

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2012년 3월 15일 (15.03.2012)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2012/033353 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 493/10 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 493/20 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/006638
- (22) 국제출원일: 2011년 9월 7일 (07.09.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0087552 2010년 9월 7일 (07.09.2010) KR
10-2011-0020118 2011년 3월 7일 (07.03.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 서울대학교 산학협력단 (SNU R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 서울특별시 관악구 신림동 산 56-1, 151-015 Seoul (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 강현중 (KANG, Heon-joong) [KR/KR]; 서울특별시 서초구 방배동 843-11 상지리츠빌 4차 B동 602호, 137-060 Seoul (KR). 원동환 (WON, Dong Hwan) [KR/KR]; 경기도 용인시 기흥구 하갈동 333-3, 446-930 Gyeonggi-do (KR). 양인호 (YANG, Inho) [KR/KR]; 서울특별시 강남구 대치동 601-1 미도엔션 3차 601호, 135-280 Seoul (KR). 김은

오 (KIM, Eun Oh) [KR/KR]; 서울특별시 관악구 봉천 7동 대우디오슈페리움 2단지 C동 804호, 151-050 Seoul (KR). 김정아 (KIM, Jung Ah) [KR/KR]; 대구광역시 남구 봉덕3동 대덕아파트 103-207, 705-023 Daegu (KR). 기리아워두트 가젠드라 (GIRI, Awadut Gajendra) [IN/KR]; 서울특별시 관악구 봉천동 산 56-1 서울대학교 BK국제관 B-707, 151-050 Seoul (KR). 말레팔리벵킷 레드 (MALLEPALLY, Venkat Reddy) [IN/KR]; 서울특별시 관악구 봉천동 산 4-2 서울대학교 BK국제관 946-B725, 151-050 Seoul (KR).

(74) 대리인: 권오식 (KWON, Oh-Sig) 등; 대전광역시 서구 둔산동 921 주은리더스텔 4층, 302-120 Daejeon (KR).

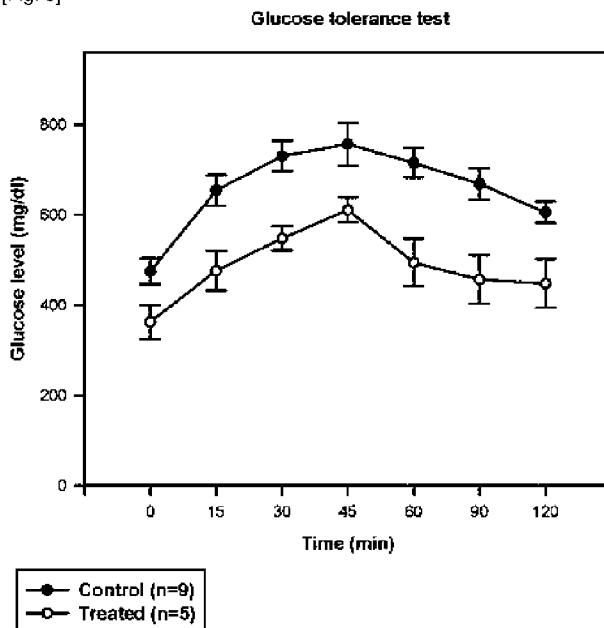
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: SESTERTERPENE COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭 : 세스터터펜 화합물 및 이들 물질의 용도

[Fig. 8]



(57) Abstract: The present invention relates to sesterterpene compounds, to the precursors thereof that are hydrolysable in a living body, or to the pharmaceutically acceptable salts thereof, and also relates to the prevention and treatment efficacy of the sesterterpene compounds with respect to non-insulin dependent diabetes mellitus, diabetic complications (renal failure and foot ulcers caused by diabetes), alcoholic, non-alcoholic, and viral fatty liver diseases, obesity, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases such as atherosclerotic stroke, and cerebropathies (Parkinsonism, schizophrenia and Alzheimer's disease). In addition, the present invention relates to compositions for functional foods, functional beverages, functional cosmetics, and functional feed.

(57) 요약서: 본 발명은 세스터터펜 화합물, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 세스터터펜 화합물이 갖는 인슐린 비의존성 당뇨병, 당뇨병합병증(당뇨병에 의한 신부전증 및 족부궤양증), 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환, 비만, 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환, 뇌질환(파킨슨병, 조울증, 정신분열증 및 알츠하이머병)에 대한 예방 및 치료 효능에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이들 물질의 기능성 식품, 기능성 음료, 기능성 화장품 및 기능성 사료의 조성물 제공에 관한 것이다.



(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 세스터터핀 화합물 및 이들 물질의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 세스터터핀 화합물과 세스터터핀 화합물들의 당뇨병, 비만, 지방간 질환(알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환), 심혈관계 질환[고지혈증, 동맥경화(atherosclerosis)] 및 뇌질환(파킨슨 및 알츠하이머병 등)의 예방 및 치료 효능에 관한 것이다. 본 발명의 세스터터핀 화합물은 항당뇨 효능을 갖는 단백질의 발현과 세포내 신호를 조절함으로써 제 2형 당뇨병 및 당뇨병에 의해 발병하는 2차 질환(신부전증 및 족부궤양증 등)의 예방과 치료용 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 세스터터핀 화합물은 간에서 지방산 생성을 억제하며, 간에 축적된 지방산을 태우고 열로 방출하는 베타 산화를 증진시켜 간에서의 지방 축적을 현격히 감소시켜 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환의 예방과 치료용 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 세스터터핀 화합물은 지방세포의 분화를 억제하여 비만 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다. 뿐만 아니라 동맥경화 유발인자인 pro-inflammatory cytokine의 활성 및 생성을 억제하고, 혈관 수축을 조절하는 NO 형성을 억제함으로써 단독으로 또는 기존 핵수용체 LXR 활성물질(agonists)와 복합제제로 고지혈증, 동맥경화증, 및 동맥경화성 중풍 등과 같은 심혈관계 질환의 예방과 치료용 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 세스터터핀 화합물은 도파민 신경세포의 기능을 조절하는 유전자의 발현 및 활성을 증가시켜 파킨슨 질환, 정신분열병, 조울병 등의 중추신경계 질환의 예방과 치료용 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 세스터터핀 화합물은 기존 핵수용체 LXR 활성물질(agonists)와 복합제제로 알츠하이머병의 예방과 치료제로 이용 가능하다. 따라서 본 발명을 통해 개발된 세스터터핀 화합물들은 인슐린 비의존성 당뇨병, 지방간 질환(알콜성, 비알콜성 및 바이러스성), 비만, 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화) 및 뇌질환(파킨슨병 및 알츠하이머병 등)의 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.

배경기술

- [2] 현대인에게 있어 영양과잉 및 운동량 감소와 같은 생활양식의 변화는 당뇨병, 지방간, 비만, 고지혈증, 동맥경화 같은 대사성질환과, 파킨슨 및 알츠하이머 질환과 같은 중추신경계 질환의 급격한 증가를 초래하였다.
- [3] 당뇨병은 자체만으로도 생명을 위협하는 주요 질환이지만, 당뇨병에 의한 2차 질환, 즉, 만성 합병증에 의한 실명, 말기 신부전증, 신경질환, 족부 궤양 등의 질환 발병에 직접적인 원인이 된다. 그 중 가장 위협적인 질환은 뇌혈관질환 및 심혈관계 질환이다. 당뇨병에 걸린 환자는, 정상인에 비해 관상동맥 질환의

유병률이 2배, 말초혈관질환에 대한 유병률은 약 3배 이상인 것으로 알려져 있다. 이것의 원인으로는 고혈당, 지질대사이상, 고인슐린혈증, 고혈압, 혈액응고 기전의 변화 등이 알려져 있다.

- [4] 핵수용체는 생체 내 대사, 세포의 분화와 사멸, 발생 등의 생리기능을 조절하는 리간드 의존적 전사조절자이다. 그 중 NR4A는 co-activator와의 결합부위가 존재하지 않고, 현재까지 정확한 리간드가 규명되지 않은 고아 핵수용체로 분류되어 왔다(Wang *et al.*, *Nature*, 2003, 423, 555-560). 따라서 현재까지 밝혀진 NR4A의 생리적 기능은 주로 이 유전자의 과발현(gain of function)이나, 이 유전자의 선택적인 제거(loss of function) 연구를 통해 이루어져 왔다. 하지만 최근 연구에서 NR4A 역시 리간드 의존적 전사인자 임이 밝혀짐에 따라, 대사성 질환 치료를 위한 새로운 약물 분자 타겟으로 부각되고 있다(Zhan *et al.*, *Nat Chem Biol.*, 2008, 4, 548-556).
- [5] NR4A는 간에서 지방산 합성을 조절하는 SREBP1C(sterol regulatory element binding protein-1c)의 발현을 감소시킨다(Pei *et al.*, *Nat. Med.*, 2006, 12, 1048-1055; Pols TW *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, 366, 910-916). 근육과 지방에서는 당의 흡수와 관련된 당수송체(glucose transporter)의 발현을 증가시키며, 인슐린 신호기작을 활성화 하고, 이로 인해 당대사를 증가시킨다(Fu *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 31525-31533). 또한 thermogenesis를 조절하는 UCPs(uncoupling proteins)와 지방산 산화를 조절하는 PGC-1 α 및 β , LPL(lipoprotein lipase), FABP4(fatty acid binding protein4), PDK4(pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4) 등의 발현을 증가시켜 지방 대사를 증가시킨다(Pearren, MA *et al.*, *Endocrinology*, 2006, 147, 5217-5227; Weyrich, P *et al.*, *Diabetes*, 2009, 58, 2788-2796; Pearren, MA *et al.*, *Endocrinology*, 2007, 149, 2853-2865; Chao, LC *et al.*, *Mol. Endocrinol.*, 2007, 21, 2152-2163). 따라서 효능이 우수한 NR4A 리간드가 개발되면, 이를 당뇨, 지방간 및 비만 치료제로 이용할 수 있다.
- [6] 대식세포에서 NR4A를 이용한 실험결과, LPS나 ox-LDL에 의한 pro-inflammatory cytokine의 발현이 NR4A에 의해 억제되었다(Peter I. Bonta *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2006, 26, 2288-2294). 또한 NR4A는 혈관 평활근에서 세포주기 억제 단백질인 p27^{Kip1}의 발현을 증가시켜 평활근세포의 증식을 억제하고, IL-1 β , TNF α , MCP-1과 같은 pro-inflammatory cytokine의 발현을 감소시켜 동맥경화 발병을 억제시켰다(Peter I. Bonta *et al.*, *Circulation*, 2010, 121, 2023-2032). 따라서 효능이 우수한 NR4A 리간드가 개발되면, 이를 동맥경화(atherosclerosis) 치료제로 이용할 수 있다.
- [7] LXR 활성물질(agonists)은 혈중 저밀도콜레스테롤(LDL)을 감소시키고 고밀도콜레스테롤(HDL)을 증가시켜 고지혈증 치료제로 개발될 수 있으며, 염증 반응을 일으키는 사이토카인의 발현을 감소시킴으로써 동맥경화를 억제한다(Dai, *Inflammation*, 2007, 30, 105-117). 또한 뇌에서는 알츠하이머병의

발병원인인 베타 아미로이드를 제거하여 알츠하이머병을 개선시킬 수 있다(Riddell, *Mol Cell Neurosci.*, 2007, 34, 621-628). 하지만, 기존 LXR 활성물질(agonists)은 고지혈증, 동맥경화증 및 알츠하이머병 등에 치료효능이 있음에도 불구하고 지방간을 초래하여 심각한 간 독성 문제를 가지고 있다(Barunowski, *J Physiol Pharmacol.*, 2008, 59, 31-55; Chisholm, *J. Lipid Res.* 2003, 44, 2039-2048). LXR 활성물질(agonist)은 간에서 지방합성과 지방 과산화(lipid peroxidation)를 증가시켜 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환 발병의 직접적인 원인이 된다(Hwahng *et al.*, *Hepatology*, 2009, 49, 1913-1925; Na *et al.*, *Hepatology*. 2009, 1122-1131). 또한 LXR 활성물질에 의한 지방의 과산화는 미토콘드리아의 기능을 저해시켜 당뇨병의 발병을 촉진시킨다(Chu, *Mol Cell Biol.*, 2006, 26, 6786-6798; Liang, *J Biol Chem.*, 2002, 277, 9520-9528; Barunowski, *J Physiol Pharmacol.*, 2008, 59, 31-55). 즉 현재까지 개발된 LXR 활성물질(agonist)은 당뇨병이나 간에서의 지방간 질환과 같은 합병증을 초래하기 때문에 단일제제로 고지혈증, 동맥경화증 및 알츠하이머병 등의 치료제로 이용하는데 부적합하다. 따라서 기존 LXR 활성물질(agonists)의 부작용(지방간)을 억제하는 화합물은, 기 개발된 LXR 활성물질(agonists)과 복합제제로 고지혈증, 동맥경화증 및 알츠하이머병 등의 질환 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다. 이에 본 화합물은 기존 LXR 활성물질(agonists)와 복합제제로 고지혈증, 동맥경화 또는 알츠하이머병 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 사용할 수 있다.

- [8] 중추신경계 장애 질환은 도파민 합성 신경세포의 사멸과 연관이 깊다. NR4A의 일종인 Nurr1은 중뇌의 도파민 신경세포에 주로 발현되는 핵수용체 단백질로, 도파민의 합성(Tyrosine hydroxylase)과 수송(dopamine transporter)에 관련된 유전자의 발현을 직접 조절한다(Sakurada *et al.*, *Development* 1999,, 40174026; Sacchetti *et al.*, *J. Neurochem.* 2001, 15651572). 파킨슨 질환의 가족력을 분석한 결과, Nurr1 유전자에 돌연변이가 파킨슨 질환의 발병의 원인이 된다는 것을 밝혀져 있다(Le *et al.*, *Nat Genet.*, 2002, 33, 85-89). 또한 Nurr1이 결핍된 동물모델에서 도파민 신경세포의 결핍이 확인되어 파킨슨병 등의 신경질환에서의 병리학적인 중요성이 입증되었다(Joseph *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, 100, 15619-15624). 따라서 Nurr1을 활성화 시키는 물질은 파킨슨병 및 정신분열증, 조울병 같은 중추신경계 질환치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.

- [9] 이에 본 발명자들은 인슐린 비의존성 당뇨병, 비만, 지방간 질환, 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화) 및 뇌질환(파킨슨병, 정신분열병, 조울증)의 치료 및 예방을 목적으로 NR4A 활성물질인 새로운 세스터터핀 화합물을 개발하여 본 발명을 완성하였다. 또한, 본 발명자들은 기존 LXR 활성 리간드의 부작용(지방간)을 극복하기 위하여 간에서 선택적으로 LXR 단백질의 활성을 억제하는 새로운 세스터터핀을 개발하여 본 발명을 완성하였다. 더욱이

질환동물 모델에서 세스터터핀 화합물에 의한 당뇨병, 심혈관계질환, 뇌질환(파킨슨병)의 예방과 치료 효능을 입증함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 본 발명은,
- [11] 첫째, 당뇨병 및 당뇨합병증(족부궤양증, 신부전증 등) 개선, 예방 및 치료에 우수한 효능을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [12] 둘째, 고지혈증, 동맥경화 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환 개선, 예방 및 치료에 우수한 효능을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [13] 셋째, 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환 개선, 예방 및 치료에 우수한 효능을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [14] 넷째, 지방세포의 분화를 억제함으로써 비만 개선, 예방 및 치료에 우수한 효능을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [15] 다섯째, 파킨슨병, 정신분열증 및 조울병 같은 중추신경계 질환 개선, 예방 및 치료에 우수한 효능을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [16] 여섯째, Nurr1에 대한 우수한 활성을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [17] 일곱째, LXR에 대한 우수한 억제활성을 가지는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [18] 여덟째, 하기 화학식 I의 화합물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병, 당뇨합병증(족부궤양증, 신부전증), 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화, 동맥경화성 중풍), 지방간 질환, 비만 또는 중추신경계 질환(파킨슨병, 정신분열증, 조울병) 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [19] 아홉째, 기존 LXR 활성물질과 복합제제로 하기 화학식 I의 화합물을 유효성분으로 포함하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [20] 열 번째, 기존 LXR 활성물질과 복합제제로 하기 화학식 I의 화합물을 유효성분으로 포함하는 알츠하이머병 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [21] 열 한번째, 하기 화학식 I의 화합물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병, 당뇨합병증(족부궤양증, 신부전증), 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화, 동맥경화성 중풍), 지방간 질환, 비만 또는 중추신경계 질환(파킨슨병, 정신분열증, 조울병) 개선 및 예방용 기능성 식품 및 기능성 음료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [22] 열 두번째, 기존 LXR 활성물질과 복합제제로 하기 화학식 I의 화합물을 유효

성분으로 포함하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환 개선 및 예방용 기능성 식품 및 기능성 음료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[23] 열 세번째, 기존 LXR 활성물질과 복합제제로 하기 화학식 I의 화합물을 유효 성분으로 포함하는 알츠하이머병 개선 및 예방용 기능성 식품 및 기능성 음료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[24] 열 네번째, 하기 화학식 I의 화합물을 유효성분으로 포함하는 비만 개선 및 예방용 기능성 화장품 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[25] 열 다섯번째, 하기 화학식 I의 화합물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병, 당뇨병병증(족부궤양증, 신부전증), 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화, 동맥경화성 중풍), 지방간 질환, 비만 또는 중추신경계 질환(파킨슨병, 정신분열증, 조울병) 개선 및 예방용 기능성 사료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[26] 열 여섯번째, 기존 LXR 활성물질과 복합제제로 하기 화학식 I의 화합물을 유효 성분으로 포함하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환 개선 및 예방용 기능성 사료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[27] 열 일곱번째, 기존 LXR 활성물질과 복합제제로 하기 화학식 I의 화합물을 유효 성분으로 포함하는 알츠하이머병 개선 및 예방용 기능성 사료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[28] 열 여덟번째, Nurr1 활성화를 통한 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[29] 열 아홉번째, LXR 억제활성을 통한 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[30] 스무번째, Nurr1 활성화를 통한 질환의 개선 및 예방용 기능성 식품 및 기능성 음료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[31] 스물 한번째, LXR 억제활성을 통한 질환의 예방 및 치료용 기능성 식품 및 기능성 음료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

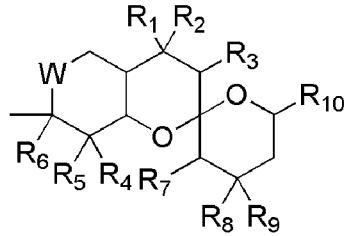
과제 해결 수단

[32] 본 발명은 신규한 세스터리핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 이들 물질의 용도에 관한 것으로, 상기 세스터리핀 화합물은 당뇨병, 당뇨병에 의한 족부궤양증 및 신부전증, 알콜성, 비알콜성 및 간염 바이러스에 의한 지방간, 비만, 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환, 또는 파킨슨병, 알츠하이머병, 정신분열증 및 조울병 등과 같은 중추신경계 질환에 대한 우수한 치료 및 예방 활성을 제공한다.

[33] 본 발명의 세스터터핀 화합물은 하기 화학식 I으로 표시된다.

