요오다이드(A1)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 알킬화시켜 수득한다.

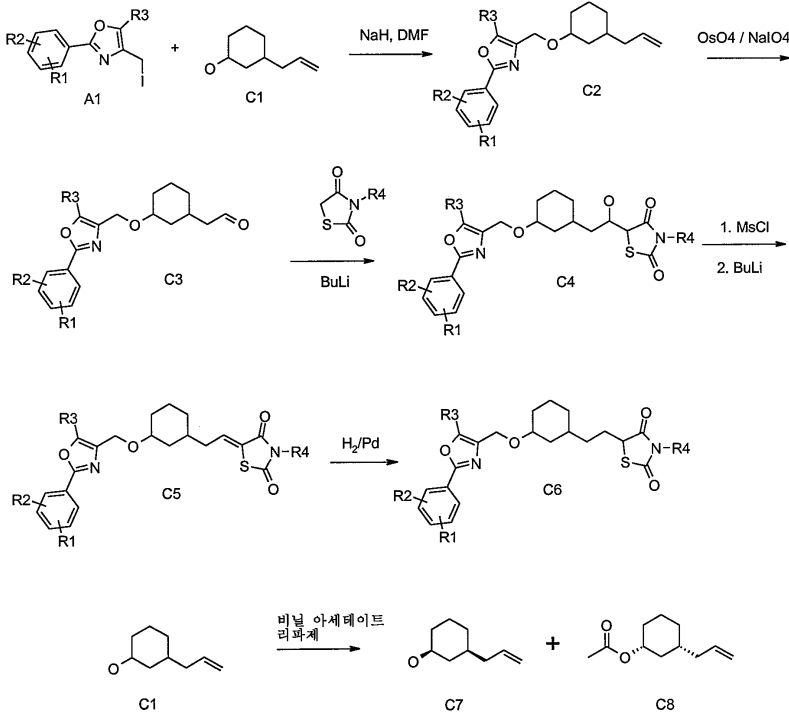
화합물(B4)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)은 예를 들면, 불화물, 예를 들면, 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 실릴 보호 그룹을 제거함으로써 화합물(B5)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

사산화오스뮴 및 과요오드화나트륨을 사용하여, 화합물(B5)을 화합물(B6)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)으로 전환시킨다.

화합물(B6)을 화합물(B7)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다. 여기서, 우선 티아졸리딘디온을 강산, 예를 들면, N-부틸리튬을 사용하여 불활성 용매 중에서 탈양성자화시킨 다음, -70에서 성분(B6)과 반응시키고, 산 후처리, 예를 들면, 6N 염산 처리 후, 화합물(B7)을 수득한다.

화합물(B7)을 예를 들면, 메탄올 또는 에틸 아세테이트 등의 용매 중에서 촉매로서 탄소상 팔라듐을 사용하여 3bar의 수소압에서 수소화시켜 화합물(B8)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

반응식 C 화합물(C6)의 제조방법



화합물(A1)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)을 비양성자성 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드 중에서 시스-3-알릴사이클로헥산올(C1)(또는 임의로 (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올(C7))로 용해시키고, 강산, 예를 들면, 수소화나트륨과 반응시켜 화합물(C2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)을 수득한다.

화합물(C2)을 사산화오스뮴 및 과요오드화나트륨을 사용하여 화합물(C3)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)으로 전환시킨다.

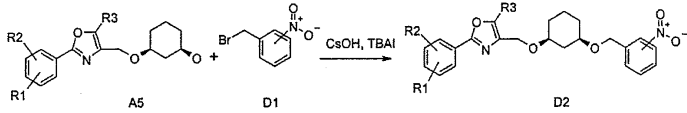
화합물(C3)을 화합물(C4)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다. 여기서, 티아졸리딘디온을 먼저 강산, 예를 들면, n-부틸리튬을 사용하여 불활성 용매 중에서 탈양성자화시킨 다음, -70에서, 성분(C3)과 반응시켜 후처리, 예를 들면, 1N 염산으로 처리 후, 화합물(C4)을 수득한다.

화합물(C4)을 화합물(C5)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다. 알콜(C4)을 예를 들면, 극성 용매, 예를 들면, 디클로로메탄 중에서 메실 클로라이드 및 트리에틸아민과 혼합하고, 조 생성물을 -70에서 n-부틸리튬을 사용하여 (C5)로 전환시킨다.

화합물(C5)을 예를 들면, 에틸 아세테이트 중에서 촉매로서 탄소상 팔라듐을 사용하여 5bar의 수소압하에 수소화시킴으로써 화합물(C6)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

거울상 이성체로서 순수한 (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올(C7)은 라세미 (C1)을 비닐 아세테이트 중에서 리과제와 처리하여 수득할 수 있다. 공생성물인 (1R,3R)-3-알릴사이클로헥산올 아세테이트(C8)는 크로마토그래피로 제거할 수 있다.

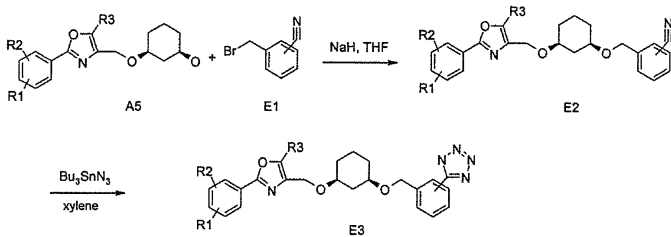
반응식 D
화합물(D2)의 제조방법



화합물(A5) 또는 (A2)를 물과 아세트니트릴의 혼합물 중에서 염기, 예를 들면, 수소화세슘을 사용하고, 상 전이 촉매, 예를 들면, 테트라부틸암모늄 요오다이드를 사용하여 니트로벤질 브로마이드(D1)에 의해 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(D2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

반응식 E

거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(E3)의 제조방법

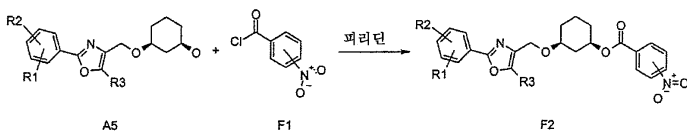


화합물(A5) 또는 (A2)을 강염기, 예를 들면, 수소화나트륨을 사용하여 비양성자성 용매 중에서 탈양성자화시키고 시아노벤질 브로마이드(E1)와 반응시켜 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(E2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)을 수득한다.

화합물(E2)을 금속 아지드, 예를 들면, 디부틸주석 아지드를 사용하여 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(E3)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

반응식 F

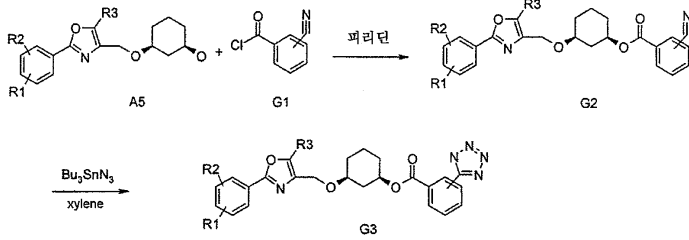
거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(F2)의 제조방법



화합물(A5) 또는 (A2)를 염기, 예를 들면, 피리딘을 사용하여 약 50°C에서 니트로벤조일 클로라이드(F1)와 반응시켜 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(F2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)을 수득한다.

반응식 G

거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(G3)의 제조방법

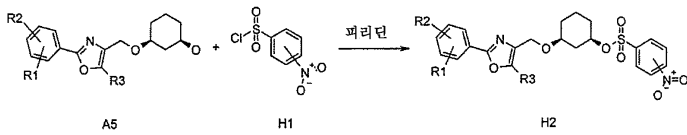


화합물(A5) 또는 (A2)는 염기, 예를 들면, 피리딘을 사용하여 약 50°C에서 시아노벤조일 클로라이드(G1)와 반응시켜 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(G2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)을 수득한다.

화합물(G2)은 금속 아지드, 예를 들면, 트리부틸주석 아지드를 사용하여 약 160°C의 온도에서 거울상 이성체로서 순수한 또는 라세미체성 화합물(G3)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)로 전환시킨다.

반응식 H

거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(H2)의 제조방법



화합물(A5) 또는 (A2)는 염기, 예를 들면, 피리딘을 사용하여 실온에서 니트로벤젠설포닐 클로라이드(G1)와 반응시켜 거울상 이성체로서 순수한 화합물 또는 라세미체성 화합물(G2)(여기서, R1, R2 및 R3은 위에서 정의한 바와 같다)를 수득한다.

