



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년08월16일  
(11) 등록번호 10-0975961  
(24) 등록일자 2010년08월09일

(51) Int. Cl.  
C07C 323/52 (2006.01) C07C 69/712 (2006.01)  
C07D 307/68 (2006.01) A61K 31/215 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2004-7010634  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년01월15일  
심사청구일자 2007년11월29일  
(85) 번역문제출일자 2004년07월07일  
(65) 공개번호 10-2004-0068996  
(43) 공개일자 2004년08월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/IT2003/000011  
(87) 국제공개번호 WO 2003/059875  
국제공개일자 2003년07월24일  
(30) 우선권주장  
RM02A000014 2002년01월15일 이탈리아(IT)  
(56) 선행기술조사문헌  
Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42(19),  
pp. 3785-3788\*  
GB1422679 A\*  
Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41(7),  
pp. 1084-1091\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.  
이탈리아 로마 00144 비알레 샤케스파아레 47  
(72) 발명자  
기안네쎬파비오  
이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈  
티케 리우니테 에스.피.에이. 내  
델루오모, 나탈리나  
이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈  
티케 리우니테 에스.피.에이. 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
백남훈, 한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 6 항

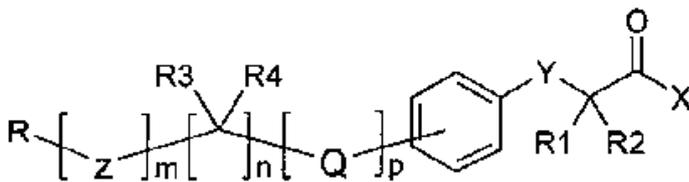
심사관 : 강영진

(54) PPAR $\alpha$  활성화에 반응하는 질병의 치료에 유용한  $\alpha$ -페닐티오카르복시산 및 \$G(a)\$-페닐옥시-카르복시산의 유도체

(57) 요약

PPAR $\alpha$  활성화에 반응하는 질병, 예를 들어 심부전, 고지혈증 및 죽상경화증의 치료에 유용한 하기 화학식 I의 화합물을 개시한다:

화학식 I



상기 식에서, 치환체들은 상기에 개시된 의미를 갖는다.

(72) 발명자

**타초니, 엠마누엘라**

이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티  
케 리우니테 에스.피.에이. 내

**턴티, 마리아, 오르넬라**

이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티  
케 리우니테 에스.피.에이. 내

**스키아로니, 안나, 플로라이나**

이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티  
케 리우니테 에스.피.에이. 내

**벤데라, 모니카**

이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티  
케 리우니테 에스.피.에이. 내

**페쏘토, 폼페오**

이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티  
케 리우니테 에스.피.에이. 내

**알두이니, 알두이노**

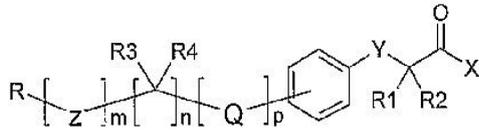
이탈리아 포메지아 아이-00040, 케이엠. 30,400,  
비아 폰티나, 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티  
케 리우니테 에스.피.에이. 내

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R은 -H; -SCR5R6COX; 또는 페닐, 벤질, 나프틸, 푸르푸릴, 카르바졸, 또는 인돌릴로부터 선택된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 -SCR5R6COX, 할로겐, 니트로, 하이드록시, 메틸, 에틸, 메톡시, 및 에톡시로부터 선택하여 치환 또는 비치환될 수 있고, 상기 메틸 또는 에틸은 할로겐에 의해 치환 또는 비치환될 수 있으며;

m은 0 내지 1을 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타내고;

n이 1인 경우, R3 및 R4는 동일하거나 상이한 것으로 H 및 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 중에서 선택되고; n이 2 또는 3인 경우, R3은 R4와 같고, H를 나타내며;

p는 1을 나타내고;

X는 -OH, -O-알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>을 나타내고;

R1 및 R2는 동일하거나 상이한 것으로 H; 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; 할로겐에 의해 치환 또는 비치환된 알콕시 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; 할로겐, 니트로, 하이드록시, 알킬에 의해 치환 또는 비치환된 페녹시; 할로겐, 니트로, 하이드록시, 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>에 의해 치환 또는 비치환된 벤질옥시; -COX 중에서 선택되고;

R5 및 R6은 동일하거나 상이한 것으로 R1 및 R2에 나타낸 그룹들 중에서 선택되고;

Q는 산소(O)를 나타내고;

Z는 -NHC(O)-, 또는 -O-를 나타내고;

Y는 S를 나타낸다.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 심부전, 고지혈증 및 죽상경화증 치료에 사용되는 상기 화학식 I의 화합물.

**청구항 3**

유효 성분으로서 제 1 항에 따른 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 이들의 혼합물을 함유하는 심부전, 고지혈증 및 죽상경화증 치료용 약학 조성물.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서, 정제, 캡슐, 환제, 향낭, 마이알, 분말, 좌제, 용액, 현탁액, 유화액 또는 리포솜 제제의 형태인 조성물.

**청구항 5**

제 4 항에 있어서, 장 또는 비 경구 경로에 의해 투여될 수 있는 조성물.

**청구항 6**

제 4 항에 있어서, PPAR α 활성화제로 유용한 약학 조성물.

**청구항 7**

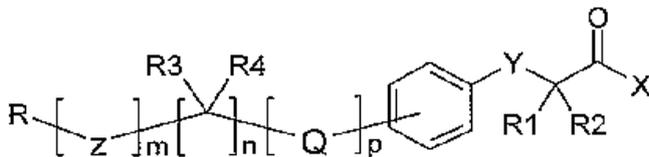
삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 PPAR α (페록시솜 증식인자-활성화된 수용체 알파) 활성화에 반응하는 질병의 치료에 유용한, 하기 화학식 I의 α-페닐티오카르복시산 및 α-페닐옥시카르복시산의 유도체에 관한 것이다:

**화학식 I**



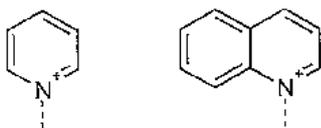
[0002]

[0003]

[0004]

상기 식에서,

R은 -H; -YCR5R6COX; 하나 이상의 -YCR5R6COX 할로젠, 니트로, 하이드록시, 알킬 그룹 및 알콕시(하나 이상의 할로젠 그룹에 의해 치환될 수도 있다)에 의해 치환될 수도 있는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴; 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬[이때 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 -YCR5R6COX 할로젠, 니트로, 하이드록시, 알킬 그룹 및 알콕시(하나 이상의 할로젠 그룹에 의해 치환될 수도 있다)에 의해 치환될 수도 있다]을 나타내고; 이때 상기 헤테로아릴은 하기의 유형으로, 하전될 수도 있으며:



[0005]

[0006]

[0007]

[0008]

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

(상기에서,

양의 전하는 적합한 음의 대 이온에 의해 균형을 이룬다);

m은 0 내지 1을 나타내고;

n은 0 내지 3이고;

n이 1인 경우, R3 및 R4는 동일하거나 상이하게, H 및 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 중에서 선택되고; n이 2 또는 3인 경우, R3은 R4와 같고, H를 나타내며;

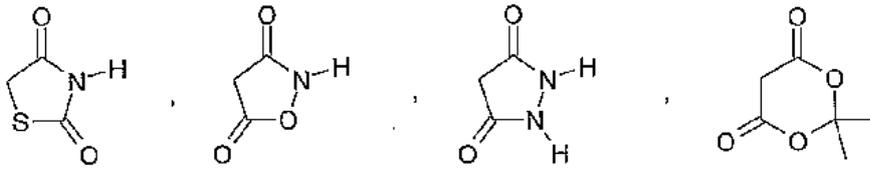
p는 0 내지 1을 나타내고;

X는 -OH, -O-알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>을 나타내고;

R1 및 R2는 동일하거나 상이하게, -H; 하나 이상의 할로젠 그룹에 의해 치환될 수도 있는 알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, -알콕시; -하나 이상의 할로젠, 니트로, 하이드록시, 알킬 그룹에 의해 치환될 수도 있는 페녹시; -하나 이상의 할로젠,

니트로, 하이드록시, 알킬 그룹에 의해 치환될 수도 있는 벤질옥시; -COX 중에서 선택되거나; 또는

[0014] R1 또는 R2는 화학식 I의 COX와 함께 하기 유형의 고리를 형성하고:



[0015]

[0016] R5 및 R6은 동일하거나 상이하게, R1 및 R2에 나타난 그룹들 중에서 선택되고;

[0017] Q 및 Z는 동일하거나 상이하게, NH, O, S, -NHC(O)O-, NHC(O)NH-, -NHC(O)S-, -OC(O)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)NH-, -C(O)NH- 중에서 선택되고;

[0018] Y는 O, S를 나타낸다.

[0019] 본 발명에 따른 PPAR α의 활성화에 반응하는 질병은 심부전, 고지혈증 및 죽상경화증이다.

### 배경 기술

[0020] 핵 수용체의 상과의 일원인 PPAR은 유전자 발현을 조절하는 리간드에 의해 활성화되는 전사 인자이다.

[0021] 다양한 형태의 PPAR 동형체들, 즉 PPAR α, PPAR δ (때때로 β로서도 나타냄) 및 PPAR γ가 동정되었다(J. Med. Chem. 2000, 43, 527-550; Nature 2000, 405, 421-424).

[0022] PPAR α는 스테로이드 호르몬 수용체의 큰 계열에 속한다(Kersten et al., Nature 2000, 405:421-424).

[0023] 상기 수용체는 처음에 피브릭산의 유도체와 같은 폐록시슴 증식인자에 반응하여 지방산 산화 효소를 암호화하는 유전자에 대한 조절을 토대로 동정되었다(Issemann and Green, Nature 1990, 347:645-650).

[0024] 문헌[Leone et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7473-7478]에는 PPAR α에 의해 수행되는 조직에서의 지방산의 중요한 역할이 입증되어 있다.