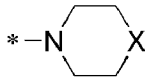
[34] [화학식 I]

[35]



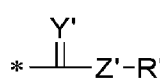
[36] [상기 화학식 I에서,

[37] W는 C(=A) 또는 CR₁₁R₁₂이고, A는 O, S 또는 NR₁₃이고, R₁₃은 수소, OH, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C4-C20)헤테로아릴이고;

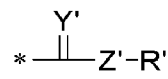
[38] R₁₁ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 수소, -L-R₁₄, 할로젠, -N₃, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴, -NR₁₅R₁₆, , (C2-C8)알케닐 또는 (C2-C8)알키닐이며, 단

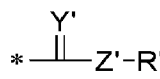
R₁₁ 및 R₁₂가 동시에 수소인 경우는 제외되고;

[39] L은 O, NR₁₃, S, SO₂ 또는 Se이고;

[40] R₁₄는 수소, (C1-C8)알킬, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴, -SO₂R₁₇, -(CH₂)_m-R₁₈, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는  이고;

[41] R₁₇은 (C6-C20)아릴, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐,

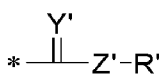
(C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는  이고;

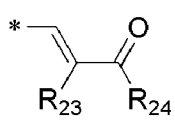
[42] R₁₅ 및 R₁₆는 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, -(CH₂)_m-R₁₈, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는  이고;

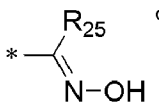
[43] R₁₈은 (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, -NR₁₉R₂₀ 또는 (C2-C20)헤테로아릴이고;

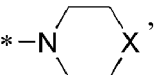
[44] X는 단일결합, CR₂₀, O, S 또는 NR₂₀이고;

[45] R₁₉ 및 R₂₀은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산 또는

 이고;

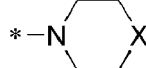
[46] R₁은 -CH₂R₂₁, -COOH, -C(=O)R₂₂, (C2-C20)헤테로아릴,  또는

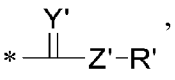
 이고;

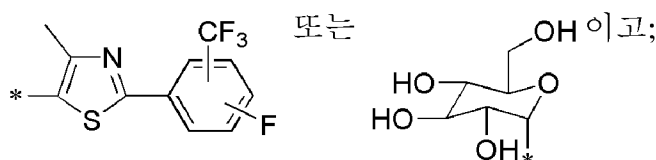
[47] R_{21} 은 $-OR_{26}$, N_3 , $-NR_{15}R_{16}$, 할로젠, CN, NO_2 , (C2-C20)헤테로아릴, ,

$-SR_{20}$, $-SO_2R_{17}$, $-SeR_{20}$, 포도당 또는 아미노산이고;

[48] R_{22} 내지 R_{25} 은 서로 독립적으로 수소, CN, 할로젠, (C1-C8)알킬, OR_{14} ,

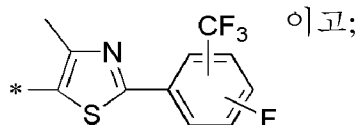
 또는 $-NR_{15}R_{16}$ 이고;

[49] R_{26} 은 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴아세틸, 할로(C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴아세틸, (C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴실릴옥시, $-(CH_2)_mR_{27}$, $-C(O)R_{27}$, $-S(=O)_2R_{28}$, $-P(=O)(R_{28})_2$, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, ,



[50] Y' 는 O, S 또는 NR'' 이고; Z' 는 단일결합, NH, O, S 또는 Se이고; R' 및 R'' 는 각각 독립적으로, 수소, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C4-C20)헤테로아릴이고;

[51] R_{27} 은 (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C6-C20)아릴, (C2-C20)헤테로아릴, 5원 내지 6원의 헤테로시클로알킬 또는



[52] R_{28} 은 (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C1-C8)알콕시, (C6-C20)아릴옥시, (C2-C20)헤테로아릴, OH 또는 OM이고;

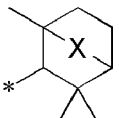
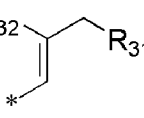
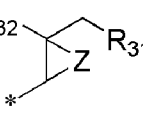
[53] M은 알칼리 금속이고;

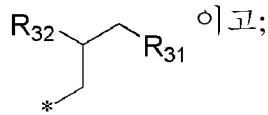
[54] R_4 는 수소, (C1-C8)알킬 또는 $-L-R_{29}$ 이고; R_{29} 은 수소, (C1-C8)알킬, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴 또는 $-SO_2R_{17}$ 이고;

[55] R_6 는 수소, (C1-C8)알킬 또는 OH이고;

[56] R_2 , R_3 , R_5 , R_7 및 R_8 은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C2-C20)헤테로아릴이고, 상기 R_2 와 R_3 , R_5 와 R_6 및 R_7 과 R_8 은 서로 독립적으로 서로 결합되어 이중결합을 형성하거나, 산소(O)로 연결되어 에폭사이드를 형성하거나, 또는 황(S)으로 연결되어 사이이레인(thiirane)을 형성할 수 있고;

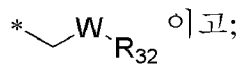
[57] R_9 는 (C1-C8)알킬, CHO 또는 COOH이고, 상기 R_9 는 R_8 과 이중결합을 형성할 수 있고;

[58] R_{10} 는 $-(CH_2)_mR_{30}$, CHO, COOH, , ,  또는



[59] R_{30} 은 수소, 할로젠, OH, $-NR_{15}R_{16}$, SH 또는 SeH이고;

[60] R_{31} 은 (C1-C8)알킬, $*\text{---CH=CH} \begin{array}{c} R_{33} \\ | \\ R_{34} \end{array}$, $*\text{---CH} \begin{array}{c} \diagup R_{33} \\ | Z \\ \diagdown R_{34} \end{array}$, $*\text{---CH=CH} \begin{array}{c} R_{33} \\ | \\ R_{34} \\ | \\ R_{35} \end{array}$ 또는



[61] R_{32} 내지 R_{35} 은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, -OH, -SH, $-NR_{15}R_{16}$, -O-OH, 아미노산, 포도당 또는 $*\text{---C(=O)---}$ 이고;

[62] Z는 O 또는 S이고;

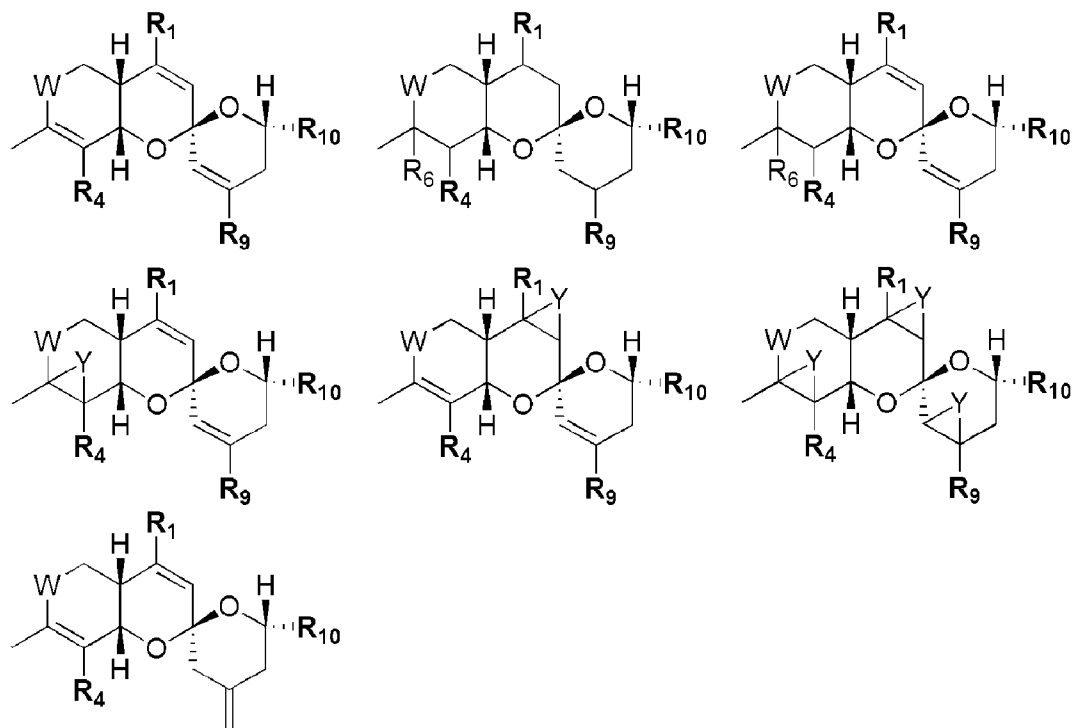
[63] m은 1 내지 5의 정수이고;

[64] 상기 R_1 및 R_{21} 의 헤테로아릴, R_2, R_3, R_5, R_7 및 R_8 의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, R_4, R_6, R_9, R_{22} 내지 R_{25} 및 R_{31} 의 알킬, R_{11} 및 R_{12} 의 헤테로아릴, 아릴, 알케닐, 알키닐, $R_{13}, R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R'$ 및 R'' 의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, R_{14} 의 알킬, 알킬카보닐, 아릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, R_{17} 및 R_{32} 내지 R_{35} 의 아릴, 알킬, R_{18} 의 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, R_{26} 의 알킬, 아릴, 알킬디아릴실릴옥시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, R_{27} 의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, R_{28} 의 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴, R_{29} 의 알킬, 알킬카보닐, 아릴은 각각 (C1-C8)알킬, 할로젠, (C6-C20)아릴, (C6-C20)아르(C1-C8)알킬, 할로(C1-C8)알킬, 시아노, 니트로, (C1-C8)알콕시, (C6-C20)아릴옥시, (C1-C8)알킬티오, (C6-C20)아릴티오, 아미노, 모노 또는 디 (C1-C8)알킬아미노, 모노 또는 디 (C6-C20)아릴아미노, (C1-C8)알킬(C6-C20)아릴아미노, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴카보닐, (C1-C8)알콕시카보닐, (C6-C20)아릴옥시카보닐, (C2-C20)헤테로아릴, 히드록시, 포틸 및 카르복실로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있으며,

[65] 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.]

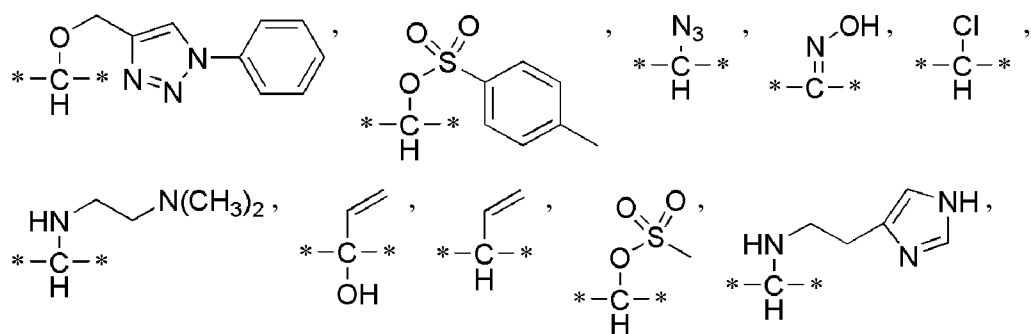
[66] 상기 화학식 I의 화합물들을 구체적으로 예시하면 다음과 같다:

[67]



[68] [상기 Y는 O 또는 S이고;

[69] $W_{\text{III}}^{\text{I}}$, , , ,

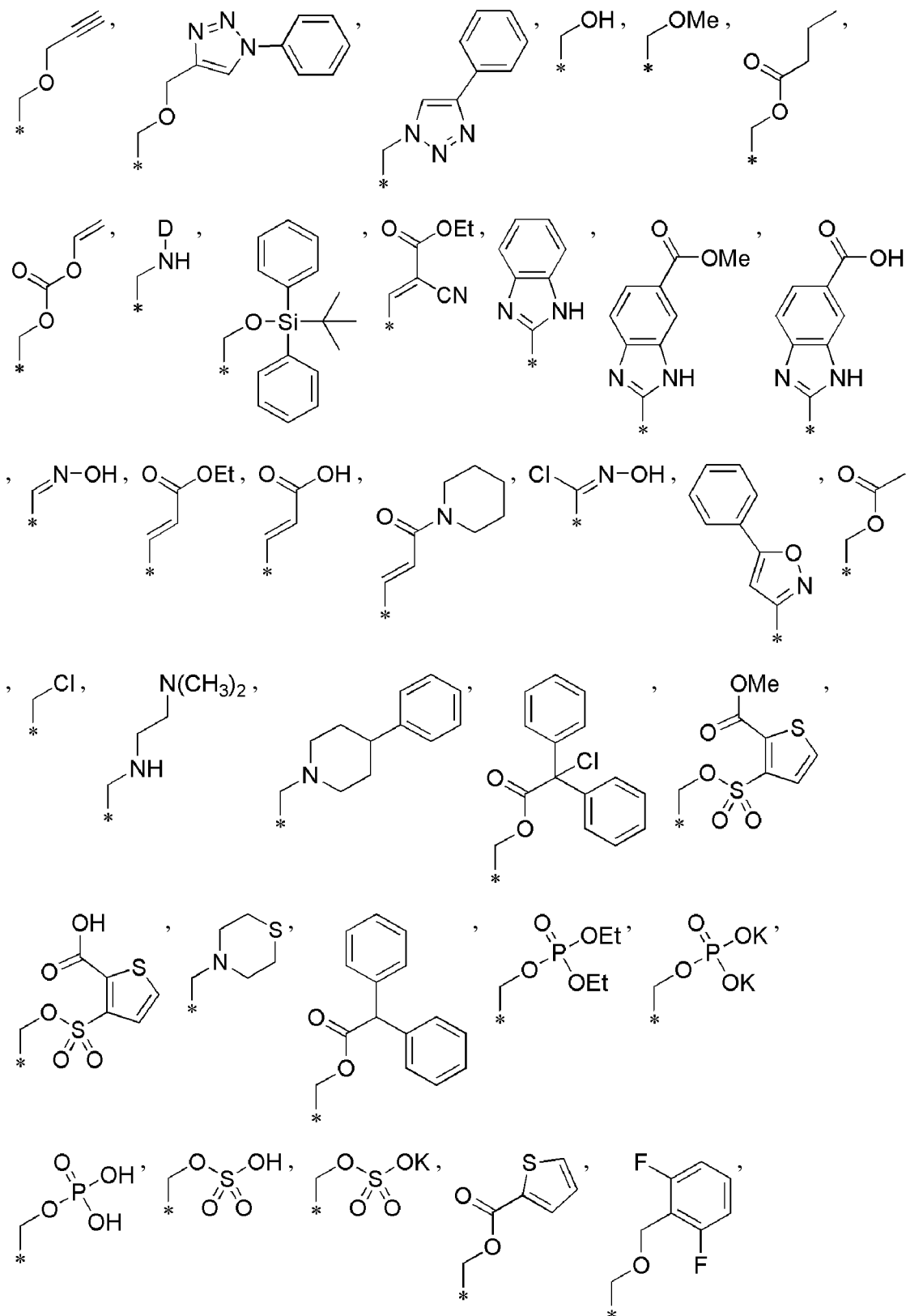


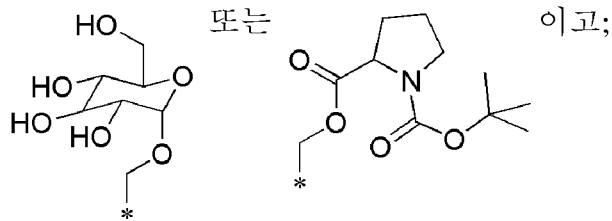
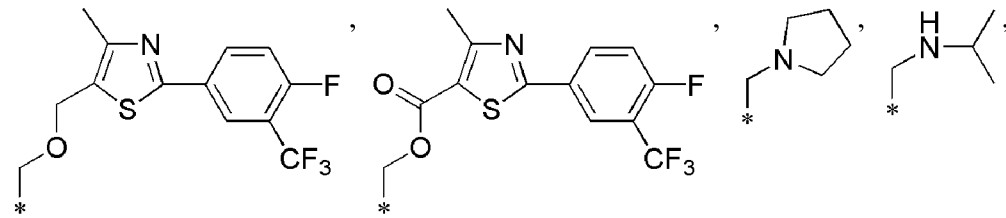
또는 이고;


*c1cc2ccccc2nn1

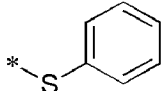

*c1ccccc1N2CCN(C2)C3

[70] R_1 은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,





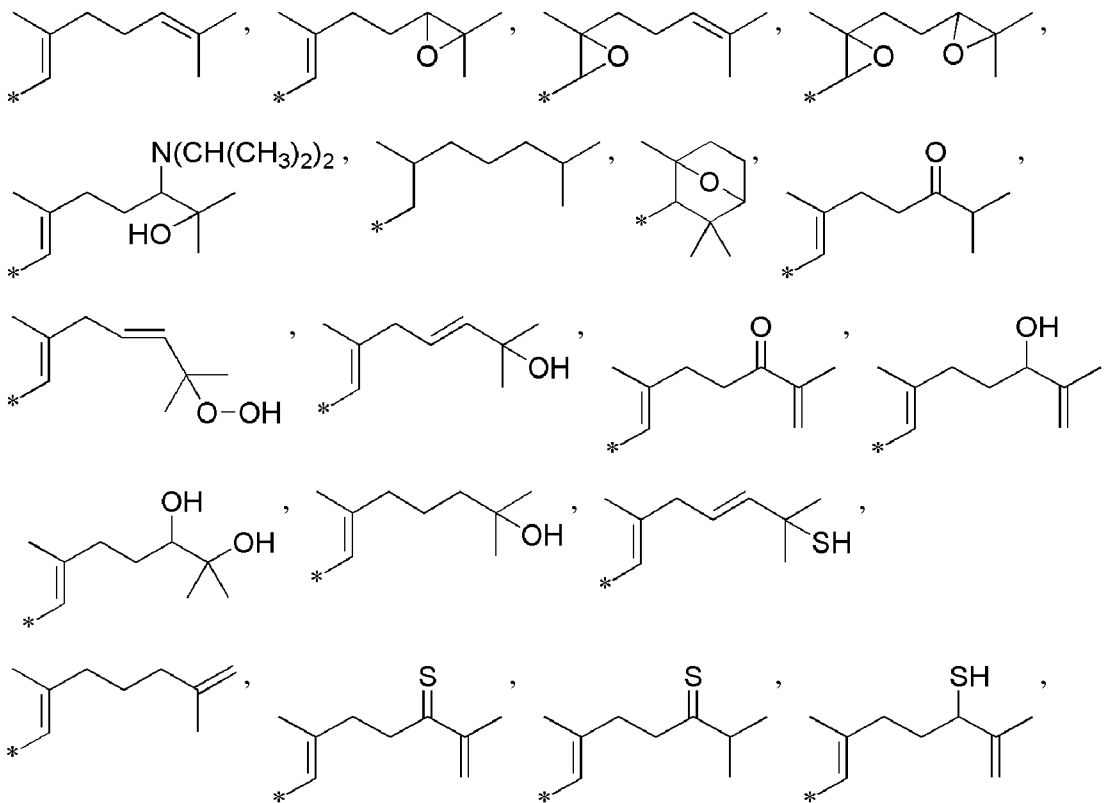
[71] D는 아미노산이고;

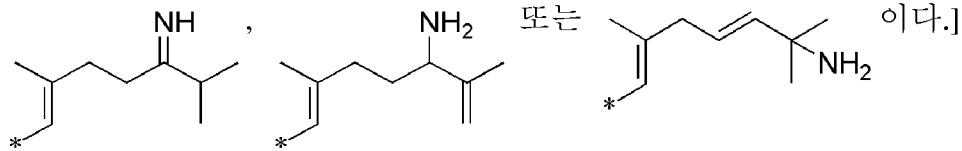
[72] R₄는 H, CH₃, OH, SH, SeH, OTs, OMe, OAc, C(CN)₂ 또는  이고;

[73] R₆는 H 또는  이고;

[74] R₉는 CH₃, CH₂OH, CHO 또는 COOH이고;

[75] R₁₀는 CH₂CH₃, CHO, COOH, CH₂Cl, CH₂F, CH₂NH₂, CH₂OH, CH₂SH, CH₂SeH,

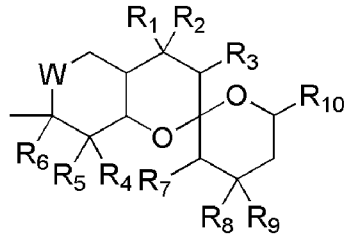




[76] 상기 화학식 I의 세스터터핀 화합물을 하기 화학식 II로 표시될 수 있으며, 본 발명은 하기 화학식 II의 신규한 세스터터핀 화합물을 제공한다.