사용된 약어는 다음을 의미한다:

Ac 아세틸

ⁱBu 이소부틸

^tBu 3급 부틸

BuLi *n*-부틸리튬

Cy 사이클로헥실

TLC 박층크로마토그래피

DCI 직접 화학적 이온화(MS)

DCM 디클로로메탄

DMAP 4-*N,N*-디메틸아미노피리딘

DMF *N,N*-디메틸포름아미드

DMSO 디메틸 설펍사이드

EA 에틸 아세테이트

EDC N'-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카보디이미드 x HCl

EI 전자 충격 이온화(MS)

eq 당량

ESI 전자 분무 이온화(MS)

Et 에틸

Sat. 포화

h 시간

HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

HOBt 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 x H₂O

HPLC 고압, 고성능 액체 크로마토그래피

LC-MS 액체-크로마토그래피 결합된 질량 분광법

Me 메틸

MS 질량 분광법

MsCl 메탄설포닐 클로라이드

NMR 핵 자기 공명 분광법

Pd/C 탄소상 팔라듐

ⁱPr 이소프로필

ⁿPr n-프로필

R_f 보유 시간(TLC)

RT 실온

TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

TBAI 테트라부틸암모늄 요오다이드

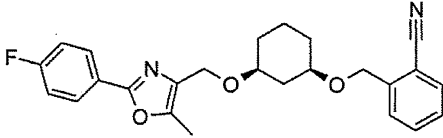
TBDPSCI 3급 부틸디페닐실릴 클로라이드

THF 테트라하이드로푸란

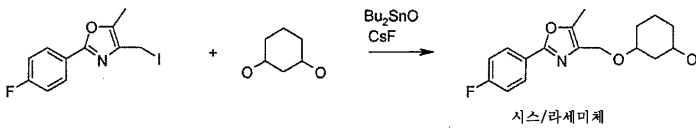
공지된 방법으로 수득되는 화학식 I의 기타 화합물은 위에서 기재한 반응식에 따른다.

실시에 I

2-(4-플루오로페닐)-5-메틸-4-[시스-3-(2-시아노벤질옥시)사이클로헥실옥시메틸]옥사졸

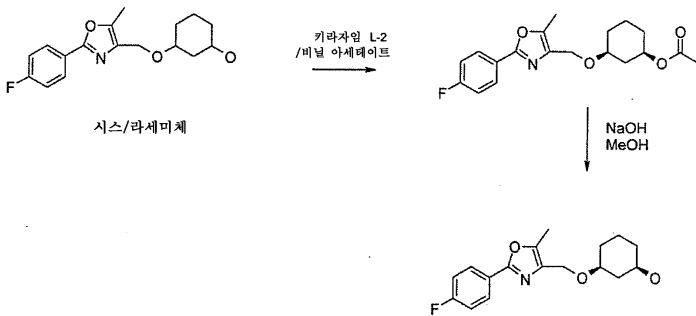


rac-3-(시스-5-메틸-2-*m*-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥산올



1,3-사이클로헥산디올 21.7g 및 디부틸주석 옥사이드 30.3g을 톨루엔 450ml에 용해시키고, 수 분리기 위에서 환류하에 가열하여 비등시킨다. 반응 동안, 반응 용적을 원래의 용적의 반으로 감소시킨다. 3시간 후, 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 디메틸포름아미드 300ml, 2-(4-플루오로페닐)-4-요오도메틸-5-메틸옥사졸 29g 및 불화세슘 23.5g을 가한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 가하여 희석하고 포화 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에 건조시키고, 잔사를 실리카 겔상 설파 크로마토그래피 (n-헵탄/에틸 아세테이트 = 10:1 → 1:4)로 정제한다. 이로부터 황색 고체로서 *rac*-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산올 58g을 수득하고, 이를 n-헵탄/에틸 아세테이트로부터 재결정화한다. C₁₇H₂₀FNO₃ (305.35), MS (ESI): 306 (M + H⁺).

(1R,3S)-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산올



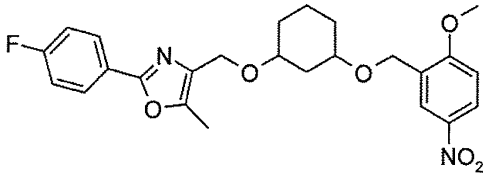
rac-시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로-헥산올 25g을 비닐 아세테이트 320ml에 용해시키고, 키라자임 L-Lyo(Boehringer Mannheim) 1.3g을 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음(40 내지 45% 전환에 대하여 LC-MS로 검사함), 효소를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 설파 크로마토그래피(n-헵탄/에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제한다. 이로부터 무색 오일로서 (1R, 3S)-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 아세테이트 8g을 수득한다. C₁₉H₂₂FNO₄ (347.39), MS (ESI): 348 (M + H⁺). 아세테이트를 메탄올 170ml에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 수용액 27ml를 가한 후, 1시간 동안 실온에서 교반한다. 대부분의 용매를 감압하에 제거한다. 각각의 경우 물과 에틸 아세테이트 150ml를 가한 후, 유기 상을 염화나트륨 용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 이로부터 황색 고체로서 3-(1R,3S)-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산올을 수득한다. C₁₇H₂₀FNO₃ (305.35), MS (ESI): 306 (M + H⁺).

C₂₄H₂₅FN₂O₅ (440.47), MS (ESI): 441

실시예 X

2-(4-플루오로페닐)-4-[시스-3-(2-메톡시-5-니트로벤질옥시)사이클로헥실옥시-메틸]-5-메틸옥사졸

실시예 VII과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 2-메톡시-5-니트로벤질 브로마이드로부터 아래의 2-(4-플루오로페닐)-4-[시스-3-(2-메톡시-5-니트로벤질옥시)사이클로-헥실옥시-메틸]-5-메틸옥사졸 화합물을 수득한다:

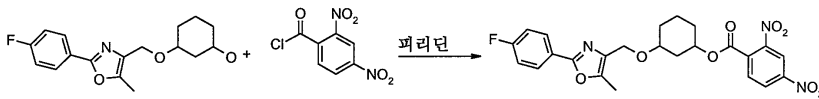


시스/라세미체

C₂₅H₂₇FN₂O₆ (470.50), MS (ESI): 471 (M + H⁺)

실시예 XI

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3,5-디니트로벤조에이트



시스/라세미체

시스/라세미체

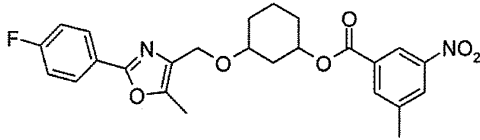
3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 0.5g을 피리딘 3ml에 용해시키고, 0℃에서 3,5-디니트로벤조일 클로라이드 0.6g을 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 10분 동안 가열한다. 반응을 검사하면 (LCMS) 미반응 알콜인 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 외에, 목적하는 생성물의 형성이 나타난다. 실온에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 농축 염산 5ml를 가하여 반응을 종결시키고, 조 생성물을 흡인 여과하여 여과하고, 에틸 아세테이트에 흡수시키고, 포화 탄산수소나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨다. HPLC로 정제하여 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3,5-디니트로벤조에이트 화합물 0.15g을 황색 고체로서 수득한다.

C₂₄H₂₂FN₃O₈ (499.46), MS (ESI): 500 (M + H⁺).

실시예 XII

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-메틸-5-니트로벤조에이트

실시예 XI과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 3-메틸-5-니트로벤조일 클로라이드로부터 아래의 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-메틸-5-니트로벤조에이트 화합물을 수득한다:



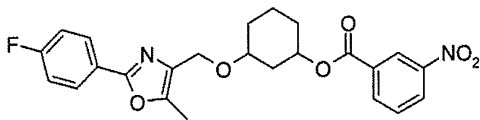
시스/라세미체

$C_{25}H_{25}FN_2O_6$ (468.48), MS (ESI): 469 ($M + H^+$).

실시예 XIII

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-니트로벤조에이트

실시예 XI과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 3-니트로벤조일 클로라이드로부터 아래의 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-니트로벤조에이트 화합물을 수득한다:



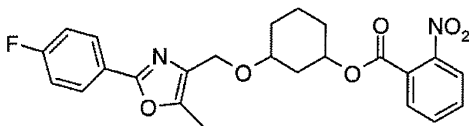
시스/라세미체

$C_{24}H_{23}FN_2O_6$ (454.46), MS (ESI): 455 ($M + H^+$).

실시예 XIV

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 2-니트로벤조에이트

실시예 XI과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 2-니트로벤조일 클로라이드로부터 아래의 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 2-니트로벤조에이트 화합물을 수득한다:



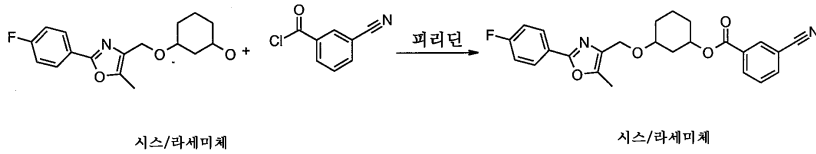
시스/라세미체

$C_{24}H_{23}FN_2O_6$ (454.46), MS (ESI): 455 ($M + H^+$).

실시예 XV

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-시아노벤조에이트

실시예 XI과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 3-시아노벤조일 클로라이드로부터 아래의 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-시아노벤조에이트 화합물을 수득한다:



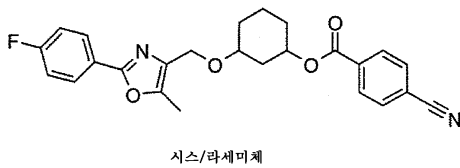
3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 0.1g을 피리딘 3ml에 용해시키고, 0℃에서 3-시아노벤조일 클로라이드 0.1g을 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 10분 동안 가열한다. 반응을 검사하면(LCMS), 미반응 알콜인 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 이외에 목적하는 생성물이 형성됨을 나타낸다. 3-시아노벤조일 클로라이드 0.9g을 추가로 가하고 실온에서 30분 동안 교반한 후, 농축 염산 5ml를 가하여 반응을 종결시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 포화 탄산수소나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨다. HPLC로 정제하여 갈색 고체로서 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-시아노벤조에이트 화합물 0.1g을 수득한다.