[0025] 심부전은 장애 및 돌연사의 중요한 원인이다. 다양한 조직의 대사 필요량을 만족시키기에 충분한 양의 혈액을 펌핑하지 못하는 심장의 무능력에 기인한다.

[0026] 이러한 증상은 심장의 전기 역학적 기능 조절 시스템의 큰 변화를 수반한다. 관찰된 생화학적 및 신경호르몬적 이상은 주로 심박출량의 감소, �약 심장의 상류 혈액의 말초 내성 및 체류의 증가, 이에 따른 심방 확장 및 역행 대상부전을 특징으로 하는, 대상부전 심장의 변경된 혈류역학적 증상에 대한 적응 기전을 구성한다.

[0027] 심부전의 개시, 발달 및 진행에 관여하는 물리병리학적 기전은 여전히 부분적으로 명확히할 필요가 있다.

[0028] PPAR α 활성화에 반응하는 질병의 치료에 유용한 화합물은 이미 공지되어 있다.

[0029] 문헌[Gen. Pharmacol. 1995 Sep; 26(5):897-904]은 에토목시르가 심장 성능에 유리한 효과를 가지며 PPAR이 관계함을 보고하고 있다.

[0030] 문헌[Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids; 1999 May-Jun; 60(5-6): 339-43]에는 에토목시르와 PPAR α가 지질 대사의 조절에 관여함이 보고되어 있다.

[0031] 문헌[Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2000 Apr; 278(4): F667-75]은 에토목시르가 PPAR α 활성화제이며 이러한 활성화가 지방산 산화의 조절을 유도하는 것으로 보고하고 있다.

[0032] 문헌[Circulation 1997, 96:3681-3686; 및 Br. J. Pharmacol. 1999, 126:501-507]에는 에토목시르가 비대 및 심부전의 동물 모델에서 심근 기능을 개선시키는데 유효한 것으로 보고되어 있다.

[0033] 문헌[Clin. Sci. (Colch) 2000; Jul.; 99(1):27-35]에는 심부전 환자가 에토목시르로 치료 후 심장 기능이 개선됨이 보고되어 있다.

[0034] 문헌[Curr. Opin. Lipidol. 1999, 10:245-247]에는 PPAR α를 활성화시킴으로써, 피브레이트가 지방산 산화를

자극하고, 혈관벽의 염증을 억제하며 죽상경화증을 방지함이 개시되어 있다.

- [0035] WO 98/05331에는 PPAR $\alpha$ 를 활성화시킴으로써 피브레이트가 고혈압, 관상 동맥 질환 및 당뇨병으로 인한 죽상 현상들에 대한 보호효과를 가짐이 개시되어 있다.
- [0036] 그러나, 여전히 지금까지는 PPAR $\alpha$ 를 활성화시킬 수 있고 심장 대상부전의 치료에 유용한 것으로 입증될 수 있는 소수의 화합물들만이 존재한다.
- [0037] 상기 억제 분야에서, 상기 증상의 치료에 더욱 더 특이적인 신규 약물들에 대한 필요성이 강하게 인식되고 있다.
- [0038] 상기 언급한 공지된 화합물들에 대해 몇 가지 결점들이 존재한다.
- [0039] 실제로, 문헌[Therapie 1991 Sep-Oct; 46(5): 351-4]에는 피브레이트가 피부 반응, 출혈, 췌장염 및 신경계 질환과 같은 다수의 부작용들을 일으킴이 보고되어 있다.
- [0040] 문헌[Current Pharmaceutical Design, 1998; 4; 1-15]에는 에토목시르가 심근 비대를 유도하고 심근 경색의 위험성을 증가시킴이 보고되어 있다.
- [0041] 따라서 상기 언급한 질병 상태들에 대한 치유 활성이 부여되었지만 상기 언급한 공지된 화합물들의 결점은 존재하지 않는 새로운 PPAR $\alpha$  활성화제들에 대한 필요성이 강하게 인식되고 있다.

[0042] 발명의 요약

- [0043] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 화학식 I의 화합물이 PPAR $\alpha$  활성화제이며 상기 화합물 자체를 상기 PPAR $\alpha$ 의 활성화에 반응하는 질병의 치료에 사용할 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0044] 상기 개략된 바와 같이, PPAR $\alpha$  활성화에 반응하는 질병들로는 심부전, 고지혈증 및 죽상경화증이 있다.
- [0045] 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 의학 분야에서의 그의 용도이다.
- [0046] 본 발명의 추가의 목적은 유효 성분으로서 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 희석제를 함유하는 약학 조성물이다.
- [0047] 본 발명의 추가의 목적은 PPAR $\alpha$  활성화에 반응하는 질병들, 예를 들어 비 제한적으로 심부전, 고지혈증 및 죽상경화증의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I 화합물의 용도이다.

**발명의 상세한 설명**

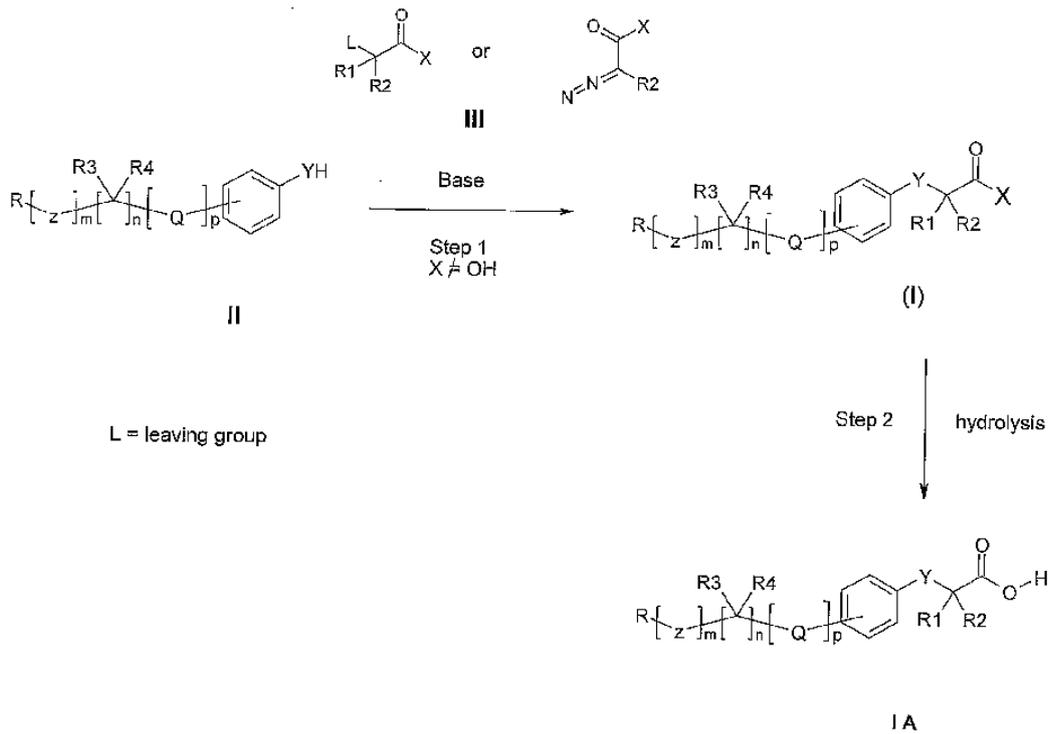
- [0048] 하기 실시예들은 본 발명의 추가로 예시한다.

**실시예**

[0049] 일반적인 합성 방법

- [0050] 하기 반응식들은 화학식 I 화합물의 합성에 사용되는 방법들을 예시한다.
- [0051] 달리 나타내지 않는 한, 다양한 기호들의 의미는 화학식 I에서 나타낸 것들과 일치된다. 방법 A에 개시된 가수분해 과정을 또한 다른 방법들에 적용시킬 수 있다.

[0052] 방법 A

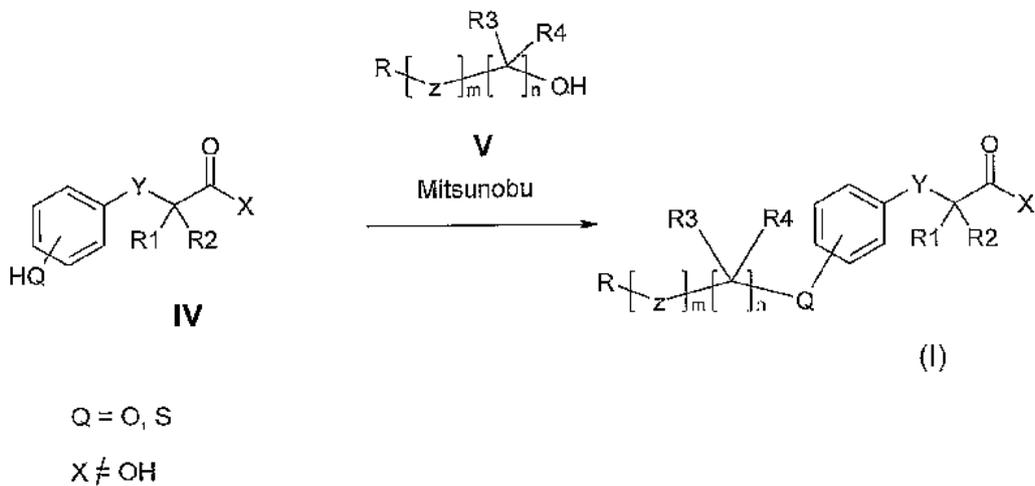


[0053]

[0054] (L = 이탈 그룹)

[0055] 화학식 I 화합물의 제조를, 화학식 II의 화합물과 염기, 바람직하게는 무기 염기 및 바람직하게는 수소화 나트륨을 반응시켜 상응하는 음이온을 형성시키고, 이어서 이를 이탈 그룹, 예를 들어 염소, 브롬, 요오드, 메실, 토실 및 디아조(디아조 그룹의 경우 2 가 로덤 아세테이트 이량체를 촉매로서 무기 염기 대신에 사용한다)를 함유하는 화학식 III의 화합물, 예를 들어 2-메틸-알파-브로모이소부티레이트와 극성 용매, 예를 들어 아세트니트릴, 톨루엔 또는 바람직하게는 디메틸포름아미드 중에서 18 내지 48 시간 범위의 기간 동안 10 내지 50 °C 범위의 온도, 바람직하게는 25 °C에서 반응시킴으로써 수행하였다. 상기와 같이 수득된 생성물을 예를 들어 NaOH 또는 예를 들어 HCl/아세트산의 혼합물을 사용하여 10 내지 100 °C 범위의 온도, 바람직하게는 25 °C에서, 1 시간 내지 72 시간 범위의 기간, 바람직하게는 3 시간 동안 염기 또는 산 가수분해시켜 상응하는 산 IA를 수득하였다.