[77] [화학식 II]

[78]



[79] [상기 화학식 II에서,

[80] W는 C(=A) 또는 CR₁₁R₁₂이고, A는 O, S 또는 NR₁₃이고, R₁₃은 수소, OH, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C4-C20)헤테로아릴이고;

[81] R₁₁ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 수소, -L-R₁₄, 할로젠, -N₃, (C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴, -NR₁₅R₁₆, , (C2-C8)알케닐 또는 (C2-C8)알키닐이며, 단

R₁₁ 및 R₁₂가 동시에 수소인 경우는 제외되고;

[82] L은 O, NR₁₃, S, SO₂ 또는 Se이고;

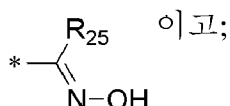
[83] R₁₄는 수소, (C1-C8)알킬, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴, -SO₂R₁₇, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는 -(CH₂)_m-R₁₈이고; R₁₇은 (C6-C20)아릴, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는 (C1-C8)알킬이고;

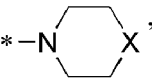
[84] R₁₅ 및 R₁₆는 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는 -(CH₂)_m-R₁₈이고;

[85] R₁₈은 (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, -NR₁₉R₂₀ 또는 (C2-C20)헤테로아릴이고;

[86] X는 단일결합, CR₂₀, O, S 또는 NR₂₀이고; R₁₉ 및 R₂₀은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산 또는 (C6-C20)아릴이고;

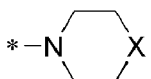
[87] R₁은 -CH₂R₂₁, -COOH, -C(=O)R₂₂, (C2-C20)헤테로아릴, 또는



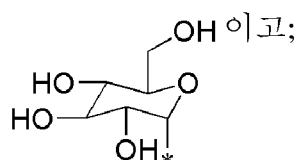
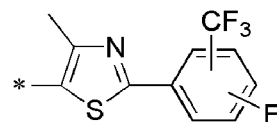
[88] R_{21} 은 $-OR_{26}$, N_3 , $-NR_{15}R_{16}$, 할로젠, CN, NO_2 , (C2-C20)헤테로아릴, ,

$-SO_2R_{17}$, $-SeR_{20}$, 포도당, 아미노산 또는 $-SR_{20}$ 이고;

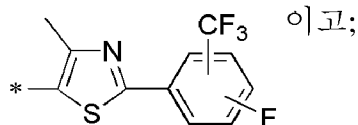
[89] R_{22} 내지 R_{25} 은 서로 독립적으로 수소, CN, 할로젠, (C1-C8)알킬, OR_{14} ,

 또는 $-NR_{15}R_{16}$ 이고;

[90] R_{26} 은 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴아세틸, 할로(C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴아세틸, (C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴실릴옥시, $-(CH_2)_mR_{27}$, $-C(O)R_{27}$, $-S(=O)_2R_{28}$, $-P(=O)(R_{28})_2$, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산,



[91] R_{27} 은 (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C6-C20)아릴, (C2-C20)헤테로아릴, 5원 내지 6원의 헤테로시클로알킬 또는



[92] R_{28} 은 (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C1-C8)알콕시, (C6-C20)아릴옥시, (C2-C20)헤테로아릴, OH 또는 OM이고;

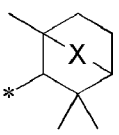
[93] M은 알칼리 금속이고;

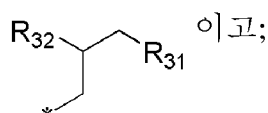
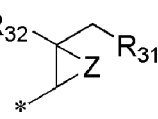
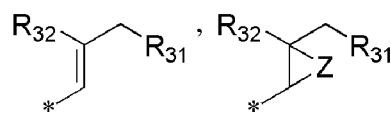
[94] R_4 은 수소, (C1-C8)알킬 또는 $-L-R_{29}$ 이고; R_{29} 은 수소, (C1-C8)알킬, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴 또는 $-SO_2R_{17}$ 이고;

[95] R_6 은 수소, (C1-C8)알킬 또는 OH이고;

[96] R_2 , R_3 , R_5 , R_7 및 R_8 은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C2-C20)헤테로아릴이고, 상기 R_2 와 R_3 , R_5 와 R_6 및 R_7 과 R_8 은 서로 독립적으로 서로 결합되어 이중결합을 형성하거나, 산소(O)로 연결되어 에폭사이드를 형성하거나, 또는 황(S)으로 연결되어 사이이레인(thiirane)을 형성할 수 있고;

[97] R_9 은 (C1-C8)알킬, CHO 또는 COOH이고;

[98] R_{10} 은 $-(CH_2)_mR_{30}$, CHO, COOH, ,



[99] R_{30} 은 수소, 할로젠, OH, $-NR_{15}R_{16}$, SH 또는 SeH이고;

[100] R_{31} 는 (C1-C8)알킬, $*\text{---}\text{CH}=\text{CH}-R_{33}$, $*\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{CH}(\text{Z})\text{---}\text{CH}_2\text{---}R_{33}$, $*\text{---}\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}_{34})\text{---}R_{35}$ 또는 $*\text{---}\text{W}-R_{32}$ 이고;

[101] R_{32} 내지 R_{35} 은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, -OH, -SH, $-NR_{15}R_{16}$, 아미노산, 포도당, -O-OH 또는 $*\text{---}\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})\text{---}$ 이고;

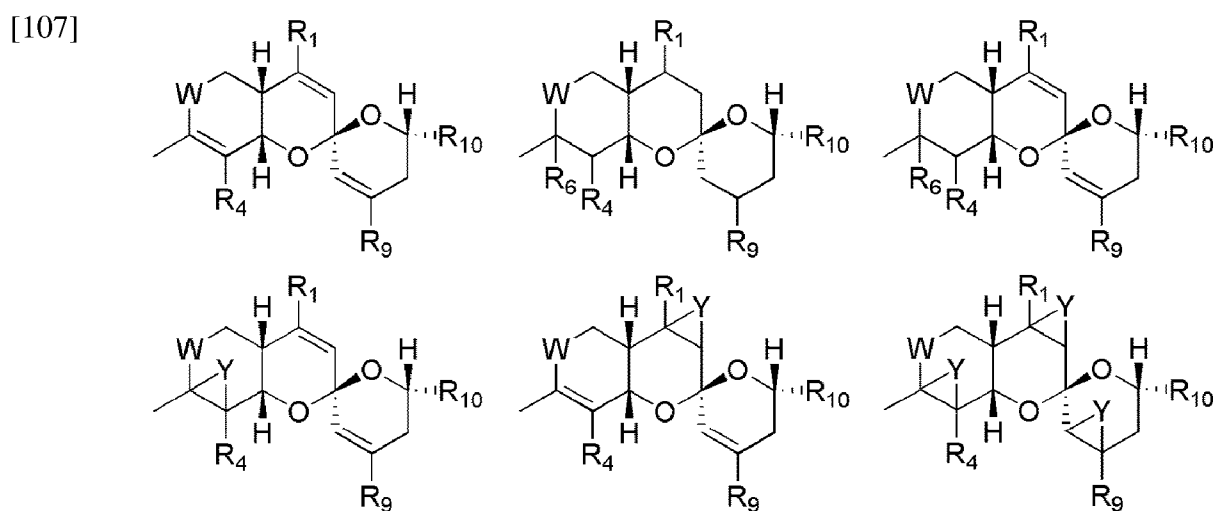
[102] Z는 O 또는 S이고;

[103] m은 1 내지 5의 정수이고;

[104] 상기 R_1 , R_{18} 및 R_{21} 의 헤테로아릴, R_2 , R_3 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{28} 의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, R_4 , R_6 , R_9 , R_{15} , R_{16} , R_{22} 내지 R_{25} 및 R_{31} 의 알킬, R_{11} 및 R_{12} 의 헤테로아릴, 아릴 및 R_{14} , R_{17} , R_{19} , R_{20} , R_{26} , R_{29} 및 R_{32} 내지 R_{35} 의 알킬, 아릴 및 R_{27} 의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬은 각각 (C1-C8)알킬, 할로젠, (C6-C20)아릴, (C6-C20)아르(C1-C8)알킬, 할로(C1-C8)알킬, 시아노, 니트로, (C1-C8)알콕시, (C6-C20)아릴옥시, (C1-C8)알킬티오, (C6-C20)아릴티오, 아미노, 모노 또는 디 (C1-C8)알킬아미노, 모노 또는 디 (C6-C20)아릴아미노, (C1-C8)알킬(C6-C20)아릴아미노, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴카보닐, (C1-C8)알콕시카보닐, (C6-C20)아릴옥시카보닐, (C2-C20)헤테로아릴, 히드록시, 포밀 및 카르복실로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있으며,

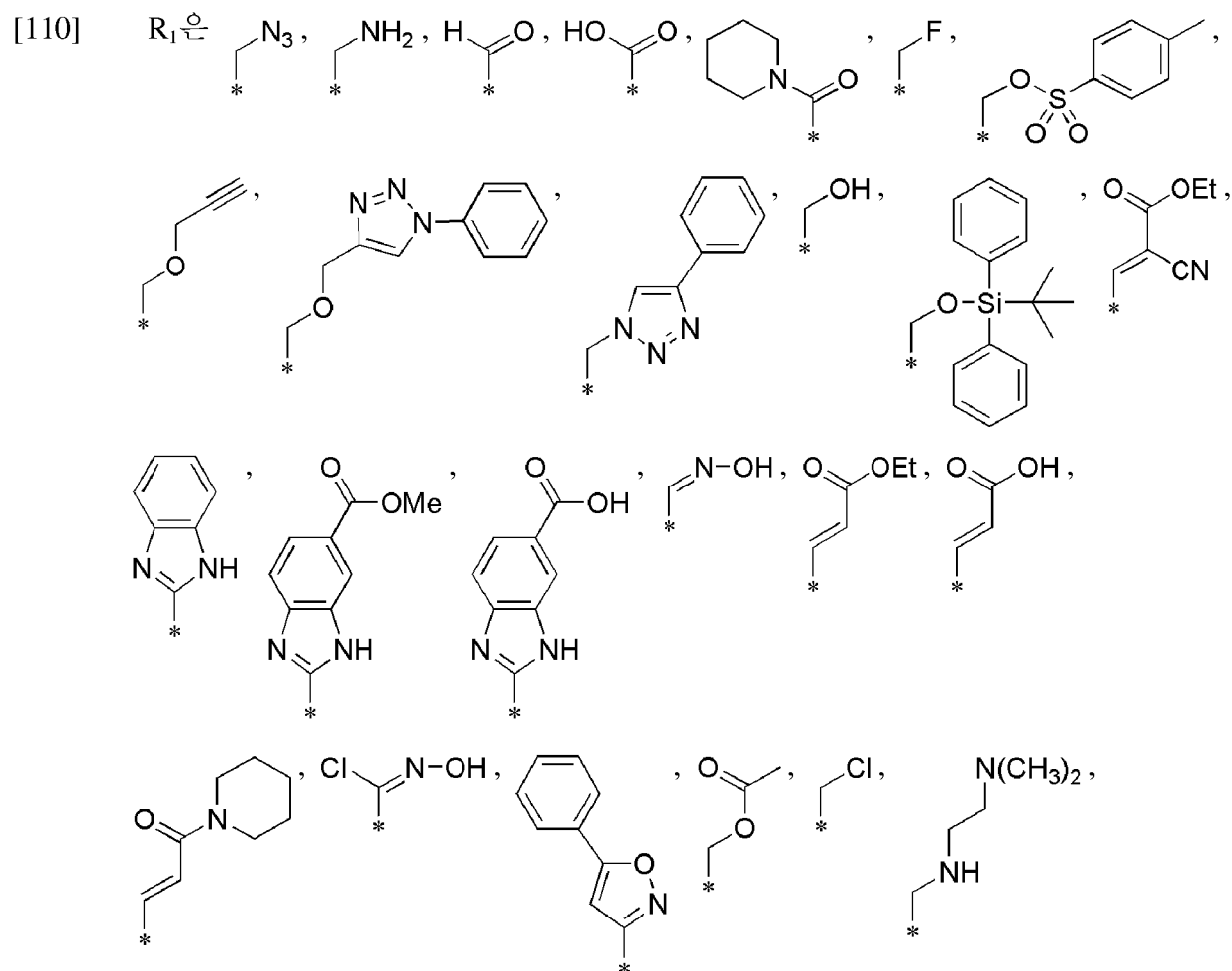
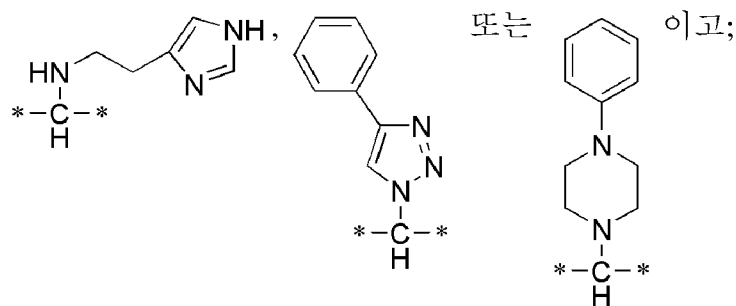
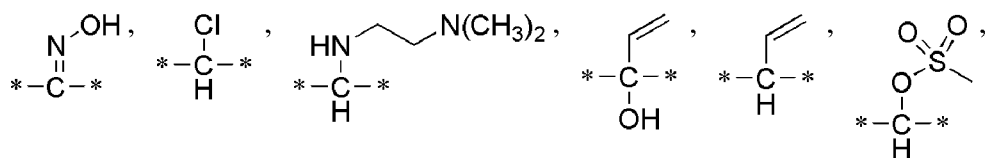
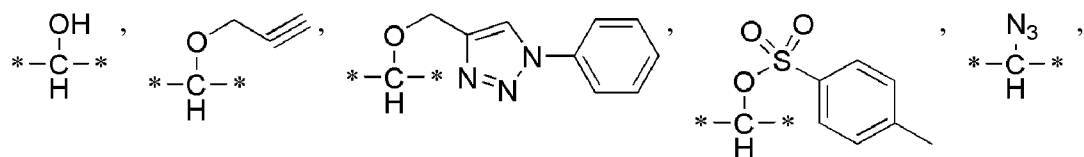
[105] 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.]

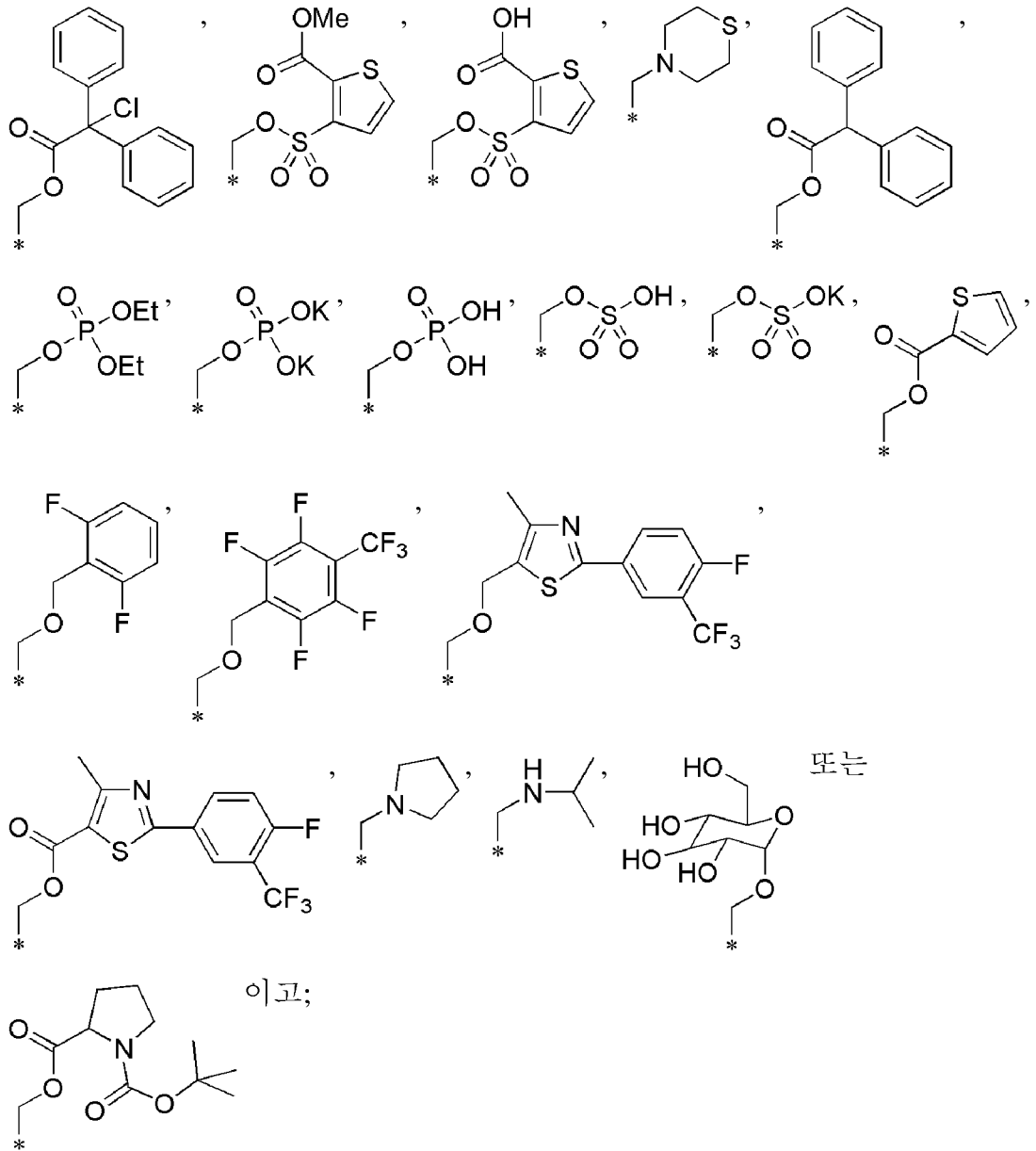
[106] 상기 화학식 II의 화합물들을 구체적으로 예시하면 다음과 같다:

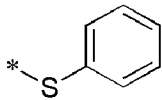


[108] [상기 Y는 O 또는 S이고;

[109]





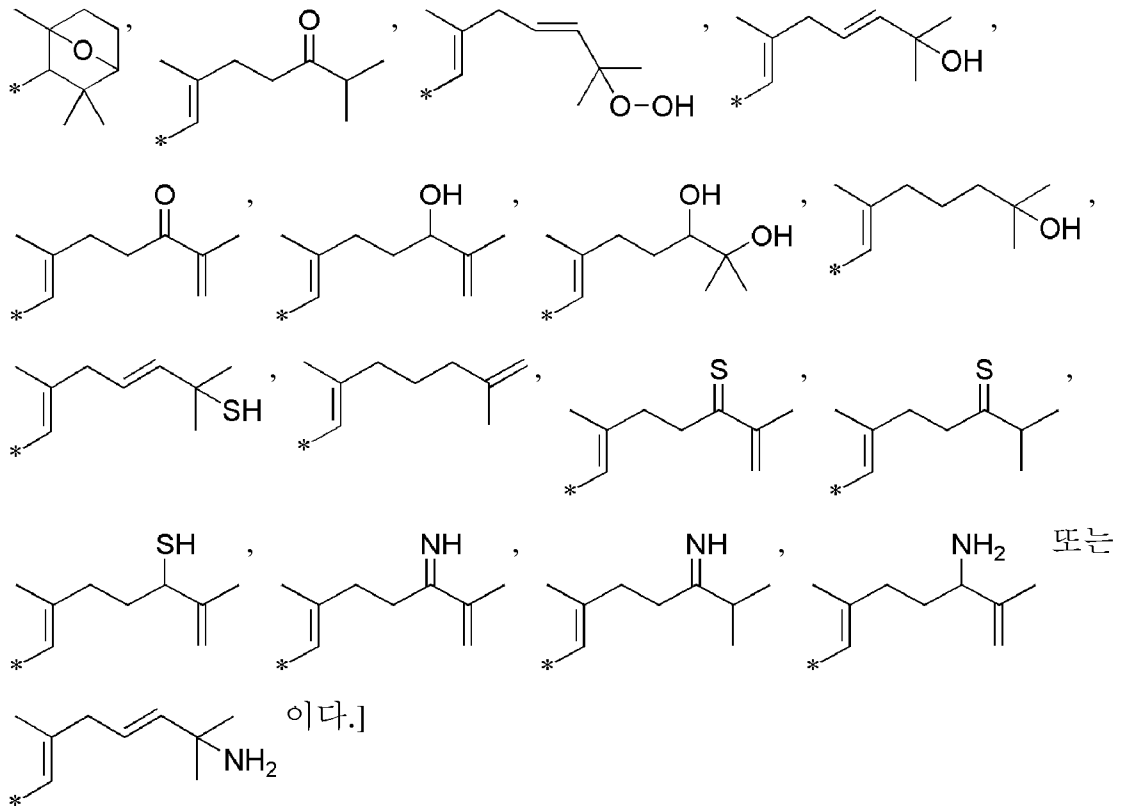
[111] R_4 는 H, CH₃, OH, SH, SeH, OTs, OMe, OAc, C(CN)₂ 또는  이고;

[112] R_6 는 H 또는  이고;

[113] R_9 는 CH₃, CH₂OH, CHO 또는 COOH 이고;

[114] R_{10} 는 CH₂CH₃, CHO, COOH, CH₂Cl, CH₂F, CH₂NH₂, CH₂OH, CH₂SH, CH₂SeH,





- [115] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병 및 당뇨병증(족부궤양증 또는 신부전증)의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [116] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [117] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [118] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 비만 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

- [119] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 파킨슨병, 정신분열병, 조울증과 같은 중추신경계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [120] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염과 기존 LXR 활성물질(agonists)을 복합제제로 하는 것을 특징으로 하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [121] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염과 기존 LXR 활성물질(agonists)을 복합제제로 하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [122] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 Nurrl 활성용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [123] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 LXR 억제용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [124] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병 및 당뇨병합병증(족부궤양증 또는 신부전증)의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다.
- [125] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다.
- [126] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환의

예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다.

- [127] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 비만의 예방 및 개선용 기능성 식품, 음료 및 화장품 조성물을 제공한다.
- [128] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 파킨슨병, 정신분열병, 조울증과 같은 중추신경계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다.
- [129] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염과 기존 LXR 활성물질(agonists)을 포함하는 하는 것을 특징으로 하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다.
- [130] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염과 기존 LXR 활성물질(agonists)을 포함하는 하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다.
- [131] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병 및 당뇨병합병증(족부궤양증 또는 신부전증)의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물을 제공한다.
- [132] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍과 같은 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물을 제공한다.
- [133] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 알콜성, 비알콜성 및 바이러스성 지방간 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물을 제공한다.
- [134] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 비만의 예방 및 개선용

기능성 사료 조성물을 제공한다.