$C_{25}H_{23}FN_2O_4$ (434.47), MS (ESI): 435 (M + H⁺).

실시에 XVI

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-시아노벤조에이트

실시에 XI과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 4-시아노벤조일 클로라이드로부터 아래의 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-시아노벤조에이트 화합물을 수득한다.

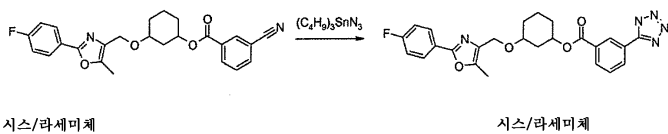


$C_{25}H_{23}FN_2O_4$ (434.47), MS (ESI): 435 (M + H⁺).

이러한 방법으로 합성한 화합물(실시에 XV 내지 XVI)은 트리부틸주석 아지드와 반응시켜 상응하는 테트라졸로 전환시킬 수 있다.

실시에 XVII

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-(1H-테트라졸-5-일)벤조에이트



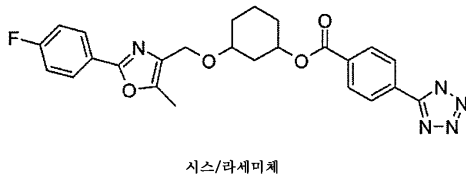
시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-시아노벤조에이트 0.06g을 크실렌 5에 용해시키고, 트리부틸주석 아지드 150μl를 가하고, 혼합물을 환류하에 160℃에서 24시간 동안 가열한다. 트리플루오로아세트산 1ml(메탄올 11ml 중의)를 가하여 반응을 종결시키고, 물 3ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 10ml)로 추출한다. 합한 유기 상들을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 제조 HPLC로 정제하여 무정형 고체로서 목적하는 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 3-(1H-테트라졸-5-일)벤조에이트 0.04g을 수득한다.

C₂₅H₂₄FN₅O₄ (477.49), MS (ESI): 478 (M + H⁺).

실시예 XVIII

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-시아노벤조에이트

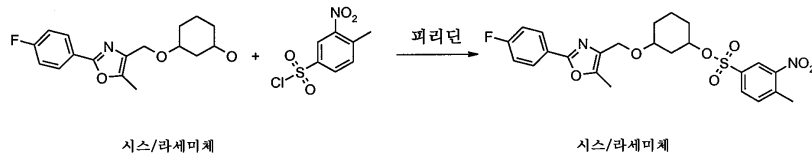
실시예 XVII과 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-시아노벤조에이트 및 수소화트리부틸주석으로부터 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-시아노벤조에이트를 수득한다:



C₂₅H₂₄FN₅O₄ (477.49), MS (ESI): 478 (M + H⁺).

실시예 XIX

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-메틸-3-니트로벤젠설포네이트



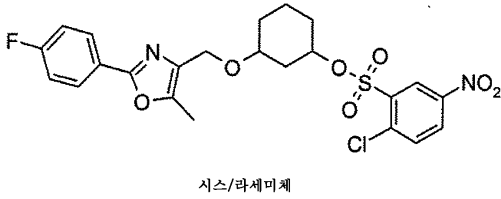
시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 0.1g 및 4-메틸-3-니트로벤젠설포닐 클로라이드 0.15g를 무수 클로로포름 10ml에 용해시키고, 0℃에서 피리딘 2ml를 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한다. 반응을 검사하면(LCMS) 미반응 알콜인 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 이외에 목적하는 생성물이 형성됨이 나타난다. 실온에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 농축 염산 2ml를 가하여 반응을 종결시키고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 추출물을 포화 탄산수소나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨다. HPLC로 정제하여 점성 오일로서 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-메틸-3-니트로벤젠설포네이트 화합물 0.14g을 수득한다.

C₂₄H₂₅FN₂O₇S (504.53), MS (ESI): 505 (M + H⁺).

실시예 XX

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 2-클로로-5-니트로벤조에이트

실시예 XIX와 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 및 2-클로로-5-니트로벤젠설포네이트로부터 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 2-클로로-5-니트로벤젠설포네이트 화합물을 수득한다:

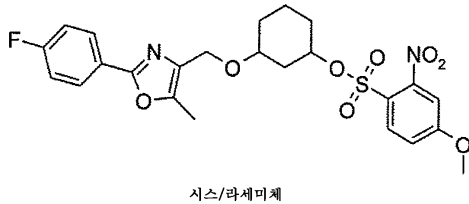


$C_{23}H_{22}FCIN_2O_7S$ (524.95), MS (ESI): 525 (M + H⁺).

실시에 XXI

시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-메톡시-2-니트로벤즈설포네이트

실시에 XIX와 유사하게, 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 및 4-메톡시-2-니트로벤젠설포네이트로부터 시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실 4-메톡시-2-니트로벤젠설포네이트를 수득한다;

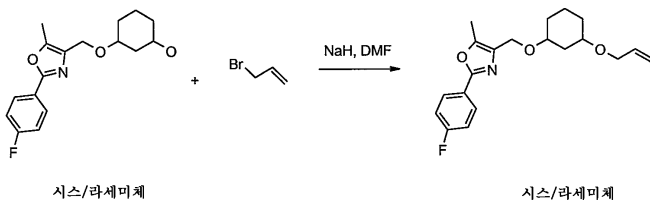


$C_{24}H_{25}FN_2O_8S$ (520.53), MS (ESI): 521 (M + H⁺)

실시에 XXII

5-(2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸리덴)티아졸리딘-2,4-디온

4-(시스-3-알릴옥시사이클로헥실옥시메틸)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸



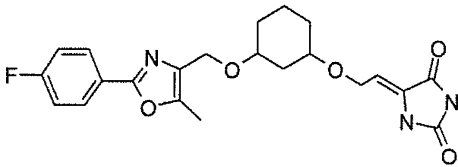
시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥산을 2g을 디메틸포름아미드 2g, 디메틸포름아미드 15ml에 용해시키고, 수소화나트륨 0.3g을 가한다. 30분 후, 알릴 브로마이드 2.4g을 적가한다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 이어서, 1N 염산 15ml를 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 15ml로 3회 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 RP-HPLC로 정제한다. 이로부터 황색 오일로서 4-(시스-3-알릴옥시사이클로헥실옥시메틸)-2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸 2.4g을 수득한다. $C_{20}H_{24}FNO_3$ (345.42), MS (ESI): 346 (M + H⁺)

[시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실]아세트알데히드

실시예 XXIV

5-[2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸리덴]이미다졸리딘-2,4-디온

실시예 XXII와 유사하게, [3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실]아세트알데히드 및 하이단토인으로부터 5-[2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸리덴]이미다졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다:



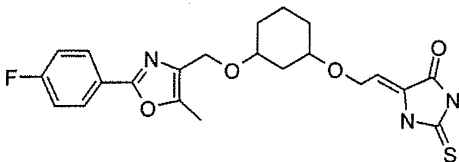
시스/라세미체

$C_{22}H_{24}FN_3O_5$ (429.45), MS (ESI): 430 (M + H⁺)

실시예 XXV

5-[2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸리덴]-2-티옥소이미다졸리딘-4-디온

실시예 XXII와 유사하게, [시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실]아세트알데히드 및 2-티옥소이미다졸리딘-4-온으로부터 5-[2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸리덴]-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 화합물을 수득한다:



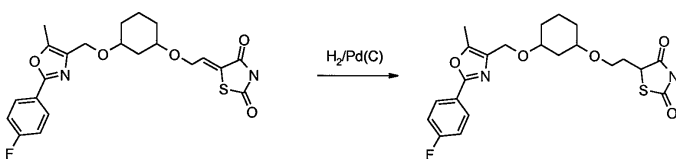
시스/라세미체

$C_{22}H_{24}FN_3O_4S$ (445.51), MS (ESI): 446 (M + H⁺)

실시예 XXVI

5-(2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXII에 언급된, 5-(2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸리덴)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수소로 수소화시켜 5-(2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}-에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다:



시스/라세미체

시스/라세미체

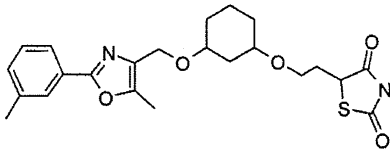
불포화 5-(2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}에틸리덴)티아졸리딘-2,4-디온 180mg을 에틸 아세테이트 10ml에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 20mg을 가한다. 이어서, 혼합물을 실온에서 수소 압 2bar하에 2시간 동안 교반한다. 촉매를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 RP-HPLC로 정제한다. 이로부터 황색 고체로서 5-(2-{시스-3-[2-(4-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실옥시}에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물 140mg을 수득한다.