[0056] 방법 B

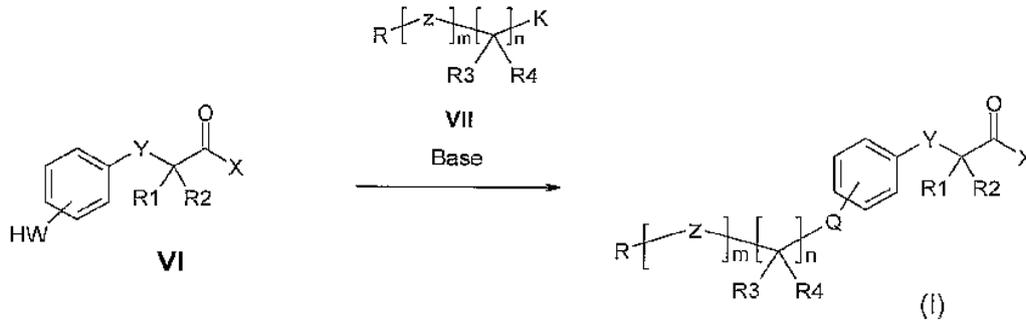


[0057]

[0058] 화학식 I 화합물의 제조를 화학식 IV의 화합물로부터 출발하여, 이를 문헌[Synthesis 1981, 1-28]에 개시된 바

와 같이 통상적인 미츠노부(Mitsunobu) 반응 조건 하에서 무수 및 비 양성자성 용매, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 에테르 또는 바람직하게는 테트라하이드로푸란을 사용하여 30 분 내지 72 시간 범위의 기간, 바람직하게는 48 시간 동안, 10 내지 40 °C 범위의 온도, 바람직하게는 25 °C에서 화학식 V의 알콜과 반응시켜 수행하였다.

[0059] 방법 C



W = O, NH, S

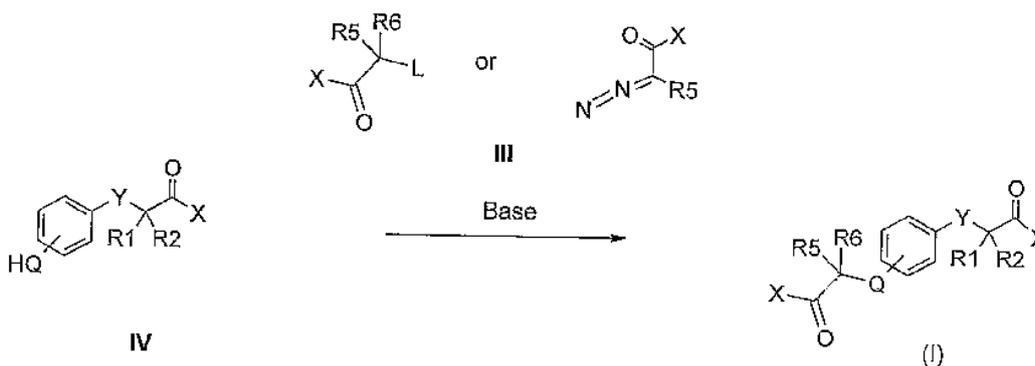
K = -NCS, -NCO, -OC(O)Cl, -COOH

Q ≠ N, O, S

[0060]

[0061] 상기 방법에 의해 제조된 화합물을 화학식 VI로부터 출발하여 이를 비 양성자성 용매, 예를 들어 톨루엔, 에테르, 벤젠, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 중에 용해시키고, 이어서 가능하게는 촉매량 또는 화학량론적 양의 무기 또는 유기 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재 하에서 관련된 이소시아네이트, 티오이소시아네이트 또는 클로로포르메이트 VII를 가하고, 상기 혼합물을 이탈시켜 6 내지 72 시간 범위의 기간, 바람직하게는 48 시간 동안 10 내지 40 °C 범위의 온도, 바람직하게는 25 °C에서 반응시켜 수득하였다. K가 COOH인 경우 촉합제, 예를 들어 디에틸포스포로-시아니데이트, EEDQ, DCC 또는 CDI 등을 기질에 대해 1 내지 3 당량, 바람직하게는 1 내지 1.5 당량의 비로 사용하거나, 또는 산 염화물의 형성을 통해 진행시켜 상기 축합 반응을 유기 용매, 예를 들어 DMF, CH<sub>3</sub>CN, CHCl<sub>3</sub>, THF 등 중에서 20 내지 80 °C 범위의 온도, 바람직하게는 25 °C에서, 18 시간 내지 3 일 범위의 반응 시간, 바람직하게는 24 시간 동안 수행한다.

[0062] 방법 D



Q = O, S

X different from OH

L = leaving group

[0063]

[0064] 화학식 I 화합물(m 및 n이 0이고, Y 및 Q가 O 및/또는 S이다)의 제조를 예를 들어 문헌[Tetrahedron, 1990, 46(3), 967-978]에 개시된 과정에 따라, 생성물 IV로부터 출발하여, 이를 이탈 그룹, 예를 들어 염소, 브롬, 요

오드, 메실, 토실 및 디아조(디아조 그룹의 경우 촉매로서 무기 염기 대신에 2 가 로뎀 아세테이트 이량체를 사용한다)를 함유하는 화학식 III의 화합물, 예를 들어 2-메틸-알파-브로모이소부티레이트와, 염기, 예를 들어 탄산 칼륨 및 상 전이용 촉매, 예를 들어 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB)의 존재 하에 비 양성자성 용매, 예를 들어 톨루엔 중에서 25 내지 선택된 용매의 환류 온도 범위의 온도에서 1 내지 5 일 범위의 기간, 바람직하게는 2 일 동안 반응시켜 수행하였다.

[0065] **실시예 1**

[0066] 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923)의 제조

[0067] 방법 A 단계 1

[0068] 무수 CH<sub>3</sub>CN 10 ml 중의 4-머캅토페놀(0.500 g, 4.0 밀리몰)에 80% NaH(0.144 g, 4.8 밀리몰)를 가하였다. 상기 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 메틸-α-브로모이소부티레이트(0.724 g, 4.0 밀리몰)를 5 분 후에 가하였다. 반응물을 실온에서 2 일간 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고; 이어서 수성 상을 산성화시키고 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모은 유기 상들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 용출제로서 CHCl<sub>3</sub>을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.760 g(수율: 84%)을 수득하였다; 융점(Mp) = 110-112 °C(분해); TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>, 전면 비율(Fr) = 0.11; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.30(d, 2H), 6.73(d, 2H), 5.57(brm, 1H), 3.70(s, 3H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(50:50 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 10.14 분; 원소분석(E.A.): C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S.

[0069] **실시예 2**

[0070] 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티르산(ST1981)의 제조

[0071] 방법 A 단계 2

[0072] 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923)(0.200 g, 0.88 밀리몰)에 아세트산 2.7 ml 및 37% 염산 2.7 ml을 가하고 상기와 같이 수득된 혼합물을 밤새 자기 교반 하에서 환류시켰다. 이어서 상기 용액을 물에 붓고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 이어서 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성물 0.161 g(수율: 87%)을 수득하였다; 융점(Mp) = 152-154 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9/1, Fr = 0.38; <sup>1</sup>H NMR(DMSO, 300 MHz) δ 7.23(d, 2H), 6.72(d, 2H), 3.30(brm, 2H), 1.30(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM(40:60 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 7.39 분; KF: 0.5% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S.

[0073] **실시예 3**

[0074] 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047)의 제조

[0075] 생성물을 방법 A(단계 1)에 개시된 과정에 따라, 0 °C에서 무수 CH<sub>3</sub>CN 40 ml 중의 3-머캅토페놀(2.000 g, 15.9 밀리몰), 80% NaH(0.572 g, 19.1 밀리몰)로부터 출발하여 제조하였다. 5 분 후에, 메틸-2-브로모이소부티레이트(2.88 g, 15.9 밀리몰)를 상기 현탁액에 가하였다. 상기와 같이 수득된 반응 혼합물을 실온에서 자기 교반 하에 밤새 방치시켰다. 이어서 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 잔사를 용출제로서 용출제로서 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH(98/2)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 2,900 g(수율: 81%)을 수득하였다; 융점(Mp) = 41.5-42.5 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2, Fr = 0.23; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.19(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.95(brt, 1H), 6.81(dd, 1H), 3.69(s, 3H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼

Inertisil ODS-3(5  $\mu$ m)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(50:50 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 13.82 분; KF: 0.3% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S.

[0076] **실시예 4**

[0077] 메틸 2-[4-[2-(4-클로로페닐)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST1929)의 제조

[0078] 방법 B

[0079] 무수 THF 20 ml 중의 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923, 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.800 g, 3.54 밀리몰) 및 4-클로로페닐 에틸 알콜(0.554 g, 3.54 밀리몰)에 온도를 30 °C 이하로 유지시키면서 DEAD(0.801 g, 4.6 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.205 g, 4.6 밀리몰)을 조금씩 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 자기 교반 하에 밤새 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트(9/1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 0.416 g(수율: 32%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 9/1, Fr = 0.32; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.40-7.19(m, 6H), 6.80(d, 2H), 4.15(t, 2H), 3.65(s, 3H), 3.08(t, 2H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5  $\mu$ m)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(70:30 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 31.40 분; KF: 0.4% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>3</sub>S.