- [135] 또한, 본 발명은 억제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 파킨슨병, 정신분열병, 조울증과 같은 중추신경계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물을 제공한다.
- [136] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 Nurr1 활성화를 통한 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다. 상기 질환은 당뇨병, 당뇨병병증(죽부케양증 또는 신부전증), 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 또는 동맥경화성 중풍), 지방간 질환(알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간), 비만 및 중추신경계 질환(파킨슨병, 정신분열증 또는 조울증)을 포함한다.
- [137] 또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 LXR 활성억제를 통한 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물을 제공한다. 상기 질환은 당뇨병, 당뇨병병증(죽부케양증 또는 신부전증), 심혈관계 질환(고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 또는 동맥경화성 중풍), 지방간 질환(알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간), 비만 및 중추신경계 질환(파킨슨병, 정신분열증 또는 조울증)을 포함한다.
- [138] 본 발명에서 말하는 LXR 활성물질(agonists)을 예시하면 아래와 같다, 하지만, 본 발명은 이하 예시된 물질에만 국한되지 않으며, 모든 LXR 활성물질에 적용된다[기존 LXR 활성물질: WO2010/054229, WO2010/039529, WO2010/023317, WO2009/150109, WO2009/040289, WO2009/024550, WO2009/021868, WO2008/119657, WO2008/073825, WO2007/092065, WO2007/081335, WO2007/050425, WO2007/050271, WO2007/047991, WO2007/002563, WO2007/002559, WO2006/109633, WO2006/073367, WO2006/073366, WO2006/073365, WO2006/073364, WO2006/073363, WO2006/066779, WO2006/046593, WO2006/037480, WO2006/017384, WO2006/003923, WO2005/121093, WO2005/113499, WO2005/077124, WO2005/077122, WO2005/058834, WO2005/023782, WO2005/023247, WO2005/023196, WO2005/023188, WO2005/016277 WO2005/005417, WO2005/005416, WO2004/076418, WO2004/072041, WO2004/026816, WO2004/024162, WO2004/024161, WO2004/011448, WO2004/009091, WO2003/106435, WO2003/099775, WO2003/099769, WO2003/090869, WO2003/090746, WO2003/090732, WO2003/082802, WO2003/082205,

WO2003/082192, WO2003/060078, WO2003/059884, WO2003/059874, WO2003/053352, WO2003/045382, WO2003/031408, WO2002/062302, WO2002/024632, WO2001/060818, WO2001/003705, WO2000/066611, WO2000/054759, WO1997/028137, EP1398032, 등].

[139] 상기 LXR 활성물질(agonist)은

N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T0901317) 또는 3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것이 바람직하다.

[140] 본 발명에 따른 치료학적 효과를 달성하는데 사용되는 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 양은 물론 특정 화합물, 투여 방법, 치료할 대상, 및 치료할 질환에 따라 달라지나, 통상적인 의약의 투여량에 의존하나, 보다 바람직하게는 상기 화학식 I의 화합물의 유효투입량은 1 내지 100 mg/kg(몸무게)/1일 범위 내에서 투여된다. 그리고, 1일 유효투입량 범위 내에서 하루에 한번 또는 하루에 여러 번 나누어 투입한다. 또한, 제형에 따라 경구투여 또는 국소 투여용 모두 가능하다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 경구투여 경우 기존의 모든 다양한 형태로 제조가능하며 예를 들어 정제, 분말제, 건조시럽, 씹을 수 있는 정제, 과립제, 추잉정, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제, 드링크제, 설하정 등의 여러 가지 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에 따른 정제는 유효량으로 생체이용성이 있는 임의의 형태 또는 방식, 즉, 경구경로로 환자에게 투여될 수 있으며, 치료 또는 예방하려는 질병 상태의 특성, 질병의 단계, 및 그 밖의 관련 사정에 따라 적합한 투여 형태 또는 방식을 용이하게 선택할 수 있으며, 본 발명에 따른 조성물이 정제인 경우 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있으며, 이러한 부형제의 비율 및 성질은 선택된 정제의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여경로 및 표준 약제 실무에 의해 결정될 수 있다.

발명의 효과

[141] 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 Nurr1 활성이 우수하여 혈당조절과 유지, 인슐린 비의존성 당뇨병 치료 및 이에 따른 합병증 발병을 예방할 수 있다. 또한 당대사와 관련된 호르몬의 조절을 통해 인슐린 민감도를 향상시키고, 췌장의 기능을 보호함으로써 공복혈당 조절 및 당뇨병 합병증(족부궤양증 및 신부전전증)의 발병을 예방할 수 있어, 당뇨병 및 당뇨병 합병증(족부궤양증 및 신부전전증) 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.

[142] 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 지방세포의 분화를 억제하는 효과가 우수하여 비만 개선, 예방 및 치료에 유용할 수 있다.

- [143] 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 간에서 지방산 생성을 억제하며, 간에 축적된 지방산을 태우고 열로 방출하는 베타 산화를 증진시켜 간에서의 지방 축적을 현격히 감소시켜 알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간 질환의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [144] 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 저밀도콜레스테롤(LDL) 감소시키고, 대식세포와 내피세포 유래 염증 사이토카인과 신호기작 단백질 및 간에서의 지방 생합성 효소의 발현 억제시킬 수 있기 때문에 단독으로 또는 현재까지 개발된 기존 LXR 활성물질(agonists)과 복합제제 형태로 고지혈증, 동맥경화증 등과 같은 심혈관계 질환의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [145] 또한 Nurr1의 활성화시키는 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 단독으로 파킨슨병, 조울증, 정신분열증과 같은 뇌질환의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [146] 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 기존 LXR 활성물질(agonists)과 복합제제로 알츠하이머병의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [147] 도 1은 CMDD-X의 화학구조식을 나타낸 그림이며,
- [148] 도 2은 화합물 CMDD-X의 Nurr1에 대한 활성을 나타낸 그래프이며,
- [149] 도 3은 화합물 CMDD-X의 선택성을 나타내 결과이며,
- [150] 도 4는 당뇨 db/db 마우스의 공복시 혈당(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [151] 도 5는 당뇨 db/db 마우스의 혈장 인슐린의 농도(CMDD-X 투여군)를 나타낸 그래프이며,
- [152] 도 6은 당뇨 db/db 마우스의 혈장 내 아디포넥틴 농도(CMDD-X 투여군)를 나타낸 그래프이며,
- [153] 도 7는 당뇨 db/db 마우스의 혈장 내 아디포넥틴 중합체 농도(CMDD-X 투여군)를 나타낸 그래프이며,
- [154] 도 8는 당뇨 db/db 마우스의 내당능(CMDD-X 투여군)을 측정한 그래프이며,
- [155] 도 9은 당뇨 db/db 마우스의 인슐린 저항성(CMDD-X 투여군)을 측정한 그래프이며,
- [156] 도 10은 고지방 섭취 마우스의 내당능(CMDD-X 투여군)을 측정한 그래프이며,
- [157] 도 11은 고지방 섭취 마우스의 인슐린 저항성(CMDD-X 투여군)을 측정한 그래프이며,
- [158] 도 12은 체내 축적된 포도당을 분해하여 지방합성을 촉진하는 유전자의 발현(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,

- [159] 도 13은 체내 축적된 포도당을 분해하여 새로이 생성된 지방을 분해하여 열로 방출함으로써 당뇨를 치료하는데 관여하는 유전자의 발현(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [160] 도 14는 당뇨 질환모델에서 당뇨합병증인 신부전증의 바이오마커인 혈중 요소질소량(BUN)(CMDD-X 투여군)을 측정한 그래프이며,
- [161] 도 15는 지방간 질환모델에서 투여물질에 의한 간기능 개선 효능(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이고,
- [162] 도 16은 투여물질의 저밀도콜레스테롤(LDL) 강하 효능(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이고,
- [163] 도 17은 지방간 질환모델에서 지방합성 관련 유전자의 발현 변화(CMDD-X 투여군)를 나타낸 그래프이며,
- [164] 도 18은 지방간 질환모델에서 지방을 분해하여 열로 방출함으로써 간기능을 개선시키는데 필요한 유전자의 발현(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [165] 도 19는 지방간 질환모델에서 염증 반응을 억제하여 간기능을 개선(CMDD-X 투여군)시키는데 필요한 유전자의 발현을 나타낸 그래프이며,
- [166] 도 20은 활성화된 대식세포에서 발현하는 사이토카인 유전자(TNF- α)의 증감(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [167] 도 21은 활성화된 대식세포에서 발현하는 사이토카인 유전자(IL-6)의 증감(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [168] 도 22는 활성화된 대식세포에서 발현하는 사이토카인(IL-6)의 농도(CMDD-X 투여군)를 나타낸 그래프이며,
- [169] 도 23은 활성화된 대식세포에서 발현하는 nitric oxide의 농도(CMDD-X 투여군)를 나타낸 그래프이며,
- [170] 도 24는 활성화된 대식세포에서 발현하는 inducible nitric oxide synthase의 증감(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [171] 도 25는 활성화된 내피세포에서 발현하는 사이토카인 유전자(MCP-1)의 증감(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [172] 도 26은 활성화된 내피세포에서 발현하는 세포간부착분자 유전자(VCAM-1)의 증감(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이며,
- [173] 도 27은 활성화된 내피세포에서 발현하는 세포간부착분자 단백질(VCAM-1)의 증감(CMDD-X 투여군)을 나타낸 western blotting 결과이며,
- [174] 도 28은 파킨슨병을 유도한 마우스에 상기 화합물을 투여 후, 마우스의 운동능력의 개선(CMDD-X 투여군)을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

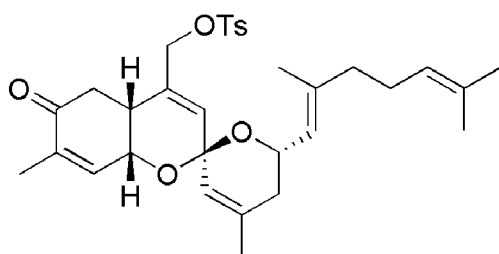
- [175] 이하, 본 발명을 실시예를 이용하여 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로서 본 발명은 하기 실시예에 의해 한정되지 않고 다양하게 수정 및 변경될 수 있다.

- [176] 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상 이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염과 이들 물질의 당뇨병, 당뇨병에 의한 신부전증 및 족부궤양증, 비만, 지방간, 고지혈증, 동맥경화증 및 동맥경화성 중풍 등과 같은 심혈관계 질환, 파킨슨병 및 알츠하이머병 등과 같은 뇌질환 예방 및 치료제로서의 용도를 밝히는 것이다.
- [177] 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상 이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염과 이들 물질의 당뇨병, 당뇨병에 의한 신부전증 및 족부궤양증, 비만, 지방간, 고지혈증, 동맥경화증 및 동맥경화성 중풍 등과 같은 심혈관계 질환, 파킨슨병 및 알츠하이머병 등과 같은 뇌질환 예방 및 개선에 도움이 되는 기능성 식품 및 음료의 유효성분으로서의 용도를 밝히는 것이다.
- [178] 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상 이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염과 이들 물질의 비만 예방 및 개선에 도움이 되는 화장품 유효성분으로서의 용도를 밝히는 것이다.
- [179] 상기 화학식 I의 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상 이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염과 이들 물질의 당뇨병, 당뇨병에 의한 신부전증 및 족부궤양증, 비만, 지방간, 고지혈증, 동맥경화증 및 동맥경화성 중풍 등과 같은 심혈관계 질환, 파킨슨병 및 알츠하이머병 등과 같은 뇌질환 예방 및 개선에 도움이 되는 기능성 사료의 유효성분으로서의 용도를 밝히는 것이다.

[180] 또한, 본 발명은 상기 화학식 II의 신규한 세스터터핀 화합물을 제공한다.

[181] 실시예 1: 화합물 1의 합성

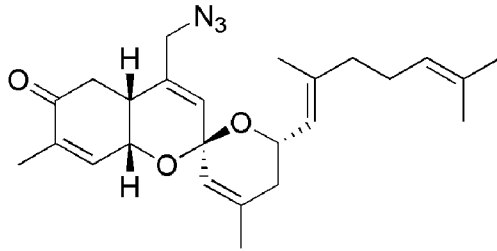
[182]



[183] 포바키탄 A(10mg, 0.025mmol, Rho *et. al.*, Organic Letters, 2009, 11, 5590-5593)을 디클로로메탄에 용해시키고 p-TsCl(5.4mg, 1.2eq)과 트라이에틸아민(0.01mmol)을 넣고 5시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액과 물(40ml)로 반응을 종결하였다. 유기용매 층을 물로 두 번 씻고 Na₂SO₄를 이용하여 건조한 다음 증발 농축기를 이용하여 농축하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 화합물 1을 얻었다. MS *m/z* 554 [M+H]⁺

[184] 실시예 2. 화합물 2의 합성

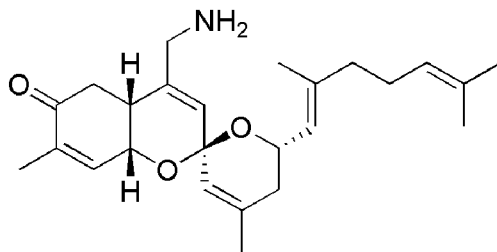
[185]



- [186] 화합물 **1**(10mg, 0.018mmol)을 DMF(dimethylformamide, 5ml)에 용해시키고 NaN₃(11.7mg, 10mmol)을 넣고 질소 조건, 70°C에서 8시간 동안 반응하였다. 반응액을 냉각한 후 얼음물을 넣고 물로 씻은 후 유기용매 층을 분리하였다. Na₂SO₄로 건조 한 후 감압 증류 하여 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **2**를 얻었다. MS *m/z* 424 [M+H]⁺

- [187] 실시예 3. 화합물 **3**의 합성

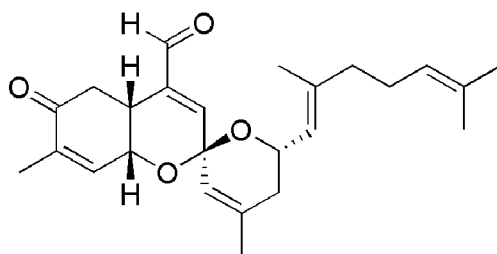
[188]



- [189] 화합물 **2**(10mg, 0.023mmol)를 아세트나이트릴(5ml)에 용해시키고 NaI(0.20mmol)을 넣고 FeCl₃(0.032mmol)을 넣었다. 반응액을 20분간 교반 한 후 클로로포름(5ml)을 넣어 반응을 종결한다. Na₂SO₃수용액과 NaHCO₃수용액을 이용하여 씻고, 얻어진 유기용매층을 다시 소금물로 씻었다. 유기용매층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압증류 하여 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **3**을 얻었다. MS *m/z* 398 [M+H]⁺

- [190] 실시예 4. 화합물 **4**의 합성

[191]

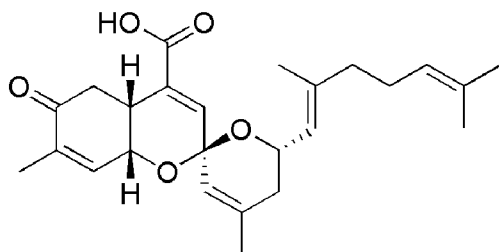


- [192] 포바키탈 A(20mg, 0.050mmol)를 디클로로메탄(8ml)에 녹인 후 디클로로메탄(10ml)에 준비된 테스마틴 페리오디난(21.3mg, 0.050mmol)을 넣은 후 교반하였다. 30분 후 균질 반응액에 디클로로메탄(50ml)을 넣고 1.3M NaOH(20ml)와 물(25ml)을 넣었다. 유기용매층을 감압증류하여 잔류물을 얻고 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 화합물 **4**(15.9mg, 80%)을 얻었다. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.59(3H,s), 1.67(3H,s), 1.78(3H,s), 1.79(3H,s), 1.87(3H,s), 2.12(6H,m), 2.38(1H,t), 2.71(1H,dd), 3.02(1H,d), 4.56(1H,s), 4.82(1H,t), 5.11(1H,s), 5.27(1H,d), 5.40(1H,s), 6.53(1H,s), 6.67(1H,d), 9.52(1H,s). MS *m/z* 397

[M+H]⁺

[193] 실시예 5. 화합물 5의 합성

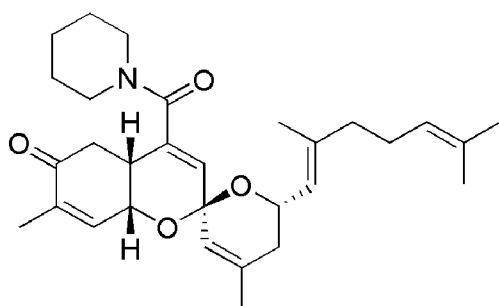
[194]



[195] 80% NaClO₂(45.3mg, 20eq)와 NaH₂PO₄ · 2H₂O(52mg, 15eq.)을 물(5ml)에 준비하고 0°C에서 삼차부틸알콜(10ml)에 녹인 화합물 4(10mg, 0.025mmol)과 2-메틸부트-2-인(10ml)을 넣었다. 다이옥산(5ml)을 추가하여 혼합물을 실온에서 8.5시간동안 교반하였다. 물(45ml)로 희석한 후 목적 생성물을 클로로포름(2*30ml)으로 추출하여 소금물(60ml)과 물(40ml)로 씻고 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압증류하고 남은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하면 부정형의 화합물 5(9.5mg, 91% 수율)를 얻었다. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ1.63(3H,s), 1.69(3H,s), 1.79(3H,s), 1.83(3H,s), 1.92(3H,s), 2.03-2.16(6H,m), 2.36(1H,t), 2.71(1H,dd), 2.99(1H,d), 4.50(1H,s), 4.76(1H,t), 5.12(1H,s), 5.24(1H,d), 5.35(1H,s), 6.39(1H,s), 6.73(1H,d). MS *m/z* 413 [M+H]⁺

[196] 실시예 6. 화합물 6의 합성

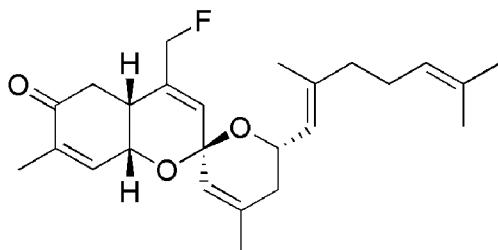
[197]



[198] 화합물 5(10mg, 0.024mmol)를 무수 다이클로로메탄(5ml)에 녹인 후 옥사일클로라이드(1.0ml)을 넣고 3시간 동안 교반하였다. 과량의 옥사일클로라이드를 감압증류하여 제거한 후 디클로로메탄(2ml)에 준비한 산염화물과 혼합하고 피페리딘(2mg, 0.024mmol)을 넣었다. 1시간 동안 교반한 후 물과 혼합하고 유기용매층을 분리 한 후 물(25ml)로 씻었다. Na₂SO₄로 건조하고 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6을 얻었다(1.9mg, 92%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):δ1.56-1.68(12H, s) 1.76(6H, s) 1.88(3H, s) 2.04-2.13(6H, m) 2.54(2H, d) 3.92(1H, m), 3.51(4H, bs) 4.66(1H, s) 4.77(1H, s) 5.10(1H,s) 5.23(1H, d) 5.36(1H, s), 5.63(1H,s) 6.65(1H, s). MS *m/z* 480 [M+H]⁺

[199] 실시예 7. 화합물 7의 합성

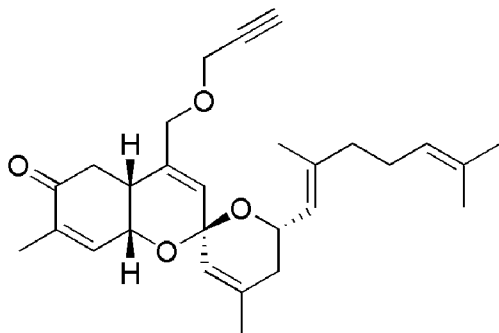
[200]



- [201] 포바키탄 A(10mg, 0.025mmol)를 디클로로메탄(2ml)에 녹이고, 디클로로메탄(5ml)에 준비된 DAST(diethylaminosulfur trifluoride, Et_2NSF_3) (6.06mg, 1.5eq)을 -78°C 에서 천천히 혼입하였다. 반응액의 온도를 실온으로 올리고 물과 혼합하였다. 유기용매층을 물로 씻은 후 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하고 감압증류하여 얻어진 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 7.8mg의 화합물 **7**을 얻었다(78%). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.61(3H,s), 1.70(3H,s), 1.77(3H,s), 1.78(3H,s), 1.85(3H,s), 2.08-2.16(6H,m), 2.512.68(3H,m), 4.61(1H,d), 4.71-4.83(2H,m), 4.92(1H,m), 5.10(1H,d), 5.27(1H,d), 5.35(1H,s), 5.73(1H,d), 6.67(1H,d). MS m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- [202] 실시예 8. 화합물 **8**의 합성