C₂₂H₂₅FN₂O₅S (448.01), MS (ESI): 449 (M + H⁺)

실시예 XXVII

5-{2-[(시스-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실옥시)에틸]티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVI에서와 같이, 실시예 XXIII에 언급된, 5-[2-[시스-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실옥시]에틸리덴]티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수소로 수소화시켜 5-{2-[(시스-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실옥시)에틸]티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다:



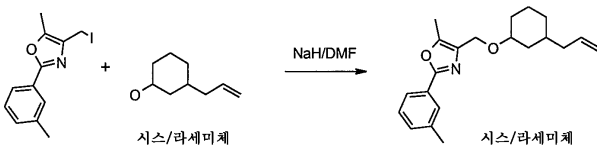
시스/라세미체

C₂₃H₂₈N₂O₅S (444.55), MS (ESI): 445 (M + H⁺)

실시예 XXVIII

5-{2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸}티아졸리딘-2,4-디온

4-(시스-3-알릴사이클로헥실옥시메틸)-2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸



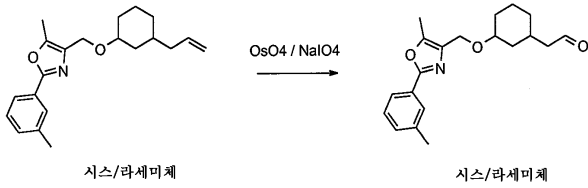
시스/라세미체

시스/라세미체

시스-3-알릴사이클로헥산을 2g을 디메틸포름아미드 30ml에 용해시키고, 수소화나트륨 750mg(파라핀유 중의 60% 농도 현탁액)을 가한다. 30분 후, 디메틸포름아미드 20ml에 용해시킨 4-요오도메틸-5-메틸-2-(3-메틸페닐)옥사졸 6.7g을 적가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 메틸 3급 부틸 에테르 200ml를 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 물로 3회 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 RP-HPLC로 정제한다. 이로부터 오일로서 4-(시스-3-알릴사이클로헥실옥시메틸)-2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸 1.56g을 수득한다.

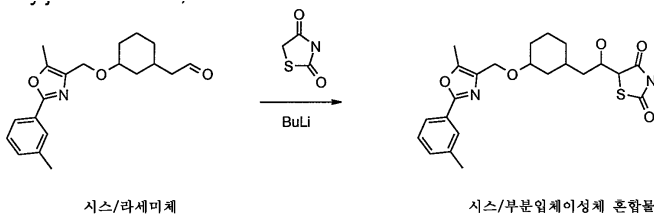
C₂₁H₂₇NO₂ (325.45), MS (ESI): 326 (M + H⁺), R_f(n-헵탄:에틸아세테이트 = 2:1) = 0.28.

{시스-3-[2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}-아세트알데히드



4-(시스-3-알릴사이클로헥실옥시메틸)-2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸 940mg을 디에틸 에테르 50ml에 용해시키고, 물 50ml에 용해시킨 과요오드화나트륨 1.86g을 가한다. 0℃에서 사산화오스뮴 용액 3ml(3급 부탄올 2.5중량%)를 가하고, 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반한다. 8시간 후, 메틸 3급 부틸 에테르 100ml를 가하고, 혼합물을 포화 티오황산나트륨 용액으로 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 이동상인 n-헵탄:에틸 아세테이트 = 4:1을 사용하여 실리카 겔 상에서 정제한다. 이로부터 황갈색 오일로서 {시스-3-[2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}아세트알데히드 270mg을 수득한다. $C_{20}H_{25}NO_3$ (327.43), MS (ESI): 328 (M + H⁺), R_f(n-헵탄:에틸아세테이트 = 2:1) = 0.07.

5-(1-하이드록시-2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸)티아졸리딘-2,4-디온

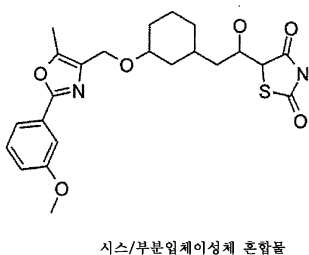


티아졸리딘디온 214mg을 테트라하이드로푸란 20ml에 용해시키고, -78℃에서 n-헥산 중의 n-부틸리튬 2.7M 용액 1.4 ml를 가한다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 테트라하이드로푸란 10ml 중의 {시스-3-[2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}아세트알데히드 500mg를 가한다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1N 염산 20ml를 가하고, 혼합물을 각각의 경우 에틸 아세테이트 50ml로 추출한다. 합한 유기 상들을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 RP-HPLC로 정제한다. 이로부터 백색 고체로서 5-(1-하이드록시-2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸)티아졸리딘-2,4-디온 420mg을 수득한다. $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.45), MS (ESI): 445 (M + H⁺)

실시에 XXIX

5-(1-하이드록시-2-{시스-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII과 유사하게, {시스-3-[2-(3-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}아세트알데히드 및 티아졸리딘디온으로부터 5-(1-하이드록시-2-{시스-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

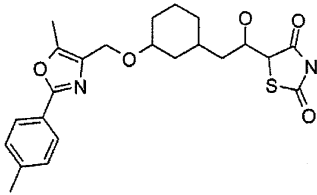


C₂₃H₂₈N₂O₆S (460.55), MS (ESI): 461 (M + H⁺).

실시에 XXX

5-{1-하이드록시-2-[시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)-사이클로헥실]-에틸}티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII과 유사하게, 시스-[3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]아세트알데히드 및 티아졸리디디온으로부터 5-{1-하이드록시-2-[시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸}티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

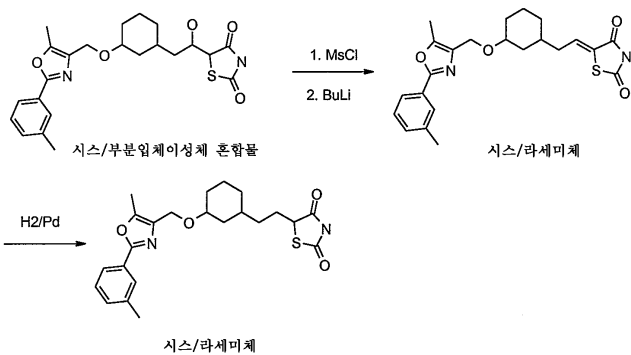


시스/부분입체이성체 혼합물

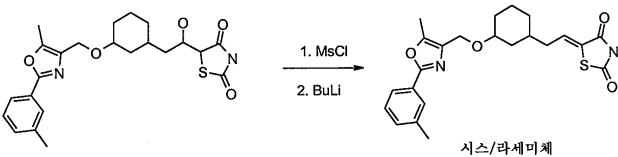
C₂₃H₂₈N₂O₅S (444.55), MS (ESI): 445 (M + H⁺).

실시에 XXXI

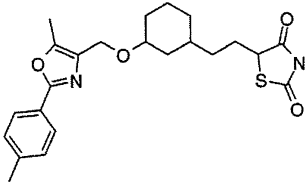
5-{2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸}-티아졸리딘-2,4-디온



5-{2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸리덴}-티아졸리딘-2,4-디온.



5-{1-하이드록시-2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸}티아졸리딘-2,4-디온 344 mg을 디클로로메탄 20ml에 용해시키고, 트리에틸아민 0.13ml 및 메실 클로라이드 0.12ml를 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 추가로 트리에틸아민 0.13ml 및 메실 클로라이드 0.12ml를 가한다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한다. 디클로로메탄 100ml를 가하고, 혼합물을 포화 탄산수소나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 수득한 잔사를 테트라하이드로푸란 10ml에 용해시키고, -78℃에서 n-헥산 중의 n-부틸리튬 2.7M 용액 0.22ml를 가한다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1N 염산 20ml를 가하고, 혼합물을 각각의 경우에

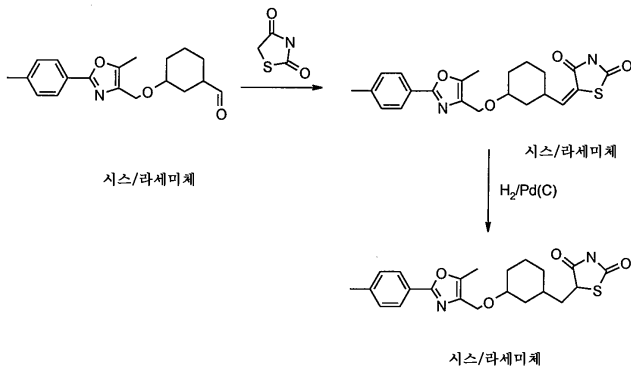


시스/라세미체

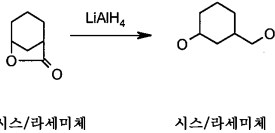
C₂₃H₂₈N₂O₄S (428.55), MS (ESI): 429 (M + H⁺).

실시에 XXXIV

5-[1-[시스-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]메틸리덴]-티아졸리딘-2,4-디온

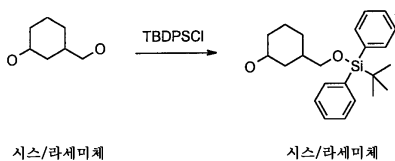


시스-3-하이드록시메틸사이클로헥산올



6-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄-7-온 10g을 테트라하이드로푸란 300ml에 용해시키고, 테트라하이드로푸란 중의 수소화리튬 알루미늄 1M 용액 160ml를 냉각시키면서 가한다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 용액을 가하고, 5% 농도의 시트르산 용액을 가하여 pH를 중성으로 조절한다. 테트라하이드로푸란을 감압하에 제거하고, 잔사를 각각의 경우 에틸 아세테이트 150ml로 3회 추출한다. 합한 유기 상들을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 이로부터 무색 오일로서 시스-3-하이드록시메틸사이클로헥산올 10.5g을 수득한다. C₇H₁₄O₂ (130.13), Rf(에틸 아세테이트) = 0.14.