[0080] **실시예 5**

[0081] 메틸 2-[4-[2-(1-인돌릴)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST1983)의 제조

[0082] 중간체 생성물 1-(2-하이드록시-에틸)인돌의 제조

[0083] 문헌[J. Med. Chem. 1998, 41/10, 1619-1639]에 보고된 중간체 생성물을 반응 지속 시간(30 분보다는 30 시간)을 제외하고 무수 DMSO 50 ml 중의 인돌(5.0 g, 42.7 밀리몰), KOH(3.6 g, 64.1 밀리몰) 및 브로모에탄올(6.4 g, 51.3 밀리몰)로부터 출발하여 T: 25-30 °C에서 상기 중에 개시된 과정에 따라 제조하여 유질 생성물 5 g(수율: 73%)을 수득하였다.

[0084] 메틸 2-[4-[2-(1-인돌릴)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST1983)의 제조

[0085] 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 무수 THF 15 ml 중에 소량씩 나누어 첨가된, 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923, 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조)(0.671 g, 2.97 밀리몰), 1-(2-하이드록시에틸)인돌(0.478 g, 2.97 밀리몰), DEAD(0.672 g, 3.86 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.011 g, 3.86 밀리몰)으로부터 출발하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트(8/2)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 여전히 불순한 생성물 총 0.500 g을 수득하고 이를 에틸 아세테이트에 용해시키고 1N NaOH 용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜 잔사 0.230 g을 수득하고 이를 용출제로서 CHCl<sub>3</sub>을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제시켰다. 유질 생성물 0.184 g(수율: 17%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 8/2, Fr = 0.29; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.62(d, 1H), 7.40-7.10(m, 6H), 6.78(d, 2H), 6.50(d, 1H), 4.50(m, 2H), 4.24(m, 2H), 3.61(s, 3H), 1.40(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(3.5  $\mu$ m)(4.6 x 75 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(60:40 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.90 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 10.70 분; KF: 1.7% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S.

[0086] **실시예 6**

[0087] 메틸 2-[4-[2-(2-나프틸)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST2011)의 제조

[0088] 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 무수 THF 30 ml 중에 소량씩 나누어 첨가된, 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923, 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조)(1.000 g, 4.42 밀리몰), 2-(2-나프틸)에탄올(0.760 g, 4.42 밀리몰), DEAD(1.000 g, 5.75 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.500 g, 5.75 밀리몰)으로부터 출발하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트(9/1)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 1.262 g(수율: 75%)을 수득하였다; 용점: 56-57 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 9/1, Fr = 0.23; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.85-7.70(m, 4H), 7.45-7.28(m, 5H), 6.83(d, 2H), 4.27(t, 2H), 3.65(s, 3H), 3.26(t, 2H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(80:20 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 23.51 분; KF: 0.16% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S.

[0089] **실시예 7**

[0090] 2-[4-[2-(2-나프틸)에톡시]페닐티오]이소부티르산(ST2036)의 제조

[0091] 메탄올 30 ml 중의 ST2011(실시예 6에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.489 g, 1.29 밀리몰) 용액에 1N NaOH 12.9 ml을 가하였다. 이렇게 수득된 용액을 밤새 환류시켰다. 이어서 상기 용액을 냉각시키고, 물로 희석하고 산성화시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 이어서 진공 하에서 증발시키고 잔사를 용출제로서 클로로포름을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 0.360 g(수율: 76.2 %)을 수득하였다; 용점: 103-104 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2, Fr = 0.13; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.80(m, 3H), 7.70(s, 1H), 7.50-7.38(m, 5H), 6.83(d, 2H), 4.26(t, 2H), 3.35(t, 2H), 1.48(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(75/25 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 13.07 분; KF: 1% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S.

[0092] **실시예 8**

[0093] 메틸 2-[4-[[[(4-메톡시벤질)카바모일]옥시]페닐티오]이소부티레이트(ST2031)의 제조

[0094] 방법 C

[0095] 무수 THF 10 ml 중의 ST1923(0.482 g, 2.13 밀리몰)(실시예 1에 개시된 바와 같이 제조됨)에 p-메톡시벤질이소시아네이트(0.417 g, 2.56 밀리몰) 및 0.010 g의 트리에틸아민을 가하였다. 상기 용액을 실온에서 48 시간 동안 자기 교반하에서 방치시켰다. 이 기간 후에 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.410 g(수율: 50%)을 수득하였다; 용점: 64-65 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>, Fr = 0.14; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.44(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.10(d, 2H), 6.90(d, 2H), 5.29(brm, 1H), 4.39(d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.65(s, 3H), 1.48(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(70:30 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 11.22 분; 원소분석(E.A.): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S.

[0096] **실시예 9**

[0097] 메틸 2-[3-[[[(4-메톡시벤질)카바모일]옥시]페닐티오]이소부티레이트(ST2139)의 제조

[0098] 생성물을 방법 C에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 7 ml 중의 ST2047(실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.240 g, 1.06 밀리몰), p-메톡시벤질이소시아네이트(0.207 g, 1.27 밀리몰) 및 0.010 g의 트리에틸아민으로부터 출발하여 제조하고, 생성 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서 p-메톡시벤질이소시아네이트 0.086 g(0.53 밀리몰)을 가하고 혼합물을 자기 교반 하에 실온에서 추가로 6 시간 동안 방치시켰다. 이

어서 용매를 증발 건조시키고 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트(7/3)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.320 g을 수득하고 이를 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 세척함으로써 추가로 정제하였다. 유질 생성물 0.200 g(수율: 48%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 7/3, Fr = 0.37; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.35-7.18(m, 6H), 6.90(d, 2H), 5.25(brm, 1H), 4.40(d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.62(s, 3H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(50:50 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 47.02 분; 원소분석(E.A.): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S.

[0099] **실시예 10**

[0100] 메틸 2-[4-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소에톡시)페닐티오]이소부티레이트(ST1982)의 제조

[0101] 방법 D

[0102] 무수 톨루엔 15 ml 중의 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923, 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.250 g, 1.11 밀리몰)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.306 g, 2.22 밀리몰) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB)(0.0193 g, 0.06 밀리몰)를 가하고; 혼합물을 100 °C에서 가열하고 5 분 후에 메틸-2-브로모이소부티레이트(0.803 g, 4.44 밀리몰)를 가하였다. 이어서 반응 혼합물을 2 일간 환류시켰다(오일 욕 온도 130 °C). 이어서 상기 혼합물을 여과하고 고체를 톨루엔으로 세척하였다. 모든 유기 상들을 건조시키고 유질 잔사를 에틸 아세테이트로 용해시키고 1N NaOH로 세척하였다. 유기 용매의 증발 후에 수득된 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 9/1을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 0.145 g(수율: 40%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 9/1, Fr = 0.17; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.31(d, 2H), 6.74(d, 2H), 3.75(s, 3H), 3.65(s, 3H), 1.60(s, 6H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(3.5 μm)(4.6 x 75 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(50:50 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 13.00 분; 원소분석(E.A.): C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S.

[0103] **실시예 11**

[0104] 메틸 2-[3-[2-(3-하이드록시페녹시)에톡시]페녹시]이소부티레이트(ST1877) 및 메틸 2-[3-[2-[3-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소에톡시)페녹시]에톡시]페녹시]이소부티레이트(ST1878)의 제조

[0105] 생성물을 방법 D에 개시된 과정에 따라, 톨루엔 100 ml 중의 3,3-에틸렌디옥사이드페놀(2.000 g, 8.1 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.500 g, 32.4 밀리몰), TBAB(0.131 g, 0.4 밀리몰) 및 메틸-2-브로모이소부티레이트(11.611 g, 64 밀리몰)로부터 출발하여 제조하였다. 반응 혼합물을 3 일간 130 °C에서 가열하고, 이어서 냉각시키고 여과하였다. 수득된 고체를 톨루엔으로 세척하고, 모든 유기 상들을 진공 하에서 증발 건조시키고 유질 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 8/2를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 2 개의 생성물, 즉 모노 유도체 ST1877(0.700 g)(수율: 25%) 및 비스유도체 ST1878(1.100 g)(수율: 30.4 %)을 수득하였다.

[0106] **ST1877에 대한 분석 데이터**

[0107] 융점: 77-79 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.13(t, 2H), 6.62-6.40(m, 6H), 4.25(s, 4H), 3.78(s, 3H), 1.60(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(60:40 v/v), pH = 3.2, 유속 = 1.0 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 8.76 분; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>.

[0108] **ST1878에 대한 분석 데이터**

[0109] 융점: 60-62 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz) δ 7.13(t, 2H), 6.60(d, 2H), 6.41(m, 4H), 4.26(s, 4H), 3.78(s, 6H), 1.60(s, 12H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(60:40 v/v), pH = 3.2, 유속 = 1.0 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 23.92 분; 원소분석(E.A.): C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>.

[0110] **실시예 12**

[0111] 디메틸 2-[4-[1-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-에틸]페녹시]말로네이트(ST2020)의 제조

[0112] 생성물을 하기 과정에 따라, 방법 A 단계 1에 개시된 바와 같이 제조하였다: 무수 톨루엔 100 ml 중의 2 가 로뎀 아세테이트 이량체(0.220 g, 0.5 밀리몰) 및 비스페놀 A(2,2-비스-(4-하이드록시페닐)-프로판)(3.400 g, 15 밀리몰)의 현탁액에 질소 흐름 하에서 온도를 15 내지 20 °C가 유지되도록 주의하면서 무수 톨루엔 50 ml 중의 디아조말로네이트(2.846 g, 18 밀리몰)(문헌[Org. Synth.: 1973, V, 179]에 개시된 바와 같이 제조됨) 용액을 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 질소 하에서 24 시간 동안 120 내지 130 °C에서 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 톨루엔을 진공 하에서 증발시켰다. 수득된 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 8/2를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 1.700 g(수율: 32%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 7/3, Fr = 0.23; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.16(m, 4H), 6.90(d, 2H), 6.87(d, 2H), 5.12(s, 1H), 3.90(s, 6H), 1.62(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(70:30 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 7.00 분; KF: 0.6% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>.