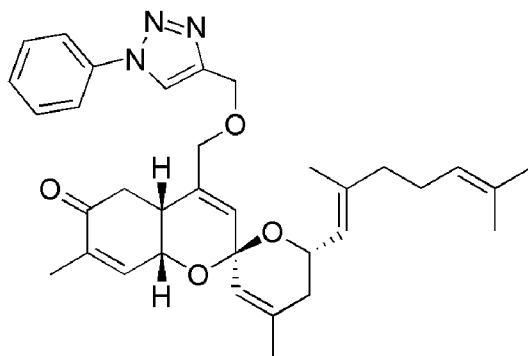
[203]



- [204] 포바키탄 A(20mg, 0.050mmol)을 무수 DMF(10ml)에 준비하였다. 무수 K_2CO_3 (6.93mg, 2eq)을 넣어주고 혼합액을 40°C 에서 30분간 반응하였다. 프로파길 브로마이드(3-bromopropyne, 12mg, 2eq)를 혼합액에 천천히 넣어주고 TLC에서 반응의 진행을 확인하며 6시간동안 더 진행하였다. 물(50ml)로 반응을 종결하고 에틸아세테이트(3*50ml)로 추출하였다. 유기용매층을 물(50ml*2)로 씻은 후 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 감압증류하고 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **8** 15.2mg(70%) 얻었다. MS m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- [205] 실시예 9. 화합물 **9**의 합성

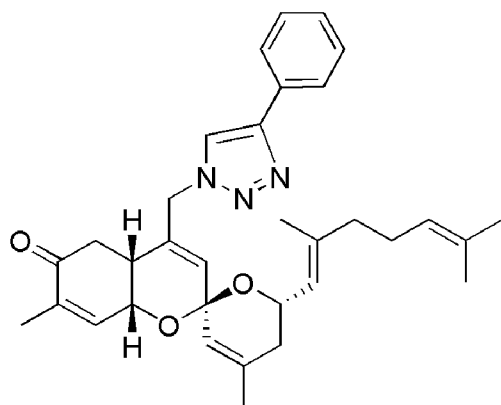
[206]



[207] 화합물 **8**(10mg, 0.022mmol)과 페닐아자이드(2.7mg, 0.022mol)을 DMF(5ml)에 녹인 후 65°C에서 교반하면서 1M 소듐 아스코베이트(0.2ml, 0.11mmol)과 1M CuSO₄(0.1ml, 10mol%)을 순차적으로 넣었다. 반응용액은 65°C에서 24시간동안 교반하였으며, 차가운 물을 천천히 넣어주어 반응을 종결하였다. 물이 들어가면서 생긴 침전물을 거르고 물로 씻은 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. MS *m/z* 556 [M+H]⁺

[208] 실시예 10. 화합물 **10**의 합성

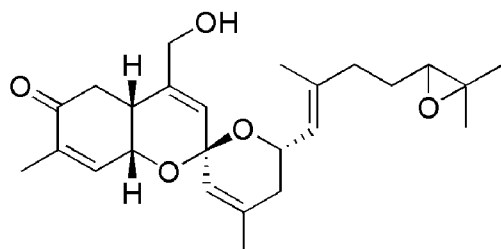
[209]



[210] 화합물 **2**(10mg, 0.023mmol)를 페닐 아세틸렌(2.4mg, 0.023mmol)과 함께 DMF(5ml)에 준비하고 65°C에서 교반하면서 1M 소듐 아스코베이트(0.2ml, 0.11mmol)과 1M CuSO₄(0.1ml, 10mol%)을 순서대로 넣었다. 반응액을 65°C에서 24시간동안 교반하였으며, 차가운 물을 천천히 넣으므로 반응을 종결하였다. 물이 들어가면서 생긴 침전물을 거르고 물로 씻은 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. MS *m/z* 526 [M+H]⁺

[211] 실시예 11. 화합물 **11**의 합성

[212]

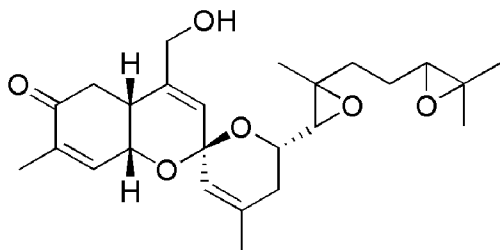


[213] 포바키타 A(8mg, 0.017mmol)을 메탄올(4ml)에 혼합하고 K₂CO₃(3.6mg,

0.026mmol)을 넣어 상온에서 2시간동안 교반하였다. 반응액을 물(50ml)과 에틸아세테이트(3*50ml)을 이용하여 층분리하였다. 유기용매층을 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하고 감압증류하여 남은 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 하여 화합물 **11**를 얻었다 MS m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[214] 실시예 12. 화합물 **12**의 합성

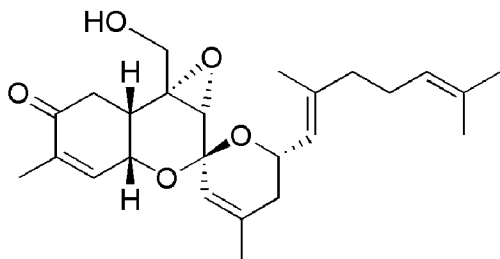
[215]



[216] 포바키탈 A(10mg, 0.024mmol)를 디클로로메탄(5ml)에 녹인 후 디클로로메탄(6ml)에 녹인 *m*-CPBA(10.2mg, 2.4eq)을 0°C에서 천천히 섞었다. 실온에서 3시간동안 교반한 후 NaHCO_3 포화 수용액을 넣고 30분을 더 교반하였다. 반응 혼합물은 디클로로메탄 추출하였으며, 유기 용매 층은 물로 씻고 건조한 후 감압 증류 하였다. 잔류물은 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였으며, 화합물 **12** 7.7mg(70%)얻었다. MS m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[217] 실시예 13. 화합물 **13**의 합성

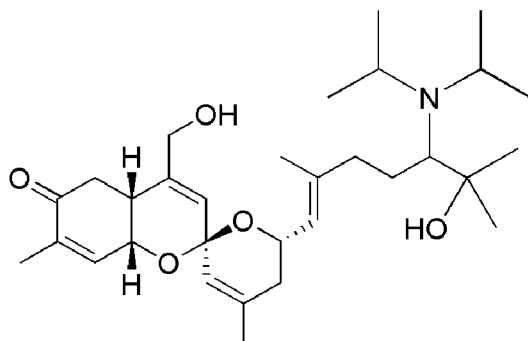
[218]



[219] 무수 디클로로메탄(5ml)에 잘게 부순 분자체(100mg)를 섞은 후 -20°C로 냉각하였다. (-)-Diethyl-tartrate (1.5mg, 0.2eq)와 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (2.1mg, 0.2eq)를 넣은 후 30분간 교반하였다. 포바키탈 A(15mg, 0.037mmol)을 넣고 추가적으로 30분 동안 교반하였다. TBHP(tert-butyl hydroperoxide) (4mg, 1.2eq)을 넣고 3시간 동안 교반한 후 TLC로 반응의 진행을 확인하였다. 0°C에서 물(10ml)을 이용하여 반응을 종결하고 0°C에서 1시간동안 더 교반하였다. 30% NaOH 수용액(2ml)과 NaCl(2ml)수용액을 혼합하고 30분간 교반한 후 셀라이트층을 이용하여 필터하였다. 셀라이트층을 디클로로메탄을 이용하여 씻었으며, 유기용매를 감압증류하여 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **13**을 얻었다. MS m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[220] 실시예 14. 화합물 **14**의 합성

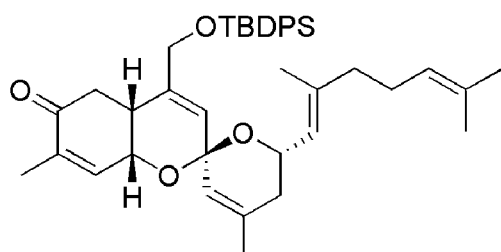
[221]



[222] 화합물 **11**(10mg, 0.024mmol)을 THF(5ml)에 녹인 후 다이아이소프로필아민(1.2mmol)을 섞고 4시간 동안 교반하였다. 반응액의 온도를 0°C로 낮추고 물(20ml)로 반응을 종결하였다. 유기용매층을 분리하고 무수 Na₂SO₄를 이용하여 건조하였으며, 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **14**를 얻었다. MS *m/z* 516 [M+H]⁺

[223] 실시예 15. 화합물 **15**의 합성

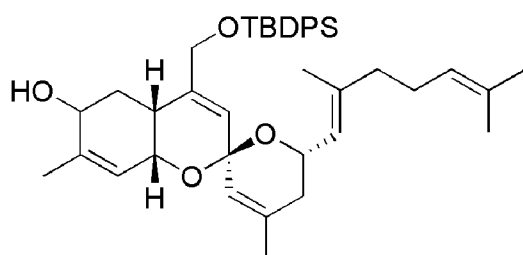
[224]



[225] 포바키탈 A(10mg, 0.025mmol)과 이미다졸(3.4mg, 0.05mmol)을 DMF(10ml)에 녹인 후 삼차 부틸다이페닐실릴클로라이드(8.2ml, 0.03mmol)을 0°C에서 더한 후 6시간동안 교반하였다. 반응이 마무리된 후 물과 에틸아세테이트(2*15ml)를 이용하여 층분리하였으며, 유기용매층은 Na₂SO₄를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **15**을 얻었다. MS *m/z* 637 [M+H]⁺

[226] 실시예 16. 화합물 **16**의 합성

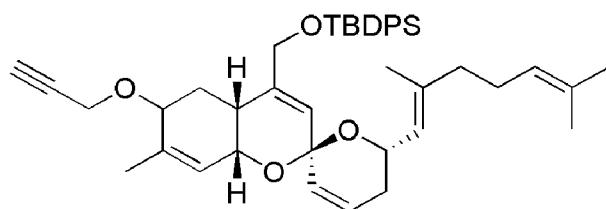
[227]



[228] 화합물 **13**(10mg, 0.015mmol)을 디클로로메탄(1ml)에 녹이고 -78°C에서 DIBAL-H((i-Bu)₂AlH)₂, 40ul, 1.5M in toluene)을 더하고 30분간 교반하였다. 에탄올(10ul)을 이용하여 반응을 종결시키고 물(10ml)과 NaF(20mg)을 넣어주었다. 유기용매층을 분리하여 건조하였으며, 감압증류하여 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **16**을 얻었다. MS *m/z* 639 [M+H]⁺

[229] 실시예 17. 화합물 **17**의 합성

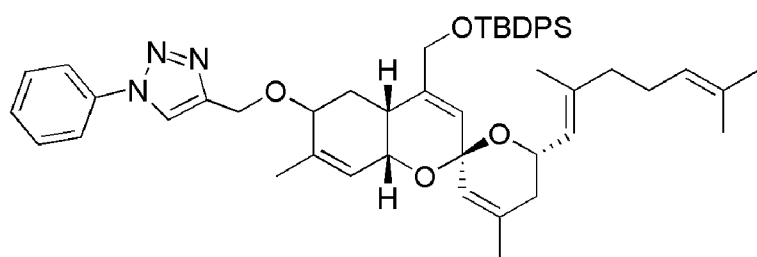
[230]



[231] 화합물 **17**은 화합물 **16**(10mg, 0.016mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **8**을 합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS m/z 663 [M+H]⁺

[232] 실시예 18. 화합물 **18**의 합성

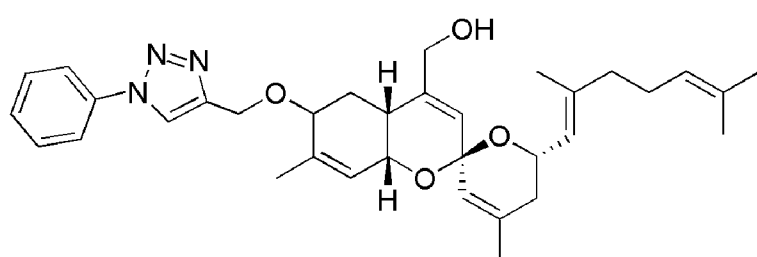
[233]



[234] 화합물 **18**은 화합물 **17**(10mg, 0.015mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **9**을 합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS m/z 796 [M+H]⁺

[235] 실시예 19. 화합물 **19**의 합성

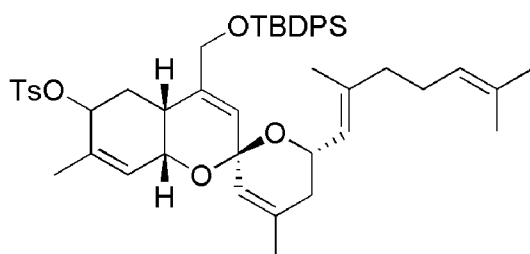
[236]



[237] 무수 THF(10ml)에 녹여 준비한 화합물 **18**(10mg, 0.013mmol)에 TBAF(tetra-n-butylammonium fluoride, (CH₃CH₂CH₂CH₂)₄N⁺F⁻) (4mg, 0.015 mmol)을 넣었으며, 실온에서 4시간동안 교반하였다. 반응액은 암모늄클로라이드 포화수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 층분리를 수행하였으며, 얻어진 유기용매층을 Na₂SO₄를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **19**을 얻었다. MS m/z 558 [M+H]⁺

[238] 실시예 20. 화합물 **20**의 합성

[239]

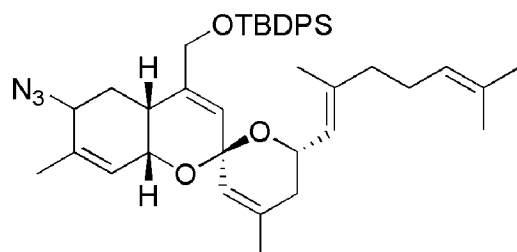


[240] 화합물 **20**은 화합물 **15**(10mg, 0.016mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **1**을

합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS m/z 793 [M+H]⁺

[241] 실시예 21. 화합물 **21**의 합성

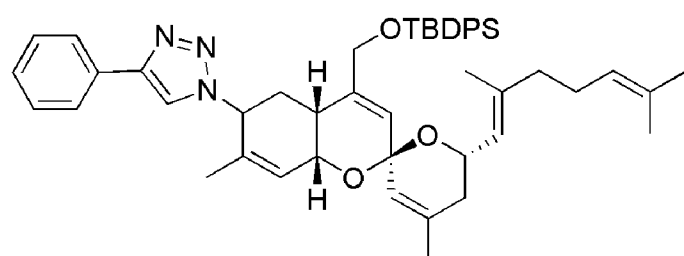
[242]



[243] 화합물 **21**은 화합물 **20**(10mg, 0.013mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **2**을 합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS m/z 664 [M+H]⁺

[244] 실시예 22. 화합물 **22**의 합성

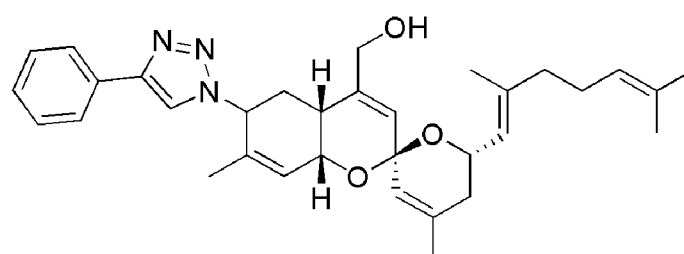
[245]



[246] 화합물 **22**은 화합물 **21**(10mg, 0.015mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **10**을 합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS m/z 766 [M+H]⁺

[247] 실시예 23. 화합물 **23**의 합성

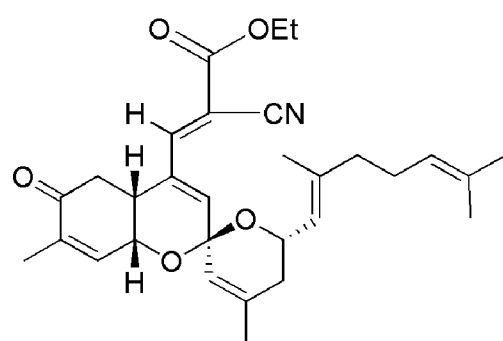
[248]



[249] **23**번 물질은 **22**번 물질(10mg, 0.013mmol)을 시작물질로 하여, **19**번 물질을 합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS m/z 528 [M+H]⁺

[250] 실시예 24. 화합물 **24**의 합성

[251]

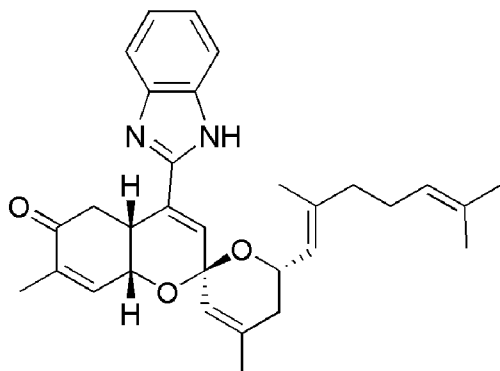


[252] 화합물 **4**(10mg, 0.025mmol)을 피리딘(5ml)에 녹인 후 에틸시아노아세테이트(5.7mg, 2eq)와 작은 양의 피페리딘을 넣었다. 반응액은

8시간동안 교반하였으며 TLC를 이용하여 반응의 진행을 확인하였다. 물과 디클로로메탄을 이용하여 반응을 종결하고 층분리를 진행하였다. 유기용매층을 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **24**을 얻었다. MS m/z 492 $[M+H]^+$

[253] 실시예 25. 화합물 **25**의 합성

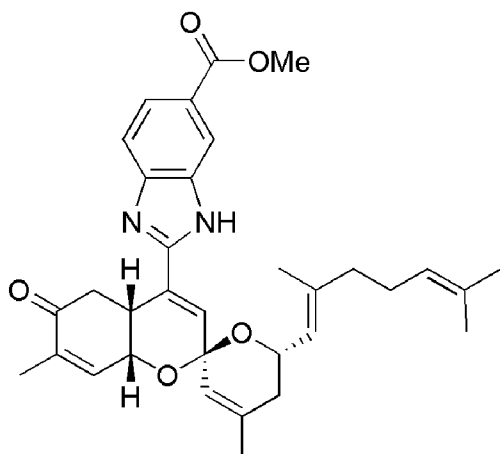
[254]



[255] 화합물 **4**(10mg, 0.025mmol)과 *o*-페닐렌다이아민(2.3mg, 0.025mmol)을 물/아세트나이트릴 1:1 혼합액(3ml)에 녹인 후 클라이직(20mg)을 넣고 실온에서 충분히 교반하였다. 디클로로메탄을 이용하여 추출한 후 물로 씻고 Na_2SO_4 로 건조하여 감압증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **25**을 얻었다. MS m/z 485 $[M+H]^+$

[256] 실시예 26. 화합물 **26**의 합성

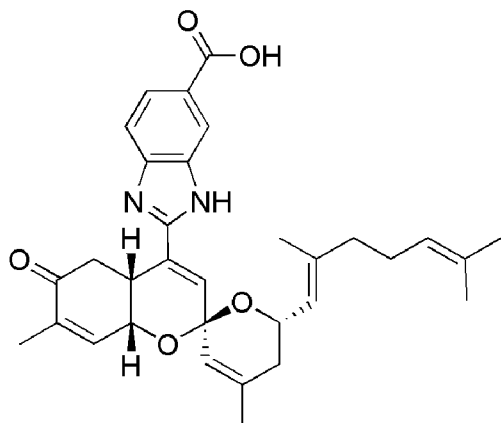
[257]



[258] 화합물 **26**은 화합물 **4**(10mg, 0.025mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **25**을 합성한 방법을 이용하여 9.4mg을 얻었다(69%). MS m/z 543 $[M+H]^+$

[259] 실시예 27. 화합물 **27**의 합성

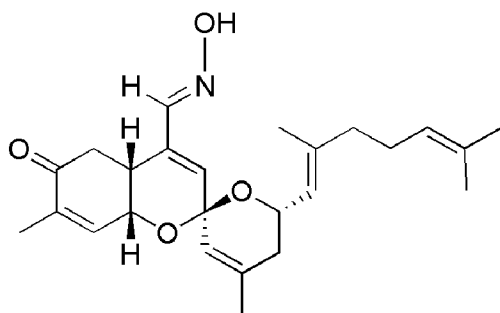
[260]