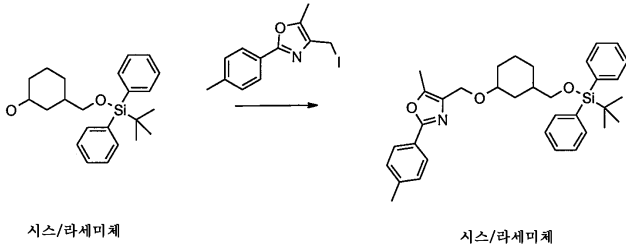
시스-3-(3급 부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)사이클로헥산올



시스-3-하이드록시메틸사이클로헥산올 10.5g을 디메틸포름아미드 300ml에 용해시키고, 3급 부틸-디페닐-실라닐 클로라이드 23ml, 이미다졸 8.0g 및 디메틸아미노피리딘 200mg을 가한다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한다. 디메

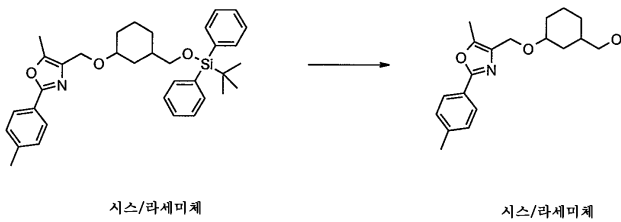
틸포름아미드를 감압하에 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 300ml에 용해시키고, 각각의 경우 물 100ml로 5회 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 이로부터 오일로서 시스-3-(3급 부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)사이클로헥산올 27.0g을 수득한다. $C_{23}H_{32}O_2Si$ (368.6), Rf(n-헵탄:에틸 아세테이트 = 1:1) = 0.42.

시스-3-(3급 부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)사이클로헥실옥시메틸]-5-메틸-2-p-톨릴옥사졸



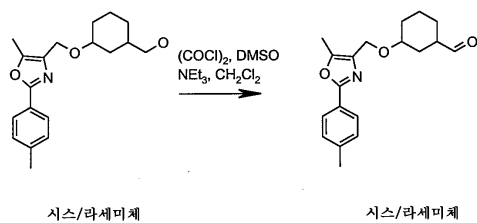
시스-3-(3급 부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)사이클로헥산올 6.4g 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-p-톨릴옥사졸 6.5g을 디메틸포름아미드 200ml에 용해시키고, 수소화나트륨 1g(광유 중의 60%의 농도 현탁액)을 가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 또 다른 수소화나트륨 2g 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-p-톨릴옥사졸 5g을 가한다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 400ml를 가하여 희석하고, 각각의 경우 물 200ml로 5회 세척한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 이동상 n-헵탄:에틸 아세테이트 = 10:1을 사용하여 실리카 겔상에서 정제한다. 이로부터 오일로서 4-시스-3-(3급 부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)사이클로헥실옥시메틸]-5-메틸-2-p-톨릴옥사졸 6.8g을 수득한다. $C_{35}H_{43}NO_3Si$ (553.28), Rf(n-헵탄:에틸 아세테이트 = 2:1) = 0.50.

[(시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]메탄올



4-시스-3-(3급 부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)사이클로헥실옥시메틸]-5-메틸-2-p-톨릴옥사졸 6.8g을 테트라하이드로푸란 40ml에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 1M 용액 40ml를 가한다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열한 다음, 용매를 감압하에 제거하고, 수득한 잔사를 이동상 n-헵탄:에틸 아세테이트 = 5:1=> 1:1을 사용하여 실리카 겔상에서 정제한다. 이로부터 오일로서 시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]메탄올 1.0g을 수득한다. $C_{19}H_{25}NO_3$ (315.42), Rf(n-헵탄:에틸 아세테이트 = 1:1) = 0.13.

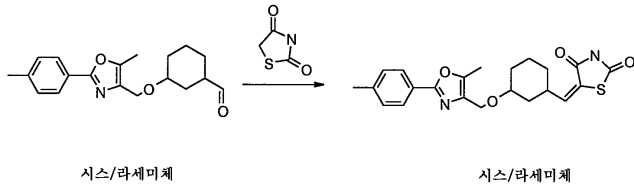
시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥산카르보알데히드



-78°C에서 디클로로메탄 1ml 중의 DMSO 0.89ml를 디클로로메탄 15ml 중의 옥살릴 클로라이드 0.48ml에 적가하여 온도가 -70°C를 초과하지 않도록 한다. 적가를 완료한 후, 용액을 이 온도에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 디클로로메탄 2ml 중의 시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]메탄올 1.5g을 적가하여 온도를 -78°C 미만으로 유지한다. 용액을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 트리에틸아민 3.2ml를 적가하고, 냉각 욕을 제거하고, 용액을 0°C

로 가온시킨다. 이 온도에서, 물 10ml를 가하고, 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반한다. 수성 상을 제거하고, 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 유기 상들을 포화 염화암모늄으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축하며, 이로부터 *시스*-3-(5-메틸-2-*p*-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥산카브알데히드 1.50g을 수득한다. C₁₉H₂₃NO₃ (313.40), LCMS (ESI): 314 (MH⁺).

5-[1-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-메틸리덴]티아졸리딘-2,4-디온

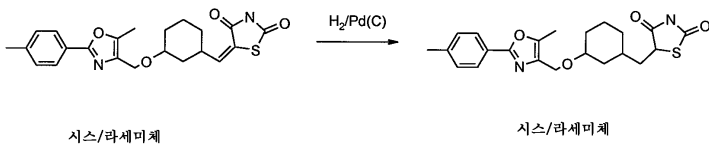


티아졸리딘디온 0.25g을 우선 3구 플라스크에 충전시키고, 이를 가열하여 건조시키고, 테트라하이드로푸란 15ml에 용해하고, -78℃로 냉각시키고, *n*-부틸리튬 2.4ml(*n*-헥산 중의 1.6M 용액)를 서서히 적가하여 내부 온도가 -65℃를 초과하지 않도록 한다. 이어서, 용액을 실온으로 가온시켜 용액의 색상을 황색으로 변화시킨다. 혼합물을 다시 -70℃로 냉각시킨 다음, 테트라하이드로푸란 5ml에 용해시킨 *시스*-3-(5-메틸-2-*p*-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥산카브알데히드 0.4g을 실온으로 가온시킨다. 부가물로서 3차 알콜이 형성된다(반응 대조군(TLC 및 LCMS) M = 430g/mol). 산 후처리(1N HCl 5ml)시키고 에틸 아세테이트 2 x 10ml로 추출하여 감압하에 용매를 제거한 후 목적하는 제거 생성물을 수득한다. 조 생성물을 아세토니트릴에 흡수시키고 모액을 여과하여 백색 고체로서 5-[1-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-메틸리덴]티아졸리딘-2,4-디온 0.5g을 수득한다. C₂₂H₂₄N₂O₄S (412.54), MS (ESI): 413 (M + H⁺).

실시에 XXXV

5-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실메틸]티아졸리딘-2,4-디온

5-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실메틸]티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수소화시켜 실시예 XXXIV에서 언급한, 5-[1-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-메틸리덴]티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

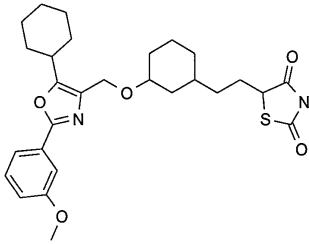


5-[1-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-메틸리덴]티아졸리딘-2,4-디온 0.35g을 에틸 아세테이트와 메탄올의 용매 혼합물(3:1) 12ml에 용해시키고, 탄소상 팔라듐 20mg을 가한다. 이어서, 혼합물을 실온에서 3bar의 감압하에 2시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 여과한 다음, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 아세토니트릴에 흡수시킨다. 생성물을 여과하여 백색 고체로서 5-[*시스*-3-(5-메틸-2-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실메틸]티아졸리딘-2,4-디온 0.3g을 수득한다. C₂₂H₂₆N₂O₄S (414.52), MS (ESI): 415 (M + H⁺).

실시에 XXXVI

5-(2-((*시스*-3-[5-사이클로헥실-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-사이클로헥실-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 5-(2-((*시스*-3-[5-사이클로헥실-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



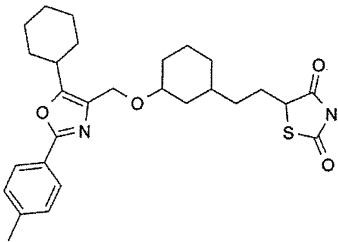
시스/라세미체

C₂₈H₃₆N₂O₅S (512.67), MS(ESI): 513 (M+ H⁺)

실시예 XXXVII

5-(2-((시스-3-[5-사이클로헥실-2-(4-메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, 시스-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-사이클로헥실-2-(4-메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-사이클로헥실-2-(4-메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



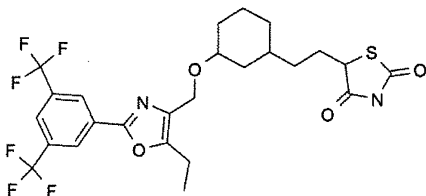
시스/라세미체

C₂₈H₃₆N₂O₄S (496.67), MS(ESI): 497 (M+ H⁺).