[0113] **실시예 13**

[0114] 디메틸 2-[4-(1-(4-[2-메톡시-1-(메톡시-카보닐)-2-옥소에톡시]페닐)-1-메틸에틸)페녹시]말로네이트(ST2048)의 제조

[0115] 생성물을 이미 실시예 12에 개시된 과정에 따라, 방법 A 단계 1에 개시된 바와 같이 무수 톨루엔 36 ml 중의 2 가 로뎀 아세테이트 이량체(0.0885 g, 0.2 밀리몰) 및 ST2020(1.230 g, 3.4 밀리몰)(실시예 12에 개시된 바와 같이 제조됨)로부터 출발하여, 온도를 15 내지 20 °C가 유지되도록 주의하면서 무수 톨루엔 18 ml 중의 디아조말로네이트(1.882 g, 11.9 밀리몰)를 적가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 120 내지 130 °C에서 질소 하에 24 시간 동안 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 톨루엔을 진공 하에서 증발시켰다. 수득된 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 8/2를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 0.430 g(수율: 26%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 6/4, Fr = 0.46; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.20(d, 4H), 6.90(d, 4H), 5.22(s, 2H), 3.90(s, 12H), 1.61(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(70:30 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 9.68 분; KF: 0.7% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>.

[0116] **실시예 14**

[0117] 메틸 2-[3-[2-(2-나프틸)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST2167)의 제조

[0118] 생성물을 방법 B에 개시된 과정(DEAD를 DIAD로 대체시킴을 제외하고)에 따라, 무수 THF 20 ml 중의 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047)(1.110 g, 4.9 밀리몰), 2-(2-나프틸)에탄올(0.842 g, 4.9 밀리몰), DIAD(1.290 g, 6.37 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.670 g, 6.37 밀리몰)으로부터 출발하여 제조하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 자기 교반하에 방치시켰다. 이어서 용매를 진공 하에서 제거하고 잔사를 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 7/3을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기 상을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 세척하여 추가로 정제시켰다. 이어서 유기 상을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 생성물 1.14 g(수율: 61.2%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/에틸 아세테이트 9/1, Fr = 0.20; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.80(m, 3H), 7.75(s, 1H), 7.45(m, 3H), 7.25(t, 1H), 7.05(m, 2H), 6.90(d, 1H), 4.25(t, 2H), 3.65(s, 3H), 3.30(t, 2H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(80:20 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.9 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 18.91 분; KF: 1.0% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>

O<sub>3</sub>S.

[0119] 실시예 15

[0120] 메틸 2-[3-[[[4-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일]옥시]페닐티오]이소부티레이트(ST2208)의 제조

[0121] 생성물을 방법 C에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 10 ml 중의 ST2047(0.800 g, 3.54 밀리몰)(실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨), 4-트리플루오로메틸이소시아네이트(0.749 g, 4.25 밀리몰) 및 0.010 g의 트리에틸아민으로부터 출발하여 제조하였으며; 반응 시간은 실온에서, 48 시간 대신에 18 시간이었다. 이어서 용매를 증발 건고시키고 잔사를 용출제로서 CHCl<sub>3</sub> 및 CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98/2를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

생성물 0.881 g(수율: 60%)을 수득하였다; 융점: 66-67 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>, Fr = 0.38; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.60(m, 4H), 7.38(m, 3H), 7.15(m, 1H), 7.06(brs, 1H), 3.70(s, 3H), 1.55(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM(60:40 v/v), pH = 3.0(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85%), 유속 = 1 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 25.46 분; KF: 2.5% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S.

[0122] 실시예 16

[0123] 메틸 2-[4-[[[4-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일]옥시]페닐티오]이소부티레이트(ST2209)의 제조

[0124] 표제 생성물을 방법 C에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 7 ml 중의 ST1923(0.300 g, 1.33 밀리몰)(실시예 1에 개시된 바와 같이 제조됨), 4-트리플루오로메틸이소시아네이트(0.298 g, 1.6 밀리몰) 및 0.010 g의 트리에틸아민으로부터 출발하여 제조하였으며; 반응 시간은 실온에서, 48 시간 대신에 18 시간이었다. 이어서 용매를 증발 건고시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 7/3을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.340 g(수율: 62%)을 수득하였다; 융점: 110-111 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>, Fr = 0.34; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.55(m, 4H), 7.48(d, 2H), 7.15(d, 2H), 7.10(brs, 1H), 3.70(s, 3H), 1.55(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM(60:40 v/v), pH = 3.0(H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85%), 유속 = 1 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 25.60 분; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S.

[0125] 실시예 17

[0126] 메틸 2-[3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST2195)의 제조

[0127] 표제 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 15 ml 중의 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047, 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(1.00 g, 4.42 밀리몰) 및 4-클로로벤에틸 알콜(0.692 g, 4.42 밀리몰)로부터 출발하여, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 여기에 DIAD(1.16 g, 5.75 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.500 g, 5.75 밀리몰)을 조금씩 나누어 가하여 제조하였다. 반응물을 밤새 실온에서 자기 교반하에 방치시켰다. 이 기간 후에 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9/1을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 1.146 g(수율: 71%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 9/1, Fr = 0.28; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.25(m, 6H), 7.00(m, 1H), 6.90(d, 1H), 4.15(t, 2H), 3.65(s, 3H), 3.08(t, 2H), 1.55(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(80:20 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 19.34 분; KF: 1.7% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>3</sub>S.

[0128] 실시예 18

[0129] 메틸 2-[3-[2-(1-인돌릴)에톡시]페닐티오]이소부티레이트(ST2394)의 제조

[0130] 표제 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 20 ml 중의 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047, 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(1.00 g, 4.42 밀리몰) 및 1-(2-하이드록시에틸)인돌(실시예 5에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.711 g, 4.42 밀리몰)로부터 출발하여, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 여기에 DIAD(1.16 g, 5.75 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.500 g, 5.75 밀리몰)을 조금씩 나누어 가하여 제조하였다. 반응물을 밤새 실온에서 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발 건조시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 8/2를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 0.581 g(수율: 35%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 9/1, Fr = 0.22; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.62(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.30-6.80(m, 7H), 6.52(d, 1H), 4.55(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.61(s, 3H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼 Supelco-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 150 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(70:30 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.09 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 6.36 분; 원소분석(E.A.): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.

[0131] 실시예 19

[0132] 메틸 2-[3-[(1-메틸-1-메톡시-카보닐)에틸옥시]페닐티오]이소부티레이트(ST2418)의 제조

[0133] 표제 생성물을 방법 D에 개시된 과정에 따라, 톨루엔 100 ml 중의 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047, 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.870 g, 3.85 밀리몰), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.06 g, 7.7 밀리몰), TBAB(0.062 g, 0.19 밀리몰) 및 메틸-2-브로모이소부티레이트(2.8 g, 15.4 밀리몰)로부터 출발하여 제조하였다. 반응 혼합물을 130 °C에서 3일간 가열하고, 이어서 냉각시키고 여과하였다. 수득된 고체를 톨루엔으로 세척하고, 모은 유기 층들을 진공 하에서 증발 건조시키고 유질 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9/1을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 1.0 g(수율: 79%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 9/1, Fr = 0.20; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.20(m, 1H), 7.05(d, 1H), 6.95(s, 1H), 6.90(d, 1H), 3.80(s, 3H), 3.65(s, 3H), 1.60(s, 6H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 150 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(60:40 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.75 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 9.53 분; 원소분석(E.A.): C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S.

[0134] 실시예 20

[0135] 2-[4-[2-(4-클로로페닐)에톡시]페닐티오]-2-메틸프로파노산(ST2505)의 제조

[0136] 표제 생성물을 일반적인 방법 A, 단계 2에 개시된 과정에 따라, 메탄올 36 ml 중의 ST1929(실시예 4에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.572 g, 1.57 밀리몰) 용액으로부터 출발하여 여기에 1N NaOH 15.7 ml을 가하여 제조하였다. 상기와 같이 수득된 용액을 밤새 환류시켰다. 이어서 상기 용액을 냉각시키고, 물로 희석하고, 산성화시키고 수성 상을 AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 7/3을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.448 g(수율: 81%)을 수득하였다; 융점: 87-88 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 6/4, Fr = 0.30; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.45(d, 2H), 7.15(m, 4H), 6.85(d, 2H), 4.15(t, 2H), 3.05(t, 2H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/암모늄 아세테이트 10 mM(45/55 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.70 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 4.73 분; 원소분석(E.A.): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>S.

[0137] 실시예 21

[0138] 메틸 2-[3-[5-(4-니트로페닐)푸르푸릴옥시]페닐티오]이소부티레이트(ST2501)의 제조

[0139] 표제 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 23 ml 중의 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047, 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(1.02 g, 4.5 밀리몰) 및 5-(니트로페닐)푸르푸릴 알콜(0.986

g, 4.5 밀리몰)로부터 출발하여, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 여기에 DIAD(1.18 g, 5.85 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.53 g, 5.85 밀리몰)을 조금씩 나누어 가하여 제조하였다. 반응물을 밤새 실온에서 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9.4/0.6을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.300 g(수율: 16%)을 수득하였다; 융점: 81-82 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 7/3, Fr = 0.45; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.25(d, 2H), 7.80(d, 2H), 7.30(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.01(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.60(d, 1H), 5.10(s, 2H), 3.70(s, 3H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(85/15 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.85 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 6.24 분; 원소분석(E.A.): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S.

[0140] **실시예 22**

[0141] 2-[3-[2-(4-클로로페닐)에톡시]페닐티오]-2-메틸프로파노산(ST2518)의 제조

[0142] 표제 생성물을 일반적인 방법 A, 단계 2에 개시된 과정에 따라, 메탄올 9 ml 중의 ST2195(실시예 17에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.150 g, 0.41 밀리몰) 용액으로부터 출발하여 여기에 1N NaOH 4 ml을 가하여 제조하였다. 상기와 같이 수득된 용액을 실온에서 48 시간 동안 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 상기 용액을 물로 희석하고, 산성화시키고 수성 상을 AcOEt로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 생성물 0.128 g(수율: 88%)을 수득하였다; 융점: 105-106 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9.4/0.6, Fr = 0.42; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.45(m, 5H), 7.10(m, 2H), 6.80(dd, 1H), 4.15(t, 2H), 3.05(t, 2H), 1.50(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/암모늄 아세테이트 10 mM(35/65 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.80 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 4.66 분; 원소분석(E.A.): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub>S.