- [261] 화합물 **26**(10mg, 0.018mmol)과 NaOH(1.5mg, 0.036mmol)을 메탄올에 녹인 후 50°C에서 5시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 물과 염산을 이용하여 중화하고 에틸아세테이트(25ml)를 이용하여 층분리를 진행하였으며, 무수 Na₂SO₄를 이용하여 건조 한 후 감압증류하여 얻어진 잔류물은 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였으며, 화합물 **27**을 얻었다(6.16mg, 65%). MS *m/z* 529 [M+H]⁺

- [262] 실시예 28. 화합물 **28**의 합성

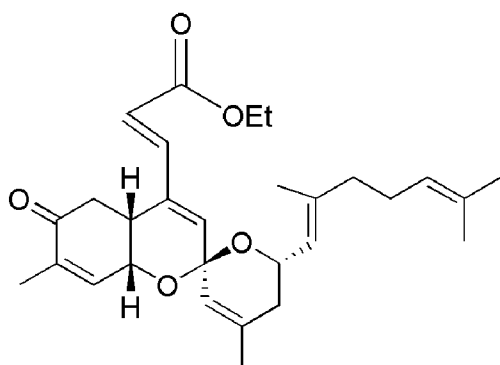
[263]



- [264] 화합물 **4**(10mg, 0.025mmol)을 에탄올과 물(7:3) 용액(3ml)에 녹인 후 NH₂OH.HCl(3.45mg, 2eq)과 NaHCO₃(4.2mg, 2eq)을 넣은 후 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응액에 얼음물(30ml)을 부은 후 에틸아세테이트(2*25ml)를 이용하여 층분리하였다. 얻어진 유기용매층은 무수 Na₂SO₄를 이용하여 건조하고 감압증류하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **28**을 얻었다(8.83mg, 86%). MS *m/z* 412 [M+H]⁺

- [265] 실시예 29. 화합물 **29**의 합성

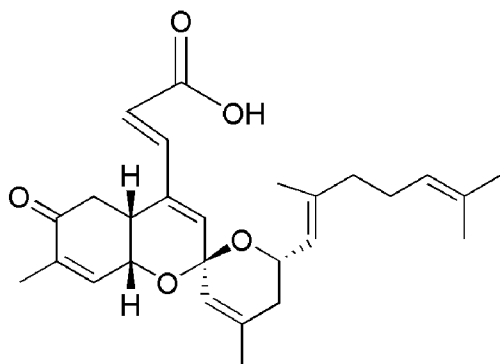
[266]



[267] NaOH(0.7mg, 0.03mmol)를 디에틸에테르(5ml)에 넣고 질소 조건을 만들었다. 디에틸에테르(2ml)에 녹인 트리에틸포스포노아세테이트(6.7mg, 0.03mmol)을 넣고 20분 동안 교반한 후 0°C에서 30분 동안 더 교반하였다. 화합물 **4**(10mg, 0.025mmol)을 에테르(20ml)에 녹여서 상기 반응액에 천천히 더했으며, 4시간 동안 교반을 하였다. 물(20ml)과 염산(5ml), 에테르(4*20ml)을 넣었으며, 얻어진 유기용매층을 MgSO₄를 이용하여 건조하고 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29**(9.1mg, 78%)을 얻었다. MS *m/z* 467 [M+H]⁺

[268] 실시예 30. 화합물 **30**의 합성

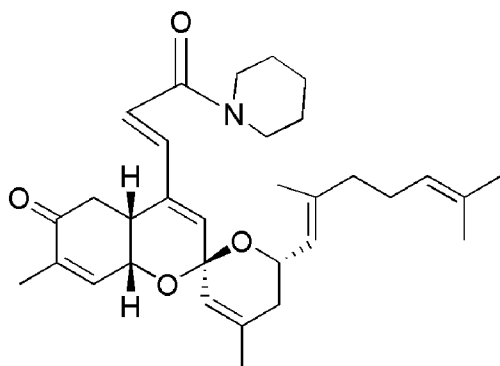
[269]



[270] 화합물 **30**은 화합물 **29**(10mg, 0.021mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **27**을 합성한 방법을 이용하여 6.9mg을 얻었다(74%). MS *m/z* 439 [M+H]⁺

[271] 실시예 31. 화합물 **31**의 합성

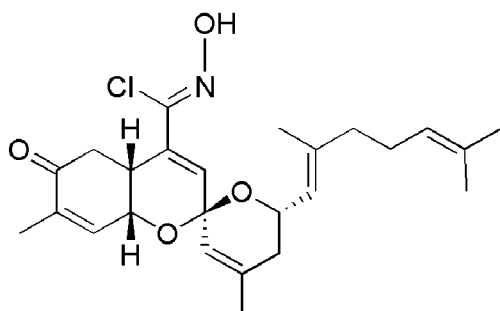
[272]



[273] 화합물 **31**은 화합물 **30**(10mg, 0.022mmol)을 시작물질로 하여, 화합물 **6**을 합성한 방법을 이용하여 얻었다. MS *m/z* 506 [M+H]⁺

[274] 실시예 32. 화합물 **32** 합성

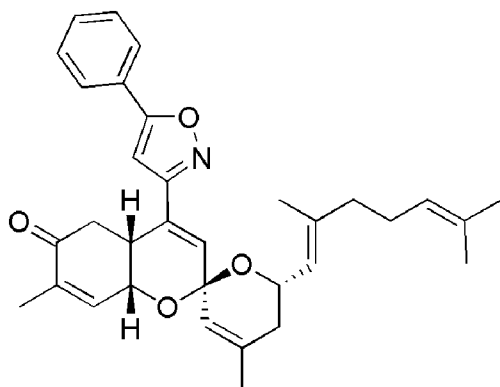
[275]



- [276] 화합물 **28**(10mg, 0.024mmol)과 *N*-클로로석신이마이드(3mg, 0.024mmol)의 혼합물을 디클로로메탄(3ml)에 녹인 후 5분 동안 실온에서 교반하였다. 30분 동안 더 교반한 후 물(20ml)과 디클로로메탄(2*20ml)을 이용하여 충분히 분리하였으며, 유기용매층은 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압증류하여 얻어진 잔류물은 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 화합물 **32**을 얻었다. MS *m/z* 446 [M+H]⁺

[277] 실시예 33. 화합물 **33**의 합성

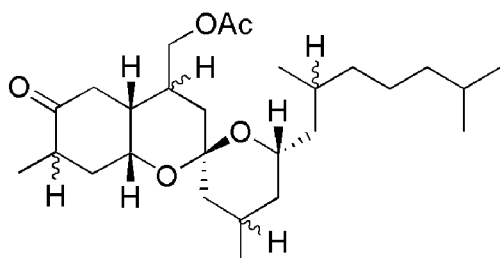
[278]



- [279] 화합물 **28**(10mg, 0.024mmol)과 *N*-클로로석신이마이드(3mg, 0.024mmol)의 혼합물을 디클로로메탄(3ml)에 녹인 후 5분 동안 실온에서 교반하였다. 화합물 **32**이 생성됨이 TLC에서 확인된 후 페닐아세틸린(10mg, 0.1mmol)과 트라이에틸아민(0.028mmol)을 반응액에 넣었다. 30분 동안 더 교반한 후 물(20ml)과 디클로로메탄(2*20ml)을 이용하여 충분히 분리하였으며, 유기용매층은 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압증류하여 얻어진 잔류물은 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하였으며, 화합물 **33**을 얻었다. MS *m/z* 512 [M+H]⁺

[280] 실시예 34. 화합물 **34**의 합성

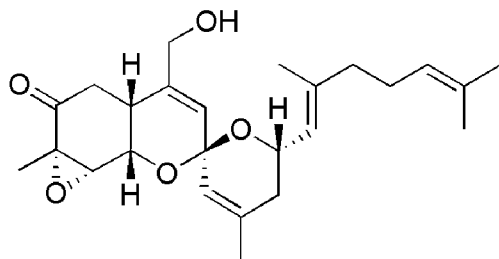
[281]



- [282] 포바키탈 아세테이트(10mg, 0.02mmol)을 10% Pd/C(5mg)을 이용하여 수소 조건에서 메탄올(4ml) 용매를 이용하여 10시간 동안 반응하여 얻었다. 셀라이트를 이용하여 필터하고 메탄올을 이용하여 씻어 나온 유기용매층을 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **34** 9mg(91%)을 얻었다. MS *m/z* 451 [M+H]⁺

[283] 실시예 35. 화합물 **35**의 합성

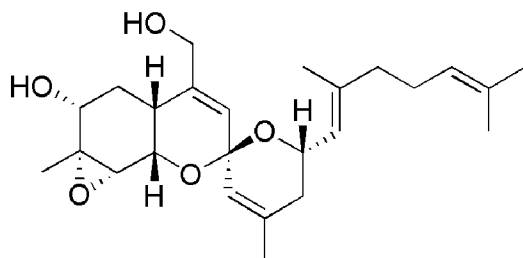
[284]



- [285] 하이드로젠퍼옥사이드(4.6ul, 0.068mmol)과 포바키타 아세테이트(10mg, 0.02mmol)을 메탄올(10ml), 6N 소듐퍼옥사이드(7.5ul, 0.045mmol)와 0°C에서 6시간 동안 반응하였다. 디클로로메탄과 물을 이용하여 층분리하였으며, 유기용매층을 Na₂SO₄를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 하여 화합물 **35**을 얻었다(8mg, 87%).¹
H-NMR(300MHz, CDCl₃): 1.27(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.98-1.86(m, 8H), 2.08-2.88(m, 5H), 2.54-2.69(m, 2H), 3.48(s, 1H), 4.09(br s, 2H), 4.75(br s, 2H), 5.11(br s, 1H), 5.26(s, 1H), 5.29(br s, 1H), 5.58(br s, 1H). MS *m/z* 415 [M+H]⁺

- [286] 실시예 36. 화합물 **36**의 합성

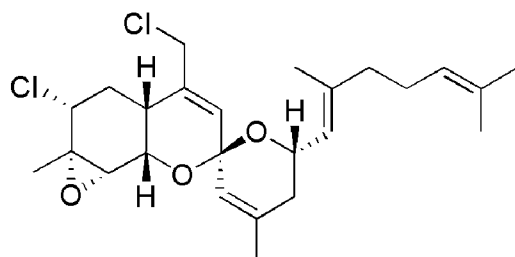
[287]



- [288] NaBH₄(1mg, 0.033mmol)을 메탄올(6ml)에 녹인 화합물 **35**(7mg, 0.016mmol)에 0°C에서 섞었다. 반응액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 용매를 감압증류하고 남은 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압증류하고 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **36**(6mg, 92%)을 얻었다. MS *m/z* 417 [M+H]⁺

- [289] 실시예 37. 화합물 **37**의 합성

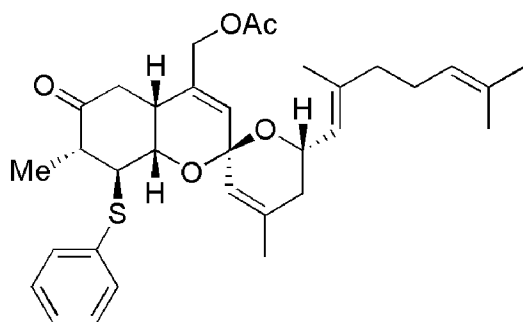
[290]



- [291] 화합물 **36**(5mg, 0.012mmol)과 TPP(12mg, 0.048mmol), *N*-클로로석신이마이드(6mg, 0.48mmol)을 톨루엔 용매에 섞고 80°C에서 6시간동안 반응하였다. 반응이 완료된 후 용매를 감압증류하고 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **37**(5mg, 93%)을 얻었다. MS *m/z* 453 [M+H]⁺

[292] 실시예 38. 화합물 **38**의 합성

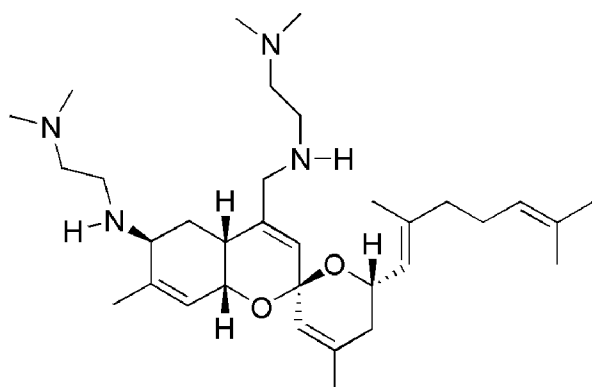
[293]



[294] 포바키탄 아세테이트(10mg, 0.02mmol)를 THF 용매에 벤젠티올(9.3ul, 0.09mmol)과 트라이에틸아민(0.05ml)과 함께 넣고 10시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후 반응액은 물(20ml)과 에틸아세테이트를 이용하여 충분히 분리하였다. 유기용매층은 건조 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였으며 화합물 **38**을 얻었다. MS m/z 551 $[M+H]^+$

[295] 실시예 39. 화합물 **39**의 합성

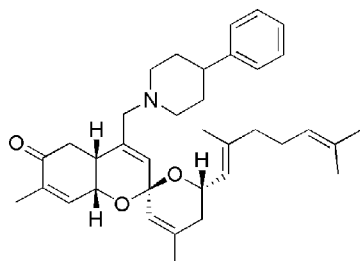
[296]



[297] DIABL(0.5ml)을 -78°C에서 무수 THF에 녹인 포바키탄 아세테이트(30mg, 0.06mmol)에 넣었다. 포화 암모늄 클로라이드 용액을 넣고 에틸아세테이트(2*20ml)을 이용하여 충분히 분리하였다. 얻어진 유기용매층을 소듐설페이트로 건조하고 감압증류하여 얻은 잔류물을 이용하여 다음 반응을 진행하였다. 얻어진 잔류물(17mg)을 무수 다이클로로메탄(10ml)과 트라이에틸아민(0.2ml)을 0°C에서 천천히 섞었다. 메실 클로라이드를 같이 1시간동안 상온에서 반응시킨 후 다이클로로메탄과 물을 이용하여 충분히 분리한 후 유기용매층을 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 18mg의 결과물을 얻었다. 이 결과물(10mg)을 Cs₂CO₃(100mg, 0.3mmol)과 함께 DMF에서 N-다이메틸아미노프로필아민(81mg, 0.78mmol)과 70°C에서 4시간 동안 반응하였다. 컬럼크로마토그래피를 이용하여 화합물 **39**을 얻었다. MS m/z 541 $[M+H]^+$

[298] 실시예 40. 화합물 **40**의 합성

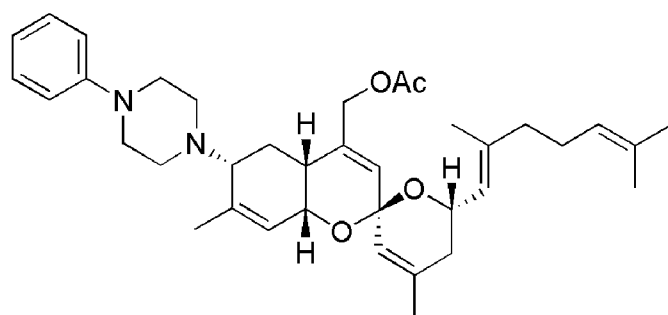
[299]



[300] 화합물 **37**(7mg, 0.014mmol)과 Cs_2CO_3 (50mg)을 DMF(5ml)에 혼합한 후 페닐피페라진(100mg, 0.61mmol)과 함께 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 감압증류하여 용매를 제거하고 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 화합물 **40**을 얻었다. MS m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[301] 실시예 41. 화합물 **41**의 합성

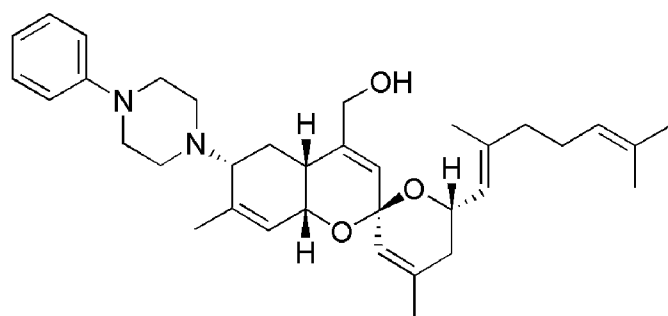
[302]



[303] NaBH_4 (1mg, 0.033mmol)를 세륨클로라이드헵타하이드레이트(12mg, 0.033mmol)와 포바키탈 아세테이트(10mg, 0.02mmol)의 메탄올(6ml) 혼합물에 천천히 넣었다. 반응액을 4시간동안 상온에서 교반한 후 용매를 감압증류하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 물을 이용하여 층 분리하고 유기용매층을 Na_2SO_4 를 이용하여 건조한 후 바로 다음 단계로 넘어갔다. 디클로로메탄에 용해한 후 85% 테트라플루오로보릭 산 다이에틸에테르 복합체와 페닐피페라진을 -60°C에서 천천히 가하면서 1시간동안 교반하였다. 혼합물을 물과 디클로로메탄을 이용하여 층분리하고 감압증류한 후 유기용매층을 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제하여 화합물 **41**을 얻었다. MS m/z 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[304] 실시예 42. 화합물 **42**의 합성

[305]



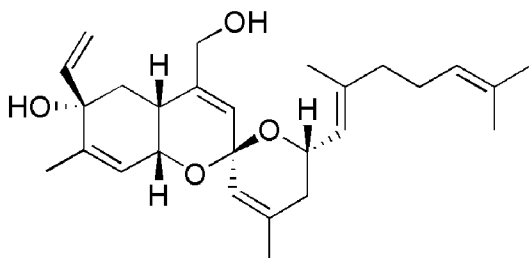
[306] 화합물 **41**(3mg, 0.005mmol)을 메탄올(2ml)에 녹인 후 K_2CO_3 (1mg)을 넣었다. 반응액을 상온에서 1시간 동안 교반한 후 여과하고 감압증류하여 잔류물을

얻었다. 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 화합물 **42**을 얻었다.