실시예 XXXVIII

5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, 시스-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(3,5-비스-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



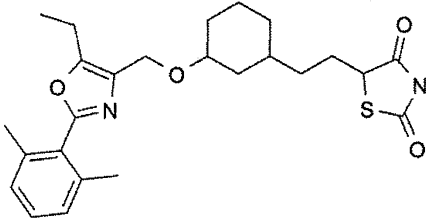
시스/라세미체

C₂₅H₂₆F₆N₂O₄S (564.55), MS(ESI): 565 (M+ H⁺)

실시예 XXXIX

5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(2,6-비스-디메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산을, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(2,6-디메틸페닐)-옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(2,6-디메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



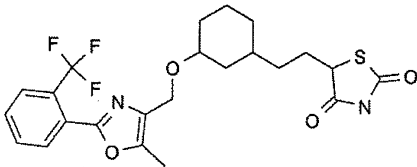
시스/라세미체

C₂₅H₃₂N₂O₄S (456.64), MS(ESI): 457 (M+ H⁺).

실시에 XL

5-(2-((시스-3-[5-메틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산을, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-메틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



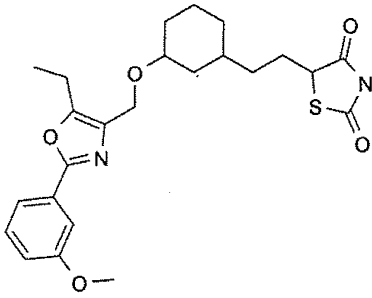
시스/라세미체

C₂₃H₂₅F₃N₂O₄S (482.53), MS(ESI): 483 (M+ H⁺).

실시에 XLI

5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산을, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(3-메톡시페닐)-옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



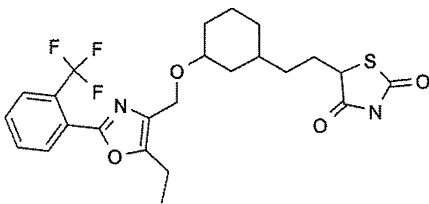
시스/라세미체

C₂₄H₃₀N₂O₅S (458.58), MS(ESI): 459 (M+ H⁺).

실시에 XLII

5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, 시스-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



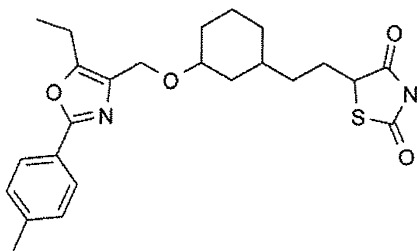
시스/라세미체

C₂₄H₂₇F₃N₂O₄S (496.55), MS(ESI): 497 (M+ H⁺).

실시에 XLIII

5-{2-[3-(5-에틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)-사이클로헥실]에틸}-티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, 시스-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(4-메틸페닐)-옥사졸로부터 5-{2-[시스-3-(5-에틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)-사이클로헥실]에틸}-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



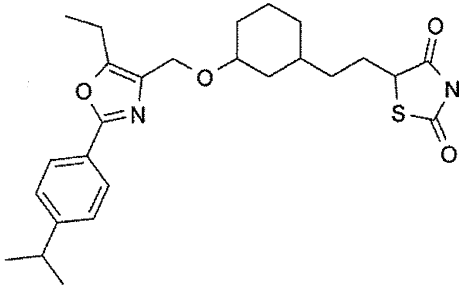
시스/라세미체

C₂₄H₃₀N₂O₄S (442.58), MS(ESI): 443 (M+ H⁺).

실시예 XLIV

5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)-옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



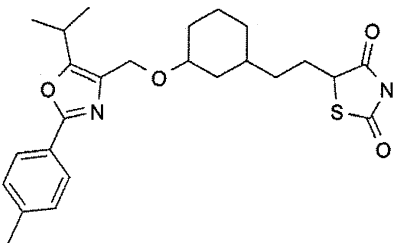
시스/라세미체

C₂₆H₃₄N₂O₄S (470.64), MS(ESI): 471 (M+ H⁺).

실시예 XLV

5-(2-((시스-3-[5-이소프로필-2-(4-메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)-옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-이소프로필-2-(4-메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



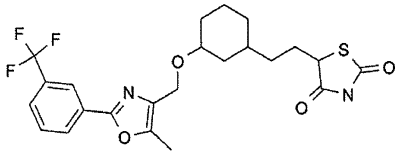
시스/라세미체

C₂₅H₃₂N₂O₄S (456.61), MS(ESI): 457 (M+ H⁺).

실시예 XLVI

5-(2-((시스-3-[5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((시스-3-[5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



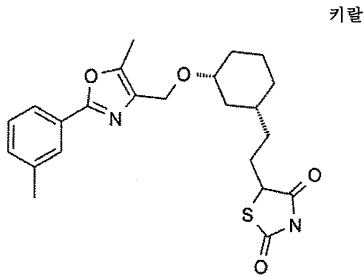
시스/라세미체

C₂₃H₂₅F₃N₂O₄S (482.53), MS(ESI): 483 (M+ H⁺).

실시예 XLVII

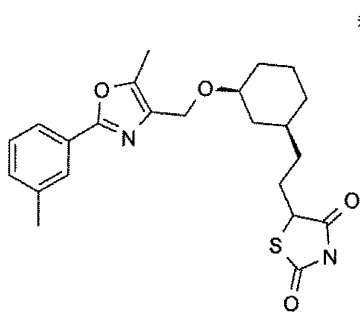
실시예 XXXI로부터의 5-{2-[시스-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸리덴}티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 키랄 상에서 크로마토그래피에 의해 5-{2-[(1S,3S)-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸리덴}티아졸리딘-2,4-디온 및 5-{2-[(1R,3R)-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸리덴}티아졸리딘-2,4-디온 화합물로 분리한다.

5-{2-[(1R,3R)-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸리덴}티아졸리딘-2,4-디온:



C₂₃H₂₈N₂O₄S (428.55), MS(ESI): 429 (M+ H⁺).

5-{2-[(1S,3S)-3-(5-메틸-2-m-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸리덴}티아졸리딘-2,4-디온:



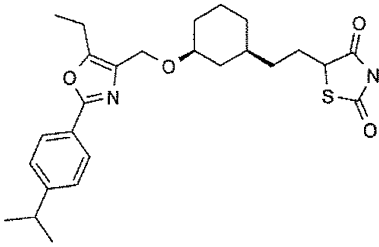
C₂₃H₂₈N₂O₄S (428.55), MS(ESI): 429 (M+ H⁺).

실시예 XLVIII

실시예 XLIV으로부터의 5-(2-{시스-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 키랄 상에서 크로마토그래피에 의해 5-(2-{(1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2-{(1R,3R)-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)티아졸리딘-2,4-디온으로 분리하였다.

5-(2-((1*S*,3*S*)-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온:

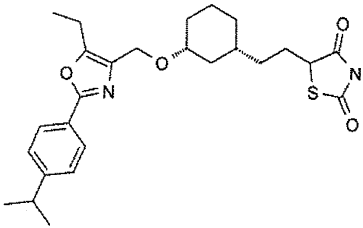
키랄



C₂₆H₃₄N₂O₄S (470.64), MS(ESI): 471 (M+ H⁺).

5-(2-((1*R*,3*R*)-3-[5-에틸-2-(4-이소프로필페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온:

키랄



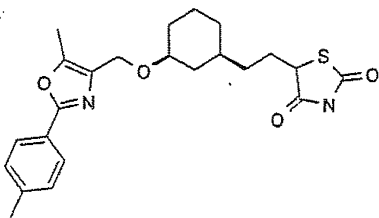
C₂₆H₃₄N₂O₄S (470.64), MS(ESI): 471 (M+ H⁺).

실시예 XLIX

실시예 XXXIII으로부터의 5-(2-[시스-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 키랄 상에서 크로마토그래피에 의해 5-(2-[(1*S*,3*S*)-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 및 5-(2-[(1*R*,3*R*)-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸)-티아졸리딘-2,4-디온 화합물로 분리하였다.

5-(2-[(1*S*,3*S*)-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸)-티아졸리딘-2,4-디온

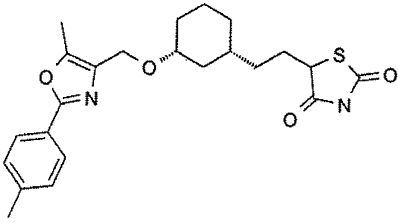
키랄



C₂₃H₂₈N₂O₄S (428.55), MS(ESI): 429 (M+ H⁺).

5-(2-[(1*R*,3*R*)-3-(5-메틸-2-p-톨릴옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸)-티아졸리딘-2,4-디온

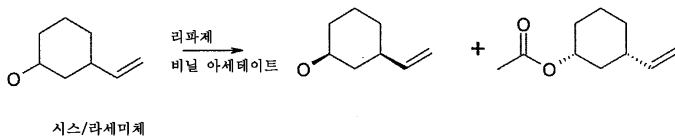
키랄



$C_{23}H_{28}N_2O_4S$ (428.55), MS(ESI): 429 ($M+H^+$).