[0143] **실시예 23**

[0144] 메틸 2-[4-(2-(2,4-디클로로페닐)에톡시)페닐티오]이소부티레이트(ST2531)의 제조

[0145] 표제 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 3 ml 중의 메틸 2-(4-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923, 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.280 g, 1.24 밀리몰) 및 DIAD(0.325 g, 1.61 밀리몰)로부터 출발하여 제조하고 이를 0 °C에서 무수 THF 4 ml 중의 2,4-디클로로페닐알콜(0.260 g, 1.36 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(0.422 g, 1.61 밀리몰) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9.6/0.4를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.346 g(수율: 70%)을 수득하였다; 융점: 73-74 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 9/1, Fr = 0.26; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.35(m, 3H), 7.22(m, 2H), 6.83(d, 2H), 4.18(t, 2H), 3.65(s, 3H), 3.20(t, 2H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(85/15 v/v), pH = 그대로, 유속 = 1 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 12.58 분; KF: 0.4% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

[0146] **실시예 24**

[0147] 메틸 2-[3-(2-(2,4-디클로로페닐)에톡시)페닐티오]이소부티레이트(ST2534)의 제조

[0148] 표제 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 3 ml에 용해된 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047, 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.280 g, 1.24 밀리몰) 및 DIAD(0.325 g, 1.61 밀리몰)로부터 출발하여 제조하고 이를 0 °C에서 무수 THF 4 ml 중의 2,4-디클로로페닐알콜(0.260 g, 1.36 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(0.422 g, 1.61 밀리몰) 용액에 적가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9.6/0.4를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 유질 생성물 0.327 g(수율: 66%)을 수득하였다; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt

9/1, Fr = 0.34; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.40(d, 1H), 7.20(m, 3H), 7.00(m, 2H), 6.90(dd, 1H), 4.15(t, 2H), 3.65(s, 3H), 3.20(t, 2H), 1.45(s, 6H); HPLC: 컬럼 Inertisil ODS-3(5 μm)(4.6 x 250 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(90/10 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.8 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 12.40 분; KF: 0.2% H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>C1<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.

[0149] **실시예 25**

[0150] 메틸 2-[3-(2-(카르바졸-9-일)에톡시)페닐티오]이소부티레이트(ST2365)의 제조

[0151] 표제 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 조금씩 나누어 첨가된, 무수 THF 14 ml 중의 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST2047, 실시예 3에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.609 g, 2.7 밀리몰), 9H-카르바졸-9-에탄올(0.570 g, 2.7 밀리몰), DIAD(0.708 g, 3.5 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(0.917 g, 3.5 밀리몰)으로부터 출발하여, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발 건조시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9/1을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.510 g(수율: 45%)을 수득하였다; 융점: 101-103 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 8/2, Fr = 0.38; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.05(d, 2H), 7.50(m, 4H), 7.15(m, 2H), 7.08(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.90(s, 1H), 6.80(m, 1H), 4.75(t, 2H), 4.35(t, 2H), 3.60(s, 3H), 1.40(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 150 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(65/35 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.80 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 11.45 분; H<sub>2</sub>O; 원소분석(E.A.): C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S.

[0152] **실시예 26**

[0153] 메틸 2-[4-(2-(카르바졸-9-일)에톡시)페닐티오]이소부티레이트(ST2387)의 제조

[0154] 생성물을 방법 B에 개시된 과정에 따라, 무수 THF 14 ml 중의 메틸 2-(3-하이드록시페닐티오)이소부티레이트(ST1923, 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조됨)(0.609 g, 2.7 밀리몰), 9H-카르바졸-9-에탄올(0.570 g, 2.7 밀리몰), DIAD(0.708 g, 3.5 밀리몰)로부터 출발하여, 온도를 30 °C 이하에서 유지시키면서 여기에 트리페닐포스핀(0.917 g, 3.5 밀리몰)을 조금씩 나누어 가하여 제조하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 자기 교반 하에 방치시켰다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 헥산/AcOEt 9/1을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 생성물 0.702 g(수율: 62%)을 수득하였다; 융점: 72-74 °C; TLC: 실리카겔, 용출제 헥산/AcOEt 8/2, Fr = 0.30; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.05(d, 2H), 7.50(m, 4H), 7.15(m, 2H), 6.75(d, 2H), 4.75(t, 2H), 4.35(t, 2H), 3.60(s, 3H), 1.40(s, 6H); HPLC: 컬럼 Symmetry-C<sub>18</sub>(5 μm)(4.6 x 150 mm), 실온, 이동상 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(70/30 v/v), pH = 그대로, 유속 = 0.80 ml/분, 205 nm UV 검출기, 체류 시간 = 11.60 분; 원소분석(E.A.): C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S.

[0155] **실시예 27**

[0156] 대동맥의 수축

[0157] 사용된 동물은 중량 100 내지 120 g의 수컷 위스타(Wistar) 래트였으며, 이들을 21 ± 1 °C의 온도 및 50 ± 15% 습도에서, 12/12 시간의 명/암 주기 및 시간 당 15 내지 20 회의 공기 변화로 우리 당(우리 크기: 425 mm x 266 mm x 180 mm, 톱밥 깔짚이 있음) 5 마리씩 수용하였다. 상기 동물들에게 LP ALTROMIN 사료(REIPER)와 물을 마음껏 공급하였다.

[0158] 심장 비대의 유도

[0159] 횡경막과 신장 가지 사이의 복부 대동맥에 놓인 클립(Ø 0.8 mm)으로 상기 복부 대동맥을 수축시킴으로써, 넵부탈(펜토바르비탈 나트륨)에 의해 마취시킨 래트에서 좌심실 비대를 유도하였으며; 이어서 상기 동물들 중 하나의 그룹을 대조군으로 사용하여 동일한 기술을 수행하였으나 상기 클립을 이식하지 않았고 따라서 대동맥 수축

을 겪지 않았다(블랭크).

[0160] 따라서 상기 동물들을 하기 그룹들로 무작위화하였다:

[0161] 블랭크: 대동맥 수축 없이 시술됨(8 마리 동물)

[0162] 대조군: 대동맥을 수축시켜 시술됨(8 마리 동물)

[0163] CLO: 대동맥을 수축시켜 시술하고 상기 시술 일로부터 12 주 동안 본 발명에 따른 화합물로 처리함(11 마리 동물).

[0164] 심장 기능에 대한 평가

[0165] 상기 처리의 끝에서, 경동맥을 통해 좌심실에 삽입되고 압력 변환기(Statham p23XL) 및 증폭기(Biomedical Mangoni bm 61)에 연결된 폴리에틸렌 카테터를 사용하여, 냄부탈(펜토바르비탈 나트륨)로 마취시킨 동물들에서 심장 기능을 평가하였다.

[0166] 기록된 변수들은 하기와 같다: 심박수, 심장수축 및 확장말기 좌심실 내압, 및 심실 내압의 양 및 음의 도함수 (특정 데이터 획득 시스템(IDAS)을 사용하여 퍼스널 컴퓨터 상에 기록). 상기 기록을 30 분간 수행하였다.

[0167] 거시적인 평가

[0168] 실험의 끝에서, 동물들을 치사량의 냄부탈을 사용하여 죽이고, 대동맥 클립의 정확한 적용을 확인하기 위해서 복강을 열어 내장을 몸밖으로 내고; 심장, 폐 및 간을 제거하고, 가능한 이상들을 거시적으로 검사한 후에 철저히 건조시키고 칭량하였다.

[0169] 상기 시험에 의해 얻은 예비 결과들은 본 발명에 따른 화합물이 잘 허용되며 대조군에 비해 처리된 그룹에서 압력 값을 정상화함을 보였다.

## [0170] 실시예 28

[0171] PPAR $\alpha$  리간드의 작용 활성을 평가하기 위한 진행 세포의 일시적인 형질감염

[0172] 진행 세포의 상호활성화 분석으로 전사 인자와 프로모터 내의 그의 반응 요소간의 상호작용을 촉진시킬 수 있는 가설 리간드의 능력을 정량적으로 평가할 수 있다.

[0173] 페록시솜 증식인자-활성화된 수용체 동형체 알파(PPAR $\alpha$ )는 9-시스 레티노산 수용체(RXR)와의 이중 이량체화를 통해 표적 유전자 전사를 조절한다. 형성된 이량체는 오직 상기 2 개의 수용체들 중 하나 이상의 리간드의 존재에 의해 활성화되는 경우에만 상기 표적 유전자 프로모터에 위치한, 페록시솜 증식인자 반응 요소(PPRE)에 결합할 수 있다.

[0174] 따라서 상호 활성화 분석은 소정의 세포 주에서 하기가 동시에 존재할 것을 요한다:

[0175] a) 충분한 PPAR $\alpha$ ;

[0176] b) 충분한 9 시스-레티노산 수용체(RXR);

[0177] c) 이중 바이러스 프로모터의 상부에 위치한, PPRE에 의해 조절되는 정보제공 유전자를 함유하는 키메릭 플라스미드. 본 발명의 경우 상기 정보제공 유전자는 클로람페니콜-아세틸 트랜스퍼라제(CAT)이다.

[0178] PPAR $\alpha$  및 RXR의 내생 수준이 불충분할 때마다, 이들을 상기 관심 수용체들의 유전자를 함유하는 발현 벡터의 형질감염을 통해 외부 공급원으로부터 보충할 수 있다.

[0179] 플라스미드 pCH110은  $\beta$ -갈락토시다제에 대한 유전자를 함유하며, 이를 정보제공 유전자 CAT와 함께 동시 형질감염시켜, 형질감염 효율에 대한 내부 조절 및 결과에 대한 표준화를 제공한다.