MS m/z 545 $[M+H]^+$

[307] 실시예 43. 화합물 **43**의 합성

[308]

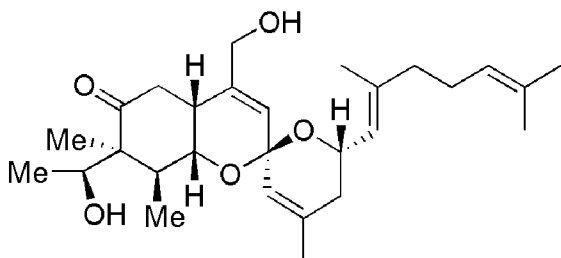


[309] 포바키탈 아세테이트(10mg, 0.02mmol)를 무수 THF에 녹인 후 $\text{BrMg-CH}_2\text{CH=CH}_2$ (1ml)을 -30°C 에서 넣어 교반하였다. 포화 암모늄클로라이드 수용액과 에틸아세테이트(2*20ml)를 이용하여 층분리하였으며, 분리된 유기용매층을 무수 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 화합물 **43**(8mg, 82%)을 얻었다.¹

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.52(s, 3H), 1.56-1.86(m, 9H), 2.08-2.88(m, 8H), 2.54-2.69(m, 2H), 4.3(br s, 2H), 4.75-4.83(m, 2H), 5.11-5.21(m, 3H), 5.24-5.27(m, 2H), 5.64-5.72(m, 3H), 5.82-5.95(m, 2H). MS m/z 427 $[M+H]^+$

[310] 실시예 44. 화합물 **44**의 합성

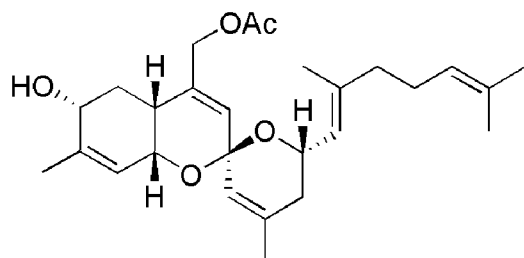
[311]



[312] 트라이메틸암모늄(37ul, 0.07mmol, 2M solution)을 디클로로메탄(6ml)에 섞고 0°C 로 냉각하였다. 벤젠티올(79ul, 0.077mmol)을 천천히 섞고 혼합액을 20분 동안 교반하였다. -78°C 에서 화합물 **4**(10mg, 0.02mmol)을 천천히 더하고 15분간 교반하였다. THF(4ml)를 더하고 5분 동안 교반한 후 아세트알데히드(43ul, 0.077mmol)을 천천히 더하였다. 20분 동안 추가적으로 교반한 후 물(5ml)과 디클로로메탄(5ml)을 더하여 층분리하였다. 유기용매층을 1N HCl(5ml)로 씻고 추가적으로 에틸아세테이트(2*5ml)를 이용하여 수용성층을 추출하였다. 유기용매층을 모두 합쳐 물(10ml)과 소금물(10ml)로 씻고 MgSO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **44**를 얻었다. MS m/z 459 $[M+H]^+$

[313] 실시예 45. 화합물 **45**의 합성

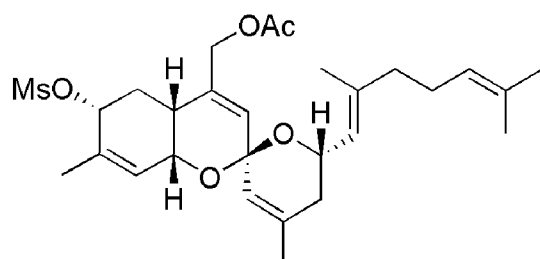
[314]



- [315] 포바키탄 A(20mg, 0.05mmol)를 출발물질로 시작하여, 시클로헥산 용매에서 아세트산을 황산을 촉매로 하여 반응하여 자유 알코올을 아세틸기로 바꾸었다. 얻어진 결과물을 시작으로 화합물 **12**을 합성한 방법을 이용하여 화합물 **45** (19mg, 95%)을 얻었다. MS m/z 443 $[M+H]^+$

- [316] 실시예 46. 화합물 **46**의 합성

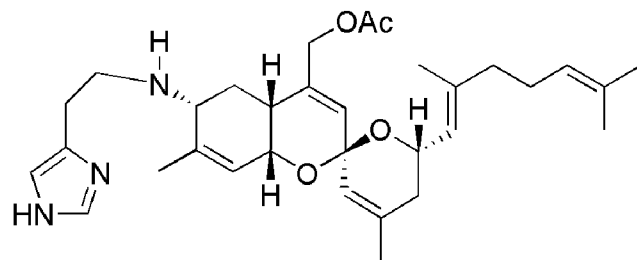
[317]



- [318] 0°C에서 트리에틸아민(1ml)과 화합물 **45**(15mg, 0.037mmol)을 무수 디클로로메탄(10ml)에 녹인 후 메탄설폰일 클로라이드(8.6ul, 0.11mmol)을 가하여 상온에서 1시간동안 교반하였다. 반응액은 물(20ml)과 디클로로메탄(50ml)을 이용하여 층분리를 하였으며, 유기용매층은 물과 소금물로 씻고 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압증류한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리하였으며 화합물 **46**(20mg, 94%)을 얻었다. 1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.56(s, 3H) 1.62(s, 3H) 1.69(s, 3H) 1.73(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.98-2.05(m, 11H), 2.46(brd, 1H), 4.44(brs, 2H), 4.55-4.70(d, 2H), 4.76-4.80(m, 1H), 5.07-5.11(m, 1H), 5.25(s, 1H), 5.29(s, 1H), 5.68(brs, 1H), 5.69(brs, 1H). MS m/z 521 $[M+H]^+$

- [319] 실시예 47. 화합물 **47**의 합성

[320]

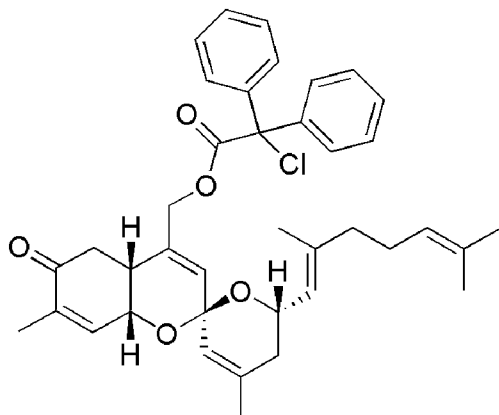


- [321] 화합물 **46**(15mg, 0.026mmol)을 THF(10ml)에 녹인 후 0°C로 온도를 낮추었다 히스타민(59mg, 0.53mmol)을 더하고 80°C에서 7시간 동안 교반하였다. 에틸아세테이트(50ml)과 물(3*10ml)을 이용하여 층분리하고 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로

정제하여 화합물 **47**을 얻었다. MS m/z 536 $[M+H]^+$

[322] 실시예 48. 화합물 **48**의 합성

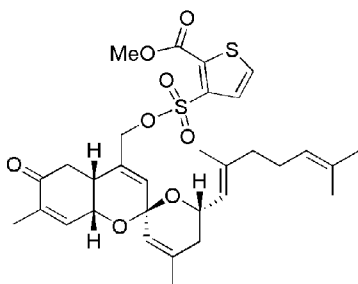
[323]



[324] 포바키타 A(5mg, 0.01mmol)와 트리에틸아민(1ml)을 디클로로메탄에 녹인 후 2-클로로-2,2-다이페닐아세틸클로라이드(100mg, 0.37mmol)을 넣은 후 10시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후 디클로로메탄과 물을 이용하여 충분히 분리하였고, 유기용매층을 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **48**을 얻었다. MS m/z 627 $[M+H]^+$

[325] 실시예 49. 화합물 **49**의 합성

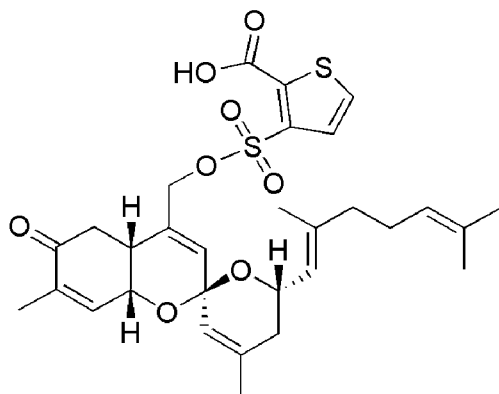
[326]



[327] 0°C에서 포바키타 A(10mg, 0.025mmol)과 트리에틸아민(1ml)을 무수 디클로로메탄(10ml)에 섞은 후 2-카보메톡시-3-티오펜설폰일클로라이드(100mg, 0.41mmol)을 가하여 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 물(20ml)과 디클로로메탄(50ml)을 이용하여 충분히 분리하였고, 유기용매층을 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **49**(13mg, 89%)을 얻었다. MS m/z 603 $[M+H]^+$

[328] 실시예 50. 화합물 **50**의 합성

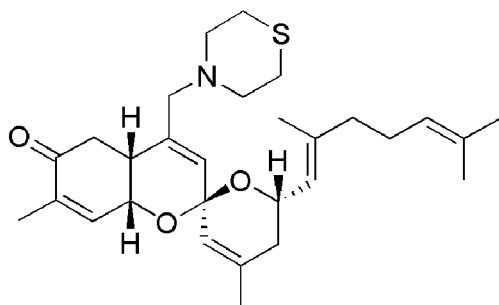
[329]



[330] 화합물 **49**(10mg, 0.016mmol)과 다이옥산(10ml)에 녹아있는 리튬하이드록사이드(1N, 10ul)을 섞은 후 상온에서 1시간동안 교반하였다. 2N 염산수용액을 이용하여 산화 시킨 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **50**을 얻었다. MS m/z 589 $[M+H]^+$

[331] 실시예 51. 화합물 **51**의 합성

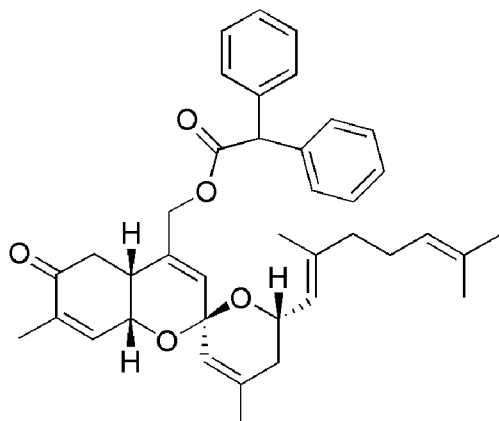
[332]



[333] -20°C에서 포바키타 A(10mg, 0.025mmol)과 트리에틸아민(1ml)을 무수 디클로로메탄(10ml)에 섞은 후 무수 트리플릭(0.015ml, 0.088mmol)을 가하고 30분 동안 교반하였다. 디클로로메탄(20ml)으로 희석하고 냉각한 1N 염산 수용액과 NaHCO₃, 소금물, 물을 이용하여 씻었다. 유기용매층을 분리한 후 Na₂SO₄로 건조하고 감압증류하여 얻은 잔류물을 DIPEA(1ml)와 THF(10ml)에 섞고 0°C에서 티오모르포린(200mg)을 가하였다. 4시간동안 교반한 후 에틸아세테이트(100ml)과 물(3*10ml)을 이용하여 층분리하였고 유기용매층을 Na₂SO₄를 이용하여 건조하고 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **51**(8mg, 71%)을 얻었다. MS m/z 484 $[M+H]^+$

[334] 실시예 52. 화합물 **52**의 합성

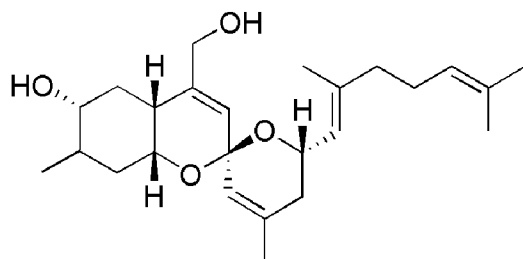
[335]



- [336] 0°C에서 포바키타 A(20mg, 0.050mmol)를 트라이에틸아민(1ml)과 함께 무수 디클로로메탄(10ml)에 넣고 다이페닐아세틸클로라이드(100mg, 0.43mmol)와 반응하여 10시간동안 교반하였다. 물(20ml)과 디클로로메탄(30ml)을 이용하여 층분리한 후 소금물, 물로 씻고 Na₂SO₄를 이용하여 건조한 후 감압증류하고 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **52**을 얻었다. MS *m/z* 593 [M+H]⁺

- [337] 실시예 53. 화합물 **53**의 합성

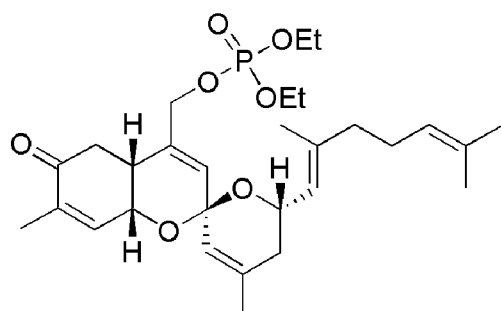
[338]



- [339] NaBH₄(1mg, 0.033mmol)을 포바키타 A(10mg, 0.025mmol)와 메탄올(20ml)에 0°C에서 섞었다. 반응액을 4시간 동안 교반한 후 용매를 감압 증류하고 남은 잔류물을 디클로로메탄(3*20ml)으로 추출하고 Na₂SO₄로 건조하여 감압증류하였다. 실리카 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 화합물 **53**을 얻었다. MS *m/z* 403 [M+H]⁺

- [340] 실시예 54. 화합물 **54**의 합성

[341]

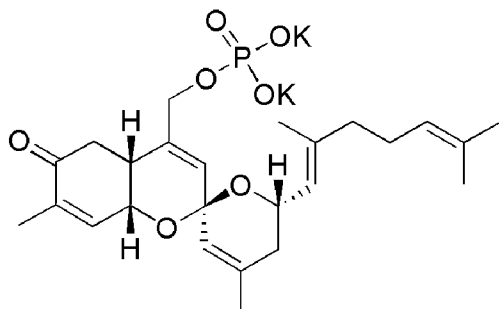


- [342] 0°C에서 포바키타 A(12mg, 0.03mmol)과 카본 테트라브로마이드(20mg, 0.36mmol)을 피리딘(0.5ml)과 함께 무수 디클로로메탄(5ml)에서 트리에틸포스페이트(12ul, 0.075mmol)을 섞고 9시간동안 상온에서 반응하였다.

반응액을 10% HCl과 포화 NaHCO_3 수용액을 이용하여 씻고 물과 디클로로메탄을 이용하여 증분리하여 유기용매층을 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하였다. 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제하여 화합물 **54**을 얻었다(10mg, 63%) MS m/z 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[343] 실시예 55. 화합물 **55**의 합성

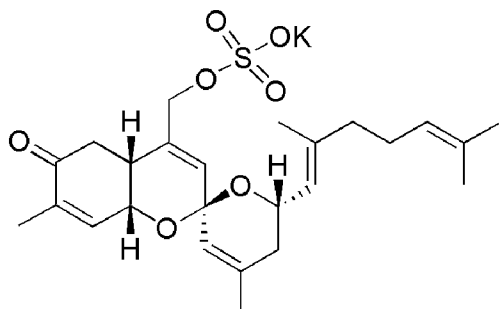
[344]



[345] 화합물 **54**(9mg, 0.016mmol)을 2,4,6-콜리딘(25ul)와 브로모트리메틸실란(25ul, 0.16mmol)와 함께 무수 디클로로메탄(3ml)에 0°C에서 반응하였다 15시간동안 상온에서 반응한 후 용매를 제거하고 잔류물을 2N NaOH(0.8ml)과 상온에서 4시간 반응하였다. 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 화합물 **55**을 얻었다(7mg, 74%). MS m/z 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[346] 실시예 56. 화합물 **56**의 합성

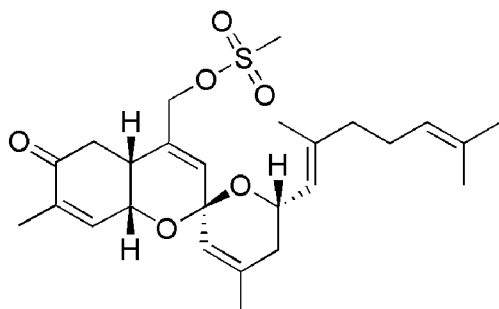
[347]



[348] 0°C에서 포바키타 A(20mg, 0.05mmol)와 THF SO_3 pyridine 복합체(20mg, 0.13mmol)을 천천히 섞었다. 1시간동안 상온에서 교반한 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **56**을 얻었다. MS m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[349] 실시예 57. 화합물 **57**의 합성

[350]

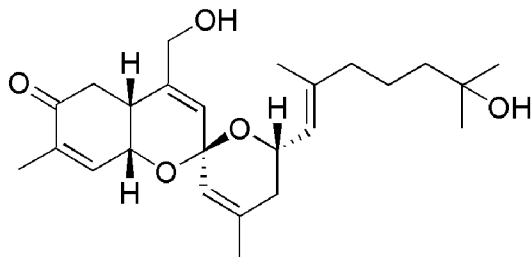


[351] 0°C에서 포바키타 A(15mg, 0.037mmol)과 트리에틸아민(1ml)을 무수 디클로로메탄(10ml)에 섞은 후 메탄설폰닐클로라이드(8.6ul, 0.11mmol)을

가하여 상온에서 1시간동안 교반하였다. 물(20ml)과 디클로로메탄(20ml)을 이용하여 층분리하였고, 유기용매층을 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **57**을 얻었다. MS m/z 477 $[M+H]^+$

[352] 실시예 58. 화합물 **58**의 합성

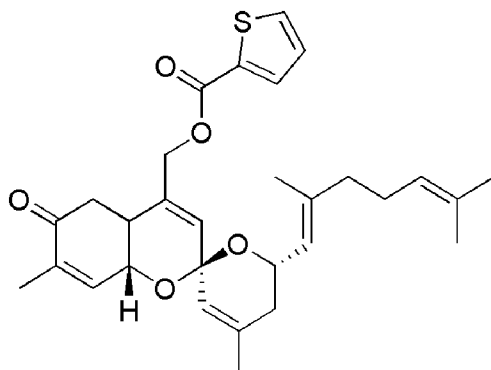
[353]



[354] 포바키타 A(10mg, 0.025mmol)과 $Hg(OAc)_3$ 을 넣고 THF(5ml)와 물(1ml)의 혼합용매에서 2시간동안 반응하였다. THF를 감압증류하여 제거하고 물(5ml)을 넣은 후 NaOH(20mg), $NaBH_4$ (10mg)을 넣은 후 30분동안 반응하였다. 물(10ml)과 디클로로메탄(20ml)을 이용하여 층분리하고 유기용매층을 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **58**을 얻었다. MS m/z 417 $[M+H]^+$

[355] 실시예 59. 화합물 **59**의 합성

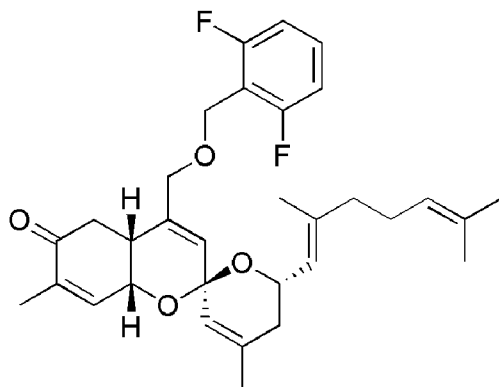
[356]



[357] 포바키타 A(15mg, 0.038mmol)과 2-티오펜카보닐클로라이드(5.50mg, 1eq), DIEA(N,N-diisopropylethylamine) (0.01mmol)을 디클로로메테인에 혼합하고 상온에서 2시간동안 교반하였다. 반응액에 얼음물(30ml)을 붓고 에틸아세테이트(2*25ml)를 이용하여 반응을 종결하였다. 유기용매층을 모은 후 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조하고 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **59**(16.5mg, 86%)을 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.60(3H, s) 1.68(3H, s) 1.76(3H, s) 1.78(3H, s) 1.84(3H, s) 2.07-2.20(6H, m) 2.56-2.74(3H, t) 4.64(1H, s), 4.70-4.88(3H, t) 5.10(1H, s) 5.26(1H, d) 5.36(1H, s), 5.77(1H, s) 6.66(1H, s) 7.12(1H, m) 7.57(1H, d) 7.81(1H, s). MS m/z 509 $[M+H]^+$

[358] 실시예 60. 화합물 **60**의 합성

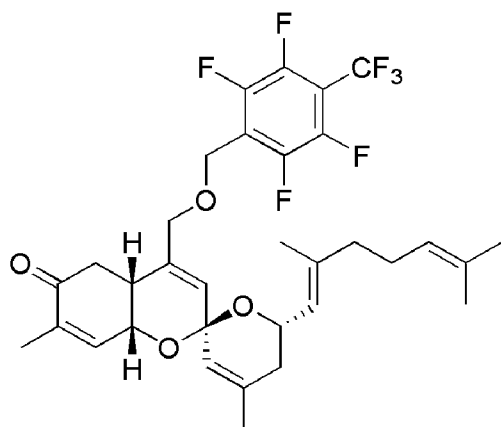
[359]



- [360] NaH(0.72mg, 1.2eq)과 포바키타 A(10mg, 0.025mmol), 2,2-다이플루오로벤질브로마이드(5.2mg, 1eq)을 THF(5ml)에 넣고 0°C에서 4시간동안 교반하였다. 물과 에틸아세테이트(3*25ml)을 이용하여 반응을 종료하고, 얻어진 유기용매 층을 소듐 설페이트를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리하여 화합물 **60**(11.1mg, 85%)을 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.60(3H, s) 1.68(3H, s) 1.74(3H, s) 1.76(3H, s) 1.82(3H, s) 2.04-2.12(6H, m) 2.47-2.63(2H, t) 3.92-4.10(2H, m), 4.55(2H, s) 4.76(3H, t) 5.09(1H, s) 5.26(1H, d) 5.32(1H, s), 5.66(1H, s) 6.64(1H, s) 6.88(2H, m) 7.22(1H, m). MS *m/z* 525 [M+H]⁺

[361] 실시예 61. 화합물 **61**의 합성

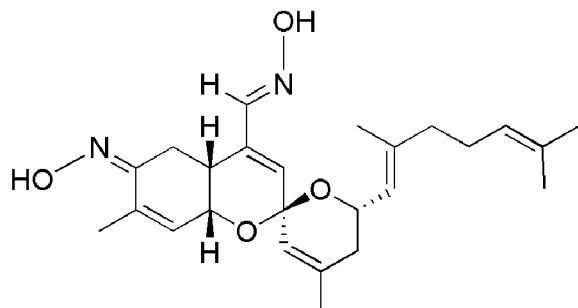
[362]



- [363] 화합물 **61**은 화합물 **60**의 합성방법과 동일한 방법을 사용하되 2,2-다이플루오로벤질브로마이드 대신 2,3,5,6-테트라플루오로메틸-4-트라이플루오로메테인-벤질브로마이드를 사용하여 91%의 수율로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.61(3H, s) 1.68(3H, s) 1.75(3H, s) 1.76(3H, s) 1.82(3H, s) 2.08-2.11(6H, m) 2.51-2.76(3H, m) 4.47(2H, s) 4.53-4.64(3H, m), 4.80(1H, s) 5.10(1H, s) 5.27(1H, d) 5.35(1H, s), 5.78(1H, s) 6.68(1H, d). MS *m/z* 629 [M+H]⁺