실시예 L

5-(2-((1S,3S)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사줄-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온
 ((1S,3S)-3-알릴사이클로헥산을



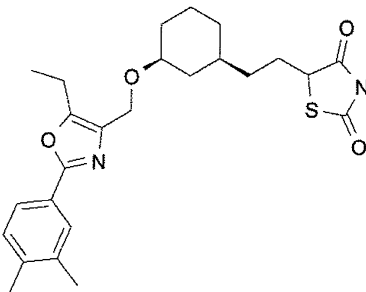
시스-3-알릴사이클로헥산을 50g을 비닐 아세테이트 200ml에 용해시키고, 리파제 (Novozym) 3g을 가한다. 혼합물을 전환율이 58%에 이를 때까지(전환율은 GC로 모니터링함) 교반한다. 효소를 여과하고, 비닐 아세테이트를 감압하에 제거한다. 수득한 잔사를 실리카 겔상 크로마토그래피로 정제한다. 이로부터 무색 오일로서 (1S, 3S)-3-알릴사이클로헥산을 17g을 수득한다.

$C_8H_{14}O$ (126.20), Rf (n-헵탄:에틸 아세테이트 = 1:1) = 0.46.

5-(2-((1S,3S)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사줄-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로-헥산을, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(3,4-디메틸페닐)-옥사줄로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사줄-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

키랄



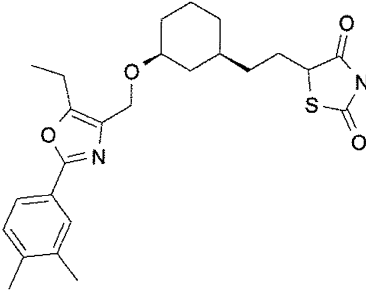
$C_{25}H_{32}N_2O_4S$ (456.61), MS(ESI): 457 ($M+H^+$).

실시예 LI

5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI와 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

키랄



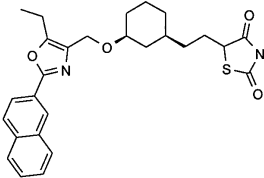
C₂₄H₂₇F₃N₂O₄S (496.55), MS(ESI): 497 (M+H⁺).

실시에 LII

5-(2-((1S,3S)-3-(5-에틸-2-나프탈렌-2-일-옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI와 유사하게, (1S,3S)-3-알릴-사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 5-에틸-4-요오도메틸-2-나프탈렌-2-일옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-(5-에틸-2-나프탈렌-2-일옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

키랄

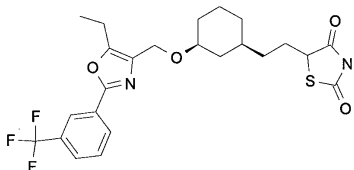


C₂₇H₃₀N₂O₄S (478.62), MS(ESI): 479 (M+H⁺).

실시에 LIII

5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시예 XXXI와 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

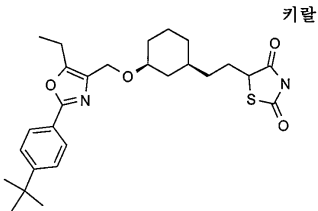


C₂₄H₂₇F₃N₂O₄S (496.55), MS(ESI): 497 (M+H⁺).

실시에 LIV

5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-3급 부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(4-3급 부틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-3급 부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

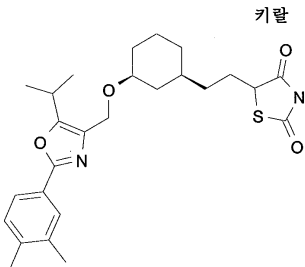


C₂₇H₃₆N₂O₄S (484.66), MS(ESI): 485 (M+H⁺).

실시에 LV

5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3,4-디메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3,4-디메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3,4-디메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

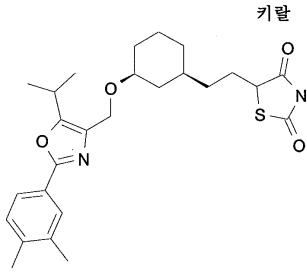


C₂₆H₃₄N₂O₄S (470.64), MS(ESI): 471 (M+H⁺).

실시에 LVI

5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-이소부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)-티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-에틸-2-(4-이소부틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-에틸-2-(4-이소부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

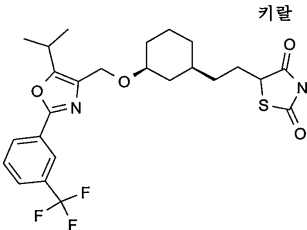


C26H34N2O4S (470.64), MS(ESI): 471 (M+H⁺).

실시예 LVII

5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

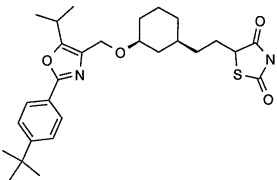


C25H29F3N2O4S (510.58), MS(ESI): 511 (M+H⁺).

실시예 LVIII

5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(4-3급 부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, (1S,3S)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(4-3급 부틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(4-3급 부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



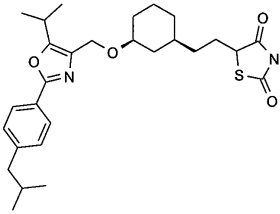
C28H38N2O4S (498.69), MS(ESI): 499 (M+H⁺).

실시예 LIX

5-(2-((1S,3S)-3-[5-이소프로필-2-(4-이소부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)-에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, (1*S*,3*S*)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(4-이소부틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1*S*,3*S*)-3-[5-이소프로필-2-(4-이소부틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

키랄

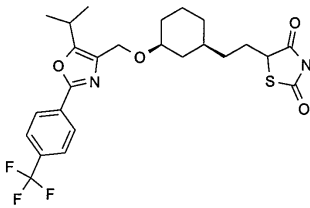


C28H38N2O4S (498.69), MS(ESI): 499 (M+H⁺).

실시예 LX

5-(2-((1*S*,3*S*)-3-[5-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시]-사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, (1*S*,3*S*)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-((1*S*,3*S*)-3-[5-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



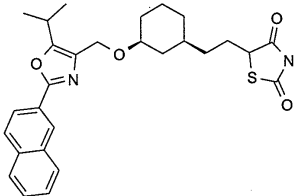
C25H29F3N2O4S (510.58), MS(ESI): 511 (M+H⁺).

실시예 LXI

5-{2-[(1*S*,3*S*)-3-(5-이소프로필-2-나프탈렌-2-일옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]-에틸}티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, (1*S*,3*S*)-3-알릴사이클로헥산올, 티아졸리딘디온 및 5-이소프로필-4-요오도메틸-2-나프탈렌-2-일옥사졸로부터 5-{2-[(1*S*,3*S*)-3-(5-이소프로필-2-나프탈렌-2-일옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실]에틸}티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.

키랄

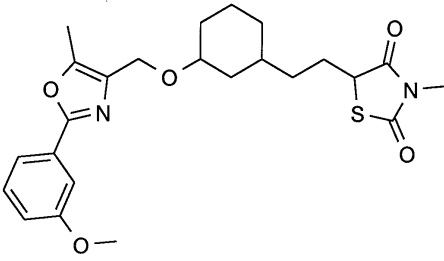


C28H32N2O4S (492.64), MS(ESI): 493 (M+H⁺).

실시예 LXII

5-(2-{시스-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실}에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로hex산을, 3-메틸티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 5-(2-{*시스*-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로hex실}에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



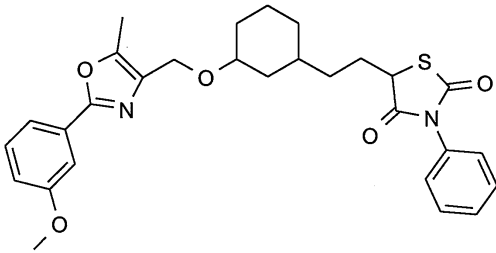
시스/라세미체

C24H30N2O5S (458.58), MS(ESI): 459 (M+H⁺).

실시예 LXIII

5-(2-{*시스*-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로hex실}에틸)-3-페닐티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로hex산을, 3-페닐티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 5-(2-{*시스*-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로hex실}에틸)-3-페닐티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



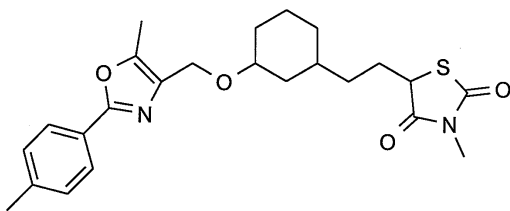
시스/라세미체

C29H32N2O5S (520.65), MS(ESI): 521 (M+H⁺).

실시예 LXIV

5-(2-{*시스*-3-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로hex실}에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온

실시예 XXVIII 및 실시예 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로hex산을, 3-메틸티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(4-메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-{*시스*-3-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시]사이클로hex실}에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온을 수득한다.