[0180] 실험 과정

[0181] 원숭이 신장 섬유모세포(COS-7)의 세포 주를 사용하였다. 상기 세포를 정보제공 유전자(상기 c 항 참조) 및 PPAR $\alpha$  유전자(cDNA)의 암호화 서열을 함유하는 발현 플라스미드로 형질감염시켰다. 상기 세포를 증가하는 농도의 연구 화합물에 노출시키고 CAT 활성을 평가하였다. 처리되지 않은 세포를 대조군으로 사용하였다. CAT 수준의 증가는 PPRE에 대한 그의 결합(화합물의 작용 활성)에 의한, PPAR $\alpha$ -의존성 유전자 전사의 활성화를 가

리킨다.

- [0182] 세포 배양
- [0183] 원숭이 신장 섬유모세포(COS-7)를 37 °C에서 5% v/v 이산화 탄소 분위기 하에 생육 배지로서 3.7 g/l의 중탄산 나트륨, 4 mM의 L-글루타민, 4.5 g/l의 글루코스, 1 mM의 피루브산 나트륨 및 10% v/v의 소 태아 혈청으로 변경시킨 DMEM(둘베코의 변경된 이글 배지)을 사용하여 스트렙토마이신 100 µg/ml 및 페니실린 100 U/ml(최종)의 존재 하에서 통상적인 세포 배양 기법에 따라 배양하였다.
- [0184] COS-7 세포의 일시적인 형질감염
- [0185] COS-7 세포를 인산 칼슘과 핵산의 동반 침전 기법에 의해 일시적으로 동시 형질감염시켰다.
- [0186] 상기 세포를 형질감염에 앞서 직경 25 mm 크기의 6 웰을 갖는 플레이트 상에서 24 시간 동안  $3 \times 10^5$  세포/웰의 밀도로 도말하였다. 배양 배지를 형질감염 2 시간 전에 바꾸고 이어서 각 웰에 하기와 같이 제조된 형질감염 혼합물 280 µl를 적가하였다:
- [0187] 1) PPAR α의 cDNA를 함유하는 발현 플라스미드(2.5 µg)
- [0188] 2) 정보제공 유전자 CAT를 함유하는 플라스미드(5 µg)
- [0189] 3) pCH110(1 µg);
- [0190] + 17.5 µl의 2M 염화 칼슘.
- [0191] 물을 최종 부피 140 µl로 가하였다. 상기 플라스미드와 염의 혼합물에 동 부피의 HBS 용액(2x, pH 7.1)(염화 나트륨 16 g, 염화 칼륨 0.74 g, 염기성 인산 나트륨 데하이드레이트 0.27 g, 텍스트로즈 2 g, HEPES 10 g/l)을 가하였다.
- [0192] 상기 세포를 37 °C에서 5% v/v 이산화 탄소 분위기 하에 6 시간 동안 배양시켰다.
- [0193] 본 발명에 따른 화합물 및 비교 화합물, 클로피브레이트 및 4-클로로-6-(2,3-크실리디노)-2-피리미딜티오아세트산(WY-14,643)에 의한 처리를 2 ml의 새로운 배지에서 24 시간 동안 수행하였다. 처리되지 않은 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 정보제공 유전자 CAT의 전사에 영향을 미치는 다양한 처리 능력들을 처리 및 비 처리된 세포로부터의 단백질 추출물 상에서 방사 분석에 의해 평가하였다.
- [0194] 세포 단백질 추출물의 제조 및 CAT 활성의 분석
- [0195] 상기 처리 후에, 상기 세포를 인산염 완충액(5 ml)으로 2 회 세척하고 TEN 완충액(트리스[하이드록시메틸]아미노메탄 10 mM pH 8, 에틸렌디아민 테트라아세트산 1 mM, pH 8, 염화 나트륨 0.1 M)으로부터 기계적으로 제거하였다. 4 °C에서 2 분간 에펜도르프 5417 원심분리기(로터 F453011)에서 1000 회전/분(rpm)으로 원심분리시킨 후에, 상기 세포들을 완충액(트리스[하이드록시메틸]-아미노메탄-염산 0.25 M, pH 8) 0.15 ml에 재 현탁시키고 동결과 해동을 반복하여(3 회 5 분 주기) 용해시켰다.
- [0196] 불용성 세포 물질을 4 °C에서 15 분간 최고 속도로 원심분리시켜 제거하고 상등액을 회수하여 CAT 활성 분석에 사용하였다.
- [0197] CAT 활성을 측정하기 위한 분석은 하기로 이루어진다:
- [0198] 1) 50 µl의 단백질 세포 추출물(65 °C에서 10 분간 가열됨)
- [0199] 2) 10 µl의 n-부틸-조 효소 A(3.5 mg/ml)
- [0200] 3) 5 µl의 [<sup>14</sup>C] 클로람페니콜(0.25 µCi);
- [0201] 최종 부피를 물로 100 µl로 만들었다.
- [0202] 37 °C에서 약 2 시간 배양 후에, 반응을 2 부피의 크실렌/2,6,10,14 테트라메틸-펜타데칸(1:2 v/v 혼합물)으로 차단시켰다. 상기 용매로 추출 후에, 150 µl의 상부 상을 5 ml의 설팅 액체에 가하고 효소 반응의 결과로서 형성된 [<sup>14</sup>C]부틸-클로람페니콜의 함량을 측정하기 위해서 베타-계수기(설팅기)로 분석하였다.
- [0203] β-갈락토시다제 활성을 측정하기 위한 시험

- [0204] 형질감염 효율에 관한 CAT 활성의 표준화에 대한 내부 대조군으로서, 플라스미드 pCH110 중에 존재하는 상응하는 유전자에 의해 암호화되는  $\beta$ -갈락토시다제 활성을 사용하였다.
- [0205] 기질 ONPG(O-니트로페닐- $\beta$ -D-갈락토피라노사이드) 2 mg/ml에 대한 20  $\mu$ l의 단백질 추출물(상기 참조)의 활성을 "Z 완충액"(인산염 완충액 중의 염화 칼륨 10 mM, 염화 마그네슘 1 mM, 및  $\beta$ -머캅토에탄올 50 mM)의 존재 하에서 평가하였다. 37 °C에서 15 내지 120 분의 배양 후에(전형적인 황색의 출현 속도에 따라 다름), 반응을 1M 탄산 나트륨 200  $\mu$ l로 차단하였다. 샘플들을 실온에서 10 분간 배양하고 이어서 분광광도계로 분석하여 420 nm의 파장에서의 흡광도( $A_{420}$ )를 측정하였다.
- [0206] 하기 식을  $\beta$ -갈락토시다제 활성에 관한 CAT 분석 결과의 표준화에 사용하였다:
- [0207]  $(\text{CAT 샘플 카운트/분} - \text{블랭크 샘플 카운트/분}) / \beta\text{-갈락토시다제}(\beta\text{-gal}) \text{ 활성 단위}^* \times (\text{CAT 샘플 부피}(50 \mu\text{l}) / \beta\text{-gal 샘플 부피}(20 \mu\text{l}))$
- [0208] (상기에서,
- [0209]  $^* \beta\text{-갈락토시다제 활성 단위} = A_{420} \times \text{희석 인자/배양 시간(분)}$ 이다)

[0210] **실시예 29**

[0211] PPAR $\alpha$  리간드의 작용 활성을 평가하기 위한 진핵 세포의 일시적인 형질감염(방법 II)

- [0212] 주로 수용체가 DNA 상에 위치하는 방식이 상이하고 리간드 결합 사건이 전사 활성화로 어떻게 번역되는가에 따라 다른, 또 다른 상호 활성화 시스템을 사용하였다.
- [0213] 상기 모델에서 진핵 세포를 효모 Gal4 전사 인자의 결합 도메인(DBD)과 PPAR $\alpha$ 의 리간드 결합 도메인(LBD)간의 융합 단백질(Gal4DBD/PPAR $\alpha$ LBD)을 암호화하는 발현 벡터로 일시적으로 형질감염시켰다. 정보제공 유전자 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(CAT)에 결합된 강한 바이러스 프로모터 상부의 Gal4(UAS라 칭함, 상부 활성화 서열)에 대한 높은 친화성 결합 부위 사본 5 개를 함유하는 정보제공 벡터를 동시 형질감염시켰다. 상기 모델은 일부 이점을 제공하였으며, 이중 가장 중요한 것은 내생 수용체들에 의한 간섭의 부재였다.
- [0214] 발현 및 정보제공 벡터 이외에, 세포를 형질감염 효율 차이를 보정하기 위해  $\beta$ -갈락토시다제 효소를 암호화하는 조절 벡터 pCH110으로 형질 감염시켰다.

[0215] 실험 과정

- [0216] 원숭이 신장 섬유모세포 세포 주(COS-7)를 사용하였다. 세포를 유전자-정보제공 인자, 융합 단백질 Gal4DBD/PPAR $\alpha$ LBD를 암호화하는 발현 플라스미드, 및 조절 벡터 pCH110을 수반하는 플라스미드로 동시 형질감염시켰다. 이어서 세포를 증가하는 농도의 시험 화합물로 처리하고 CAT 활성을 측정하였다. 처리되지 않은 세포를 대조군으로서 사용하였다.

[0217] 세포 배양

- [0218] 원숭이 신장 섬유모세포(COS-7)를 3.7 g/l의 중탄산 나트륨, 4 mM의 L-글루타민, 4.5 g/l의 글루코스, 1 mM의 피루브산 나트륨 및 10% v/v의 소 태아 혈청을 보충한 DMEM(둘베코의 변경된 이글 배지)에서 스트렙토마이신 100  $\mu$ g/ml 및 페니실린 100 U/ml의 존재 하에 통상적으로 배양하였다.