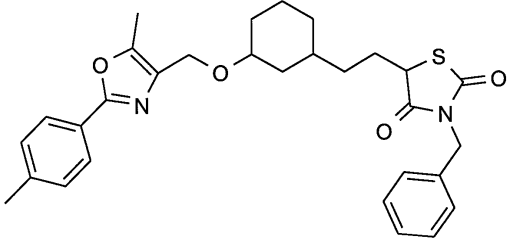
시스/라세미체

C24H30N2O4S (442.58), MS(ESI): 443 (M+H⁺).

실시예 LXV

5-(2-(2-(4-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-3-벤질티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 3-벤질티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(4-메틸페닐)옥사졸로부터 5-(2-(2-(4-메틸페닐)-5-메틸옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-3-벤질티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



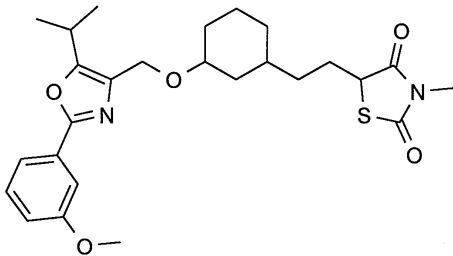
시스/라세미체

C30H34N2O4S (518.58), MS(ESI): 519 (M+H⁺).

실시에 LXVI

5-(2-(2-(3-메톡시페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 3-메틸티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 5-(2-(2-(3-메톡시페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



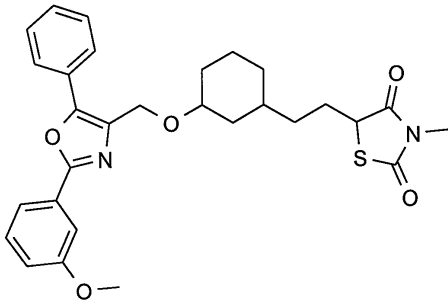
시스/라세미체

C26H34N2O5S (486.64), MS(ESI): 487 (M+H⁺).

실시에 LXVII

5-(2-(2-(3-메톡시페닐)-5-페닐옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, *시스*-3-알릴사이클로헥산올, 3-메틸티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-페닐-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 5-(2-(2-(3-메톡시페닐)-5-페닐옥사졸-4-일메톡시)사이클로헥실)에틸)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



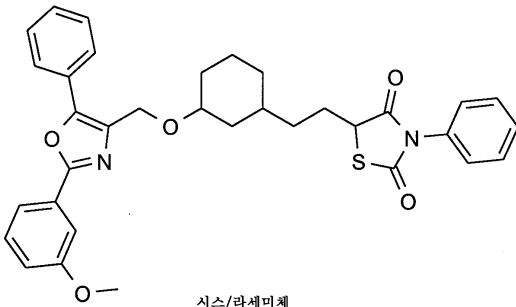
시스/라세미체

C₂₉H₃₂N₂O₅S (520.65), MS(ESI): 521 (M+H⁺).

실시에 LXVIII

5-(2-(시스-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-페닐옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-3-페닐티아졸리딘-2,4-디온

실시에 XXVIII 및 실시에 XXXI과 유사하게, 시스-3-알릴사이클로헥산올, 3-페닐티아졸리딘디온 및 4-요오도메틸-5-페닐-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 5-(2-(시스-3-[2-(3-메톡시페닐)-5-페닐옥사졸-4-일메톡시]사이클로헥실)에틸)-3-페닐티아졸리딘-2,4-디온 화합물을 수득한다.



시스/라세미체

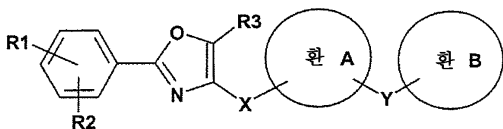
C₃₄H₃₄N₂O₅S (582.72), MS(ESI): 583 (M+H⁺).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

환 A는, 하나 이상의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₃-C₈)-사이클로알칸디일 또는 (C₃-C₈)-사이클로알켄디일이고,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH, 또는 NO₂이거나,

R1과 R2는 결합된 페닐 환과 함께 융합, 불포화, 또는 완전 또는 부분 포화 비사이클릭 (C₉-C₁₂)-아릴 또는 (C₉-C₁₁)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3은 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시, (C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X는, 하나 이상의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₁-C₆)-알칸디일이고,

Y는, 하나 이상의 CH₂ 그룹이 O, CO, S, SO 또는 SO₂로 대체될 수 있는, 치환되지 않거나 OH로 치환된 (C₁-C₆)-알칸디일 또는 (C₁-C₆)-알켄디일이고,

환 B는 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, 질소 또는 황원자를 환에 추가로 함유하고 옥소 또는 티옥소로 치환되고 질소원자상에서 R4로 치환될 수 있는 피롤리딘-2-온이며,

R4는 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

환 A가, 하나 이상의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₃-C₈)-사이클로알칸디일 또는 (C₃-C₈)-사이클로알켄디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH 또는 NO₂이거나,

R1과 R2가 결합된 페닐 환과 함께 융합, 불포화, 또는 완전 또는 부분 포화 비사이클릭 (C₉-C₁₂)-아릴 또는 (C₉-C₁₁)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3이 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가, 하나의 탄소원자가 산소원자로 대체될 수 있는 (C₁-C₆)-알칸디일이고,

Y가, 1개 또는 2개의 CH₂ 그룹이 O, CO, S, SO 또는 SO₂로 대체될 수 있는, 치환되지 않거나 OH로 치환될 수 있는 (C₁-C₆)-알칸디일 또는 (C₁-C₆)-알켄디일이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, 4위 치에서 질소 또는 황원자를 추가로 함유하고 5위치에서 옥소 또는 티옥소로 치환되며 N1 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 피롤리딘-2-온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

환 A가, 하나의 탄소원자가 산소원자로 대체된 (C₃-C₈)-사이클로알칸디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH 또는 NO₂이거나,

R1과 R2가 결합된 페닐 환과 함께 융합, 불포화, 또는 완전 또는 부분 포화 비사이클릭 (C₉-C₁₂)-아릴 또는 (C₉-C₁₁)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3이 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₈)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가, C1 탄소원자가 산소원자로 대체된 (C₁-C₆)-알칸디일이고,

Y가 1개 또는 2개의 CH₂ 그룹이 O, CO 또는 SO₂로 대체될 수 있는, OH로 치환 가능한 (C₁-C₆)-알칸디일 또는 (C₁-C₆)-알켄디일이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, 4위 치에서 질소 또는 황원자를 추가로 함유하고 5위치에서 옥소 또는 티옥소로 치환되며 N1 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 피롤리딘-2-온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,

환 A가 사이클로헥산-1,3-디일이고,

R1 및 R2가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-알킬, O-(C₁-C₆)-알킬, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-페닐, OH 또는 NO₂이거나,

R1과 R2가 결합된 페닐 환과 함께 융합된 불포화 비사이클릭 (C₉-C₁₀)-아릴 또는 (C₉-C₁₀)-헤테로아릴 환 시스템을 형성하고,

R3이 H, CF₃, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가 CH₂-O이고,

Y가 OH로 치환될 수 있는 (C₁-C₄)-알칸디일, O-(C₁-C₄)-알칸디일, (C₁-C₄)-알켄디일 또는 O-(C₁-C₄)-알켄디일, O-SO₂ 또는 O-CO이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나, N3 원자상에서 R4로 치환될 수 있는 티아졸리딘-1,4-디온이며,

R4가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서,

환 A가 사이클로헥산-1,3-디일이고,

R₁ 및 R₂가 서로 독립적으로 H, F, Br, CF₃, (C₁-C₆)-알킬 또는 O-(C₁-C₆)-알킬이거나,

R₁과 R₂가 페닐 환과 함께 나프틸을 형성하고,

R₃이 (C₁-C₆)-알킬, (C₅-C₆)-사이클로알킬 또는 페닐이고,

X가 CH₂-O이고,

Y가 OH로 치환될 수 있는 (C₁-C₄)-알칸디일, O-(C₁-C₄)-알칸디일, (C₁-C₄)-알켄디일 또는 O-(C₁-C₄)-알켄디일, O-SO₂ 또는 O-CO이고,

환 B가 NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 테트라졸로 일치환 또는 이치환될 수 있는 페닐이거나,

환 B가 N3 원자상에서 R₄로 치환될 수 있는 티아졸리딘-2,4-디온이며,

R₄가 (C₁-C₆)-알킬, 페닐 또는 벤질인 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,

R₂가 수소이고,

R₁이 메타 또는 파라위치에 결합되어 있는 화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, Y가 -CH₂-CH₂-인 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제.

청구항 9.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 대사 장애 또는 이와 관련된 질환에 대해 유리하게 작용하는 하나 이상의 활성 화합물을 포함하는 약제.

청구항 10.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 당뇨병 치료제를 포함하는 약제.

청구항 11.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 지질 조절제를 포함하는 약제.

청구항 12.

지방산 대사 장애 및 글루코스 이용 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 13.

인슐린 내성으로 인한 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 14.

당뇨병 및 이와 관련된 후유증을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 15.

이상지질혈증 및 이의 후유증을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 16.

대사성 증후군과 관련된 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 17.

지방산 대사 장애 및 글루코스 이용 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 18.

인슐린 내성으로 인한 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 19.

활성 화합물을 약제학적으로 적합한 담체와 혼합하고, 혼합물을 투여에 적합한 형태로 전환시킴을 포함하는, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제의 제조방법.