[0219] COS-7 세포의 일시적인 형질감염

- [0220] COS-7 세포를 형질 감염 중에 상기 세포와 복합체를 형성하고 상기 세포 내로 DNA를 운반하는 다성분 지질-기계 FuGENE6 형질감염 시약을 사용하여 일시적으로 형질감염시켰다. 세포를 12-웰 플레이트에서  $1.2 \times 10^5$  세포/웰로 시딩하고 37 °C에서 5% v/v 이산화 탄소 분위기 하에 밤새 배양하였다. 형질감염 2 시간 전에 상기 배양 배지를 새로운 무 혈청 배지로 대체시키고 이어서 제조사의 지시에 따라 FuGENE6 형질감염 시약으로 형질감염을 수행하였다. 간단히, (각 웰 당) 0.8  $\mu$ g의 발현 벡터, 1.6  $\mu$ g의 정보제공 벡터, 0.8  $\mu$ g의 조절 벡터 및 9  $\mu$ g의 FuGENE6 형질감염 시약을 함유하는 형질감염 혼합물을 무 혈청 배지의 존재 하에 상기 세포에 직접 가하였다. 5 시간 후에, 형질감염 배지를 3 개의 상이한 농도(2, 20 및 100  $\mu$ M)의 시험 분자와 함께 또는 상기 분자 없이 1 ml의 완전 배양 배지로 대체하였다. 공지된 PPAR $\alpha$  리간드인 Wy-14,643 2  $\mu$ M을 양성 대조군

으로서 사용하였다.

[0221]

세포 단백질 추출물의 제조 및 CAT 활성의 분석

[0222]

48 시간 후에, 세포를 1 ml 인산염 완충액(PBS)으로 2 회 세척하고 이어서 이를 TEN 완충액(트리스[하이드록시 메틸]아미노메탄 10 mM pH 8, 에틸렌디아민 테트라아세트산 1 mM, pH 8, 염화 나트륨 0.1 M)에서 스크레이핑시켜 수확하였다. 실온에서 1000 회전/분(rpm)으로 3 분간 원심분리시킨 다음 세포를 용해 완충액(0.25 M 트리스-HCl, pH 8) 60  $\mu$ l로 재 현탁시키고 3 회의 고속 동결/해동 주기(3 회 5 분 주기)에 의해 용해시켰다. 이어서 세포 부스러기를 4  $^{\circ}$ C에서 15 분간 15,000 회전/분(rpm)으로 원심분리시켜 제거하고, 글리세롤(최종 10% v/v) 및  $\beta$ -머캅토에탄올(최종 5 mM)을 가하고(최종 부피 75  $\mu$ l), 세포 추출물을 분석 시까지 -80  $^{\circ}$ C에서 보관하였다.

[0223]

CAT 활성 분석을 하기와 같이 수행하였다: 20  $\mu$ l의 세포 용해물(65  $^{\circ}$ C에서 10 분간 미리 가온시켜 내부 테아세틸라제 효소 활성을 탈활성화시킴)을 10  $\mu$ l의 3.5 mg/ml의 n-부티릴-CoA, 5  $\mu$ l(0.25  $\mu$ Ci)의 [ $^{14}$ C]-클로람페니콜 및 65  $\mu$ l의 증류수에 가하고 37  $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 배양하였다. 반응을 크실렌/2,6,10,14 테트라메틸-펜타데칸 용액(1:2 v/v 혼합물) 200  $\mu$ l를 가함으로써 차단시켰다. 격렬하게 와동시키고 최고 속도에서 5 분간 원심분리시킨 후에, 상등액 150  $\mu$ l를 5 ml의 섬광 액체의 존재 하에 섬광 바이알로 옮기고 상대 방사능을  $\beta$ -계수기에 의해 측정하였다.

[0224]

$\beta$ -갈락토시다제 활성을 측정하기 위한 시험

[0225]

$\beta$ -갈락토시다제 활성을 하기와 같이 측정하였다: 20  $\mu$ l의 세포 추출물을 1 부피의 2 mg/ml의 ONPG 및 3 부피의 "Z 완충액"(인산염 완충액 중의 염화 칼륨 10 mM, 염화 마그네슘 1 mM, 및  $\beta$ -머캅토에탄올 50 mM)으로 이루어진 반응 완충액 750  $\mu$ l에 가하였다. 반응을 37  $^{\circ}$ C에서 수행하고 전형적인 황색이 감지될 때 200  $\mu$ l의 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 을 가하여 차단시켰다. 샘플들을 실온에서 10 분간 배양하고 이어서 420 nm에서의 흡광도( $A_{420}$ )를 분광광도에 의해 측정하였다.

[0226]

CAT 활성 결과를 하기와 같이  $\beta$ -갈락토시다제 활성에 대해 표준화하였다:

[0227]

(CAT 샘플 카운트/분 - 블랭크 샘플 카운트/분)/ $\beta$ -갈락토시다제 활성 단위\*

[0228]

(상기에서,

[0229]

\*  $\beta$ -갈락토시다제 단위 =  $A_{420}$  x 회석 인자/배양 시간(분)이다)

[0230]

표 1에 보고된, 수득된 예비 결과들은 본 발명에 따른 화합물이 PPAR  $\alpha$  작용물질임을 나타낸다.

**표 1**

[0231]

화합물	2 $\mu$ M	20 $\mu$ M	100 $\mu$ M
실시예 5(ST1983)	150%	391.2%	1372%
실시예 14(ST2167)	98.1%	360%	462.7%
실시예 24(ST2534)	113.1%	284.9%	421%

[0232]

결과를 비교 화합물(WY-14.643 2  $\mu$ M, 통상적으로 100%로 하여)의 존재 하에서 측정된 것에 대한 CAT 정보제공 유전자의 활성화 퍼센트로서 나타낸다.

[0233]

**실시예 30**

[0234]

db/db 마우스에서 HDL-콜레스테롤 수준의 증가

[0235]

상기 실험에서 PPAR  $\alpha$  발현이 표준 이상이고(Memon et al., Endocrinolgy 2000, 4021-4031) 및 HDL-콜레스테롤 수준이 실질적으로 상승한(Silver et al., J Biol Chem 1999, 274:4140-4146) db/db 마우스를 사용하였다.

[0236]

C57BL/KsJ db/db 마우스를 1 주일 동안 표준 조건(22  $\pm$  2  $^{\circ}$ C; 55  $\pm$  15% 습도; 15 내지 20 회 공기 변화/시간; 7.00 am에서 7 pm의 광주기의 12 시간 명/암 주기)에서 표준 4 RF21 식이(Mucedola)와 함께 순응시켰다. 혈액 샘플을 젤코(Jelco) 22G 카테터(Johnson and Johnson)를 사용하여 꼬리 정맥으로부터 흡수 후 상

태(8.30 am에서 4.30 pm까지 금식)에서 채혈하였다. 글루코스, 인슐린, 트리글리세라이드, 콜레스테롤, 유리 지방산 및 우레아의 혈장 수준을 치료 그룹에서 마우스의 균일한 분포에 대해 검사하였다.

- [0237] 치료의 시작에서, 동물의 체중을 검사하고 물과 사료 소비를 감시하기 위한 배치를 수행하였다.
- [0238] 상기 마우스를 10 또는 14 일 간 매일 2 회(8.30 a.m. 및 6.30 p.m.) 경구 처리하였다.
- [0239] 실시예 4에 개시된 바와 같이 수득된 화합물들(ST1929)을 10 ml/kg의 비히클(탈이온수 중의 0.5% 트윈 80을 함유하는 1% CMC) 중의 24 mg/kg의 용량으로 투여하였다.
- [0240] 시험된 다른 화합물들을 또한 실시예 4에 개시된 바와 같은 용량으로 투여하였다.
- [0241] 공지된 PPAR  $\alpha$  작용물질인 시프로피브레이트(Varanasi et al., J Biol Chem 1996, 271:2147-2155; Latruffe et al. Cell Biochem Biophys 2000, 32 Spring: 213-220)를 20 mg/kg의 용량으로 투여하였다(Dwivedi et al., Toxicol Pathol 1989, 17:16-26; Qi et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96:1585-1590).
- [0242] 동물들을 최종 처리 후 7 시간제에 흡수 후 상태(9.30 am에서 4.30 pm까지 금식)에서 죽였다(참수에 의해). 다수의 중요한 지질 및 탄수화물 대사 변수들의 혈청 수준을 측정하였다.
- [0243] HDL-콜레스테롤 수준을 상기 혈청을, 킬로미크론의 매우 낮은 밀도 및 저 밀도 지 단백질을 제거하는 포스포팅 스텐산 계 침전 시약(ABX Diagnostics)으로 처리하고 콜레스테롤 키트(ABX Diagnostics) 및 코바스 미라(Cobas Mira) S 자동분석기(Roche)의 도움으로 상등액 중의 HDL-콜레스테롤 수준을 측정함으로써 측정하였다.
- [0244] 결과는 본 발명에 따른 화합물이 db/db 마우스에서 비교 화합물인 시프로피브레이트와 유사하거나 이 보다 큰 방식으로 HDL-콜레스테롤 값(PPAR  $\alpha$  작용물질 활성의 지표)을 상승시킬 수 있음을 가리킨다(표 2)

**표 2**

[0245]

db/db 마우스에서 HDL-콜레스테롤 수준의 증가			
화합물	용량(mg/kg)	처리의 지속(일)	HDL-콜레스테롤 수준의 증가(%)
시프로피브레이트	20	14	+52 ▲
실시예 4 화합물(ST1929)	24	10	+80 ▲
실시예 8 화합물(ST2031)	24 mg의 ST1929와 같음	10	+51 ▲

스튜던츠 t 시험: ▲은 P<0.001 대 대조군을 가리킨다.

- [0246] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 그 자체로서 또는 약학적으로 허용 가능한 유도체, 예를 들어 염, 또는 특정한 활성은 유지하면서 약동학적 측면을 개선시키는 유도체(전구약물)의 형태로 사용할 수 있다.
- [0247] 본 발명의 산업적인 태양에 관한 한, 상기 약제는 당해 분야의 숙련자에게 친숙한 통상적인 방법에 따라 제조된 적합한 약학 제형(또는 조성물)의 형태일 것이다. 약학 조성물의 예는 정제, 캡슐, 환제, 좌제, 향낭, 경구 투여용 액체 형태, 예를 들어 용액, 현탁액 및 유화액; 일반적으로 경구 또는 장 투여용의 조절된 방출 형태; 및 비 경구 투여용 형태, 예를 들어 주입용 형태이다.