[364] 실시예 62. 화합물 **62**의 합성

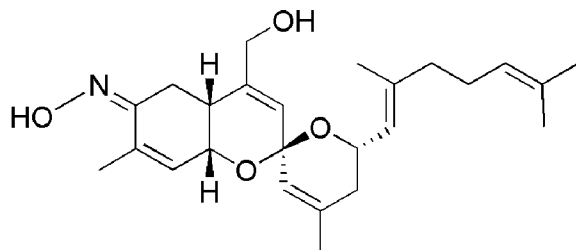
[365]



[366] 화합물 **5**(10mg, 0.025mmol)를 에탄올과 물의 7:3 혼합액(3ml)에 녹인 후 NH_2OHHCl (3.9mg, 2.2eq)과 NaOH (4.0mg, 4eq)을 넣고 상온에서 2시간동안 반응하였다. 반응액을 얼음물(30ml)에 넣고 에틸아세테이트(2*25ml)을 이용하여 층분리를 실시하였다. 유기용매층을 모으고 NaSO_4 를 이용하여 건조하였다. 유기용매를 감압증류하여 얻은 잔유물을 컬럼 크로마토그래피 하여 화합물 **62**를 얻었다. MS m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[367] 실시예 63. 화합물 **63**의 합성

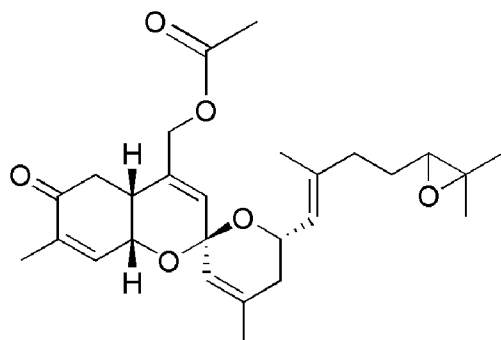
[368]



[369] 포바키탈 아세테이트(10mg, 0.022mmol)를 에탄올과 물의 7:3 혼합액(3ml)에 녹인 후 NH_2OHHCl (1.5mg, 1eq)과 NaOH (1.8mg, 2eq)을 넣고 상온에서 2시간동안 반응하였다. 반응액을 얼음물(30ml)에 넣고 에틸아세테이트(2*25ml)을 이용하여 층분리를 실시하였다. 유기용매층을 모으고 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하였다. 유기용매를 감압증류하여 얻은 잔유물을 컬럼 크로마토그래피 하여 화합물 **63**를 얻었다. MS m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[370] 실시예 64. 화합물 **64**의 합성

[371]

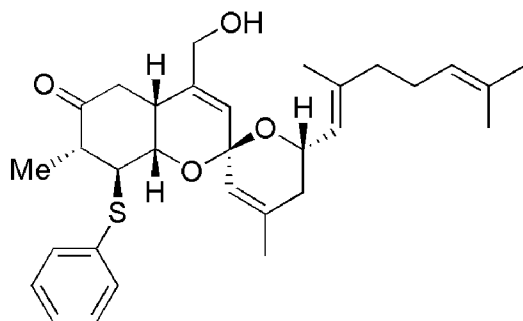


[372] 포바키탈 아세테이트(10mg, 0.022mmol)을 0°C 에서 CH_2Cl_2 (5ml)에 넣고 m -CPBA(meta-chloroperoxybenzoic acid) (3.9mg, 1eq)을 CH_2Cl_2 (6ml)에 녹여 천천히 혼합하였다. 상온에서 3시간동안 반응한 후 NaHCO_3 포화 수용액을 가하여

30분간 교반하였다. CH_2Cl_2 를 이용하여 층분리하고 유기용매층을 건조하였다. 감압증류하여 남은 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **64**를 얻었다 MS m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[373] 실시예 65. 화합물 **65**의 합성

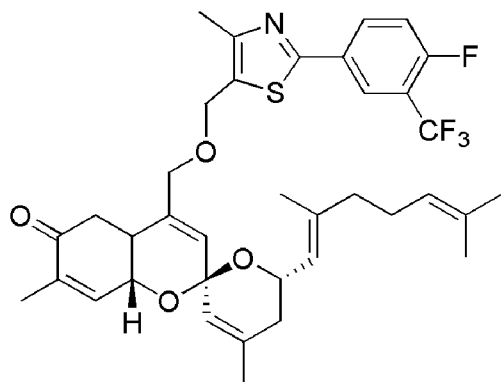
[374]

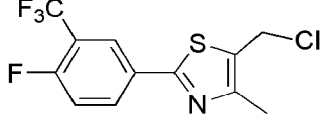


[375] 화합물 **38**(6mg)을 메탄올(2ml)에 용해시키고 K_2CO_3 (1mg)를 섞고 1시간동안 교반하였다. 반응액을 필터하고 농축하여 실리카 컬럼 크로마토그래피 하여 화합물 **65**를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.27(d, 3H), 1.50(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.98-2.05(m, 2H), 2.11(s, 6H), 2.61(dd, 1H), 2.94(br ddd, 1H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.78-3.81(m, 1H), 4.34(br s, 2H), 4.71-4.81(m, 1H), 5.03-5.12(m, 1H), 5.27(d, 1H), 5.52(s, 1H), 5.70(br s, 1H), 7.22-7.31(m, 5H). MS m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[376] 실시예 66. 화합물 **66**의 합성

[377]

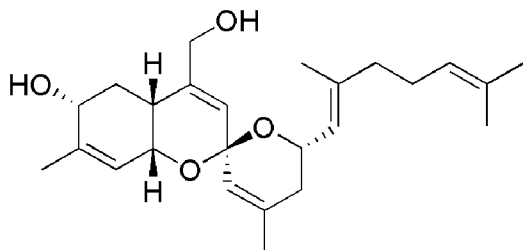


[378] 소듐하이드라이드(0.7mg, 1.2eq)을 포바키타 A(10mg, 0.025mmol)와 티아졸 유도체() (7.72mg, 1eq)의 THF(5ml) 혼합액에 0°C에서

추가하고 상온에서 4시간동안 교반하였다. 물과 에틸아세테이트(3*20ml)을 이용하여 층분리하고 유기용매층을 분리하여 무수 Na_2SO_4 를 이용하여 건조하였다. 용매를 감압증류하여 제거하고 남은 잔여물을 크로마토그래피하여 화합물 **66**을 얻었다. MS m/z 672 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[379] 실시예 67. 화합물 **67**의 합성

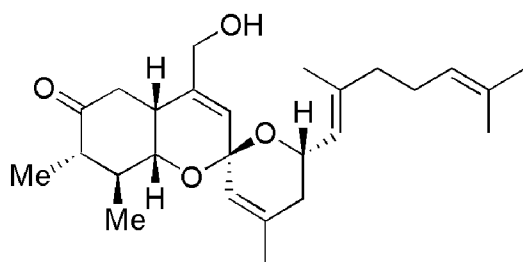
[380]



- [381] 포바키탈 아세테이트(20mg, 0.045mmol)을 THF(4ml)에 녹이고 질소조건에서 -78°C로 온도를 낮추어 L-셀렉트라이드(1.0M in THF, 0.07ml)를 혼합하였다. 반응액을 -78°C에서 30분간 교반한 후 상온으로 온도를 올렸다. 반응액에 10% NaOH수용액을 넣은 후 유기용매층을 분리하였다. 수용액층을 에틸아세테이트(3ml*5)으로 충분히 분리와 분리한 유기용매층을 모아 무수 Na₂SO₄를 이용하여 건조하였다. 감압증류하여 얻은 잔여물을 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 **67**을 얻었다. MS *m/z* 401 [M+H]⁺

- [382] 실시예 68. 화합물 **68**의 합성

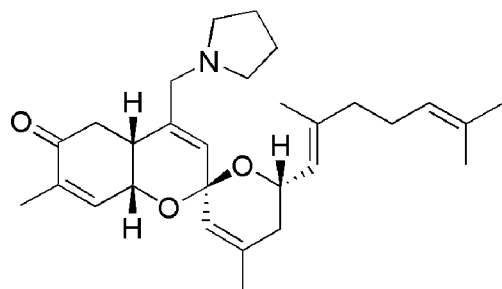
[383]



- [384] 구리 시아나이드(50mg, 0.56mmol)를 다이에틸 에테르(10ml)에 녹인 후 -10°C에서 MeLi(1.6M in diethyl ether, 23mg, 1.12 mol)을 섞고 1시간 동안 교반하였다. 화합물 **43**(15mg, 0.033mmol)을 추가하고 3시간동안 교반하였다. 포화 암모늄 크로라이드 수용액과 에틸아세테이트를 이용하여 충분히 분리와 후 유기용매층을 건조하여 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **68**을 얻었다. MS *m/z* 415 [M+H]⁺

- [385] 실시예 69. 화합물 **69**의 합성

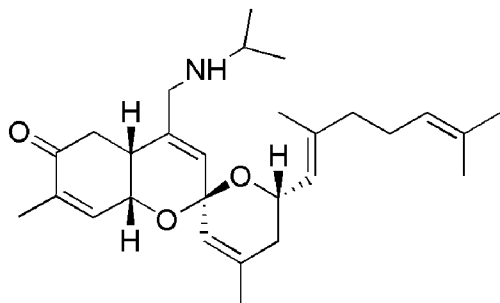
[386]



- [387] 화합물 **37**(6mg, 0.012mmol)과 Cs₂CO₃(50mg)을 DMF(5ml)에 혼합한 후 페닐피페라진(1ml, 12.19mmol)과 함께 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 감압증류하여 용매를 제거하고 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 화합물 **69**(3mg, 65%)을 얻었다. MS *m/z* 452 [M+H]⁺

- [388] 실시예 70. 화합물 **70**의 합성

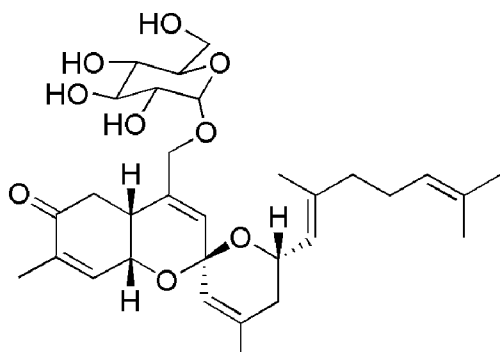
[389]



[390] 화합물 **37**(6mg, 0.012mmol)과 Cs_2CO_3 (50mg)을 아이소프로필아민(5ml, 12.19mmol)에 혼합한 가열하며 6시간 동안 교반하였다. 감압증류하여 용매를 제거하고 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제한 후 화합물 **70**을 얻었다. MS m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[391] 실시예 71. 화합물 **71**의 합성

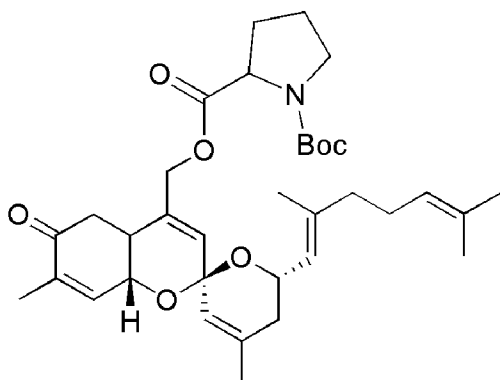
[392]



[393] 0°C에서 포바키탈(20mg, 0.05mmol)과 α -D-글루코피로노실브로마이드 테트라벤조에이트(82mg, 0.125mmol)과 분자체(0.5g)을 다이클로로메탄에 섞은 후 실버 트리플렛(10mg, 0.03mmol)을 천천히 섞었다. 8시간동안 상온에서 교반한 후 필터에 거르고 물로 씻은 후 감압증류하여 얻은 잔류물을 실리카 컬럼크로마토그래피하여 화합물 **71**을 얻었다. MS m/z 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[394] 실시예 72. 화합물 **72**의 합성

[395]



[396] 실온에서 포바키탈(10mg, 0.025mmol)과 DCC(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)(6.18mg, 0.030mmol)과 N-boc proline(0.62mg, 0.025mmol)을 다이클로로메테인(5ml)에 촉매역할을 하는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)을 넣고 에스터 구조가 완료될 때까지 교반하였다. N,N-디시클로헥실 우레아는

세척하고 남은 물질은 물(3*30ml)과 5% 아세트에시드(3*30ml)을 이용하여 세척하고 다시 물(3*30ml)을 이용하여 세척한 후 무수 NaSO₄를 이용하여 건조하였다. 용매를 제거하고 감압증류하여 남은 잔류물을 컬럼크로마토그래피하여 화합물 **72**를 얻었다. MS *m/z* 596 [M+H]⁺

[397]

[398] 하기 화합물(화합물 73-81)은 *Phorbas* 해면으로부터 하기의 과정을 거쳐 분리 정제하였다. 해면을 동결건조한 후, 건조중량 500g을 메탄올과 CH₂Cl₂ 1:1 혼합용액으로 추출하였다. 추출액은 물과 CH₂Cl₂를 이용하여 층 분리하였다. 유기 용매층을 90% 메탄올 수용액과 n-hexane을 이용하여 층 분리하였다. 90% 메탄올 수용액 층을 역상 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분획하였다. 이하 실시예의 구체적인 분리 조건을 아래 표와 같다.

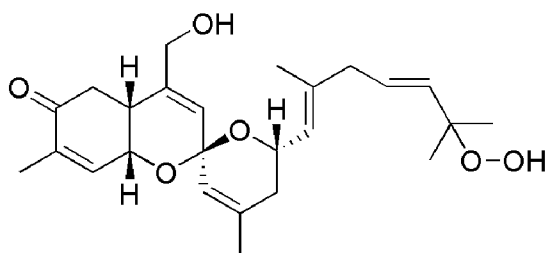
[399] 표 1

[Table 1]

화합물 번호	컬럼 1, r.t(min)	컬럼 2, r.t(min)
73	33	55 (45% MeCN in H ₂ O)
74	12.5	49 (45% MeCN in H ₂ O)
75	33	56 (48% MeCN in H ₂ O)
76	44	
77	25.5	
78	66	
79	44	53 (48% MeCN in H ₂ O)
80	28	44 (43% MeCN in H ₂ O)
81	28	47 (43% MeCN in H ₂ O)
컬럼: HPLC 컬럼 1 [Luna C18 AXIA, 250x21 mm, 분리 용매 조건 [50% MeCN 수용액, flow rate 8ml/min], HPLC컬럼 2. [Shiseido C18 MGII, 10x250 mm] 용출 속도 [2ml/min]		

[400] 실시예 73. 화합물 **73**

[401]

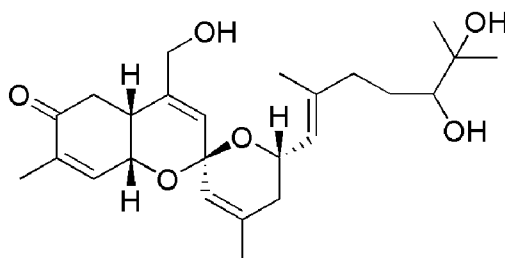


[402] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ: 1.29(s, 6H), 1.75(s, 3H), 1.76(s, 3H) 1.81(s, 3H), 1.87(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.57(s, 1H), 2.59(s, 1H), 2.77(s, 1H), 4.06(s,

2H), 4.49(m, 1H), 4.75(s, 1H), 5.27(d, 1H), 5.29(s, 1H), 5.54(s, 1H), 5.61(d, 1H), 5.66(d, 1H), 6.70(m, 1H); MS m/z 431 [M+H]⁺

[403] 실시예 74. 화합물 **74**

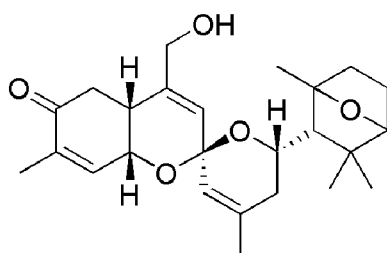
[404]



[405] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ: 1.14(s, 3H), 1.17(s, 3H), 1.40(d, 1H), 1.76(s, 3H), 1.78(m, 1H), 1.81(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.87(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.08(m, 1H), 2.19(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.59(m, 1H), 3.27(m, 1H), 4.07(s, 2H), 4.51(m, 1H), 4.77(m, 1H), 5.28(d, 1H), 5.30(s, 1H), 5.55(s, 1H), 6.71(m, 1H); MS m/z 433 [M+H]⁺

[406] 실시예 75. 화합물 **75**

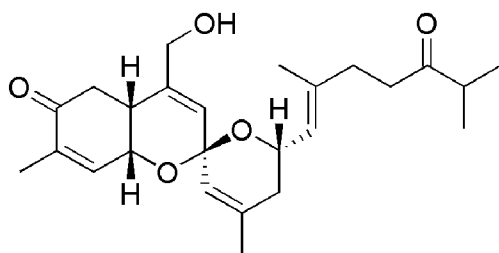
[407]



[408] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ: 1.11(s, 1H), 1.18(s, 1H), 1.29(s, 1H), 1.44(m, 1H), 1.51(s, 1H), 1.67(s, 1H), 1.69(s, 1H), 1.76(s, 1H), 1.81(s, 1H), 1.83(m, 1H), 2.01(s, 1H), 2.02(s, 1H), 2.44(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.61(s, 1H), 2.63(s, 1H), 4.00(s, 1H), 4.08(m, 2H), 4.49(m, 1H), 5.24(s, 1H), 5.51(s, 1H), 6.66(m, 1H); MS m/z 415 [M+H]⁺

[409] 실시예 76. 화합물 **76**

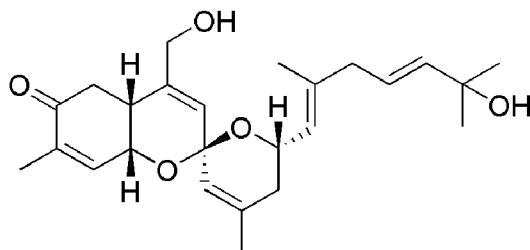
[410]



[411] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ: 1.07(s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.01(m, 1H), 2.03(s, 1H), 2.04(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.60(s, 1H), 2.67(m, 2H), 4.05(s, 1H), 4.08(s, 2H), 4.50(m, 1H), 4.74(m, 1H), 5.24(m, 1H), 5.30(s, 1H), 5.54(s, 1H), 6.71(m, 1H); MS m/z 415 [M+H]⁺

[412] 실시예 77. 화합물 **77**

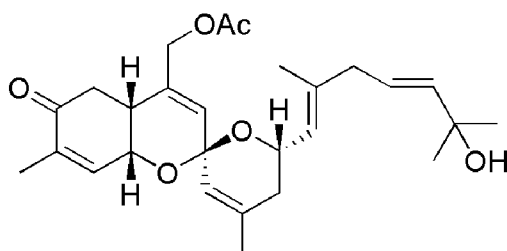
[413]



[414] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.27(s, 6H), 1.75(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.75(d, 1H), 4.06(br, 2H), 4.49(m, 1H), 4.75(m, 1H), 5.27(d, 1H), 5.29(s, 1H), 5.53(s, 1H), 5.60(m, 1H), 5.66(m, 1H), 6.09(m, 1H); MS m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[415] 실시예 78. 화합물 **78**

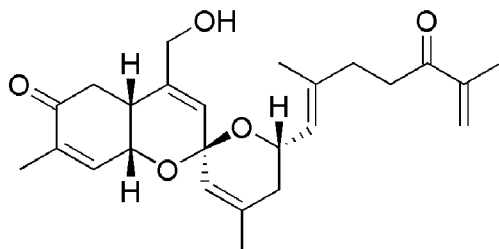
[416]



[417] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.27(s, 6H), 1.75(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.75(d, 1H), 4.49(m, 1H), 4.60(m, 2H), 4.75(m, 1H), 5.27(d, 1H), 5.29(s, 1H), 5.59(s, 1H), 5.60(m, 1H), 5.66(m, 1H), 6.09(m, 1H); MS m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[418] 실시예 79. 화합물 **79**

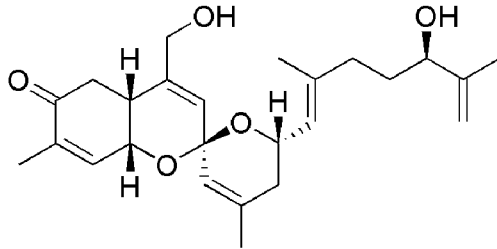
[419]



[420] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.76(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.86(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.01(m, 1H), 2.03(s, 1H), 2.04(m, 1H), 2.34(t, 2H), 2.44(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.60(s, 1H), 2.90(s, 2H), 4.05(s, 2H), 4.08(s, 2H), 4.50(m, 1H), 4.74(m, 1H), 5.24(m, 1H), 5.30(s, 1H), 5.54(s, 1H), 5.86(d, 1H), 6.09(s, 1H), 6.71(m, 1H); MS m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[421] 실시예 80. 화합물 **80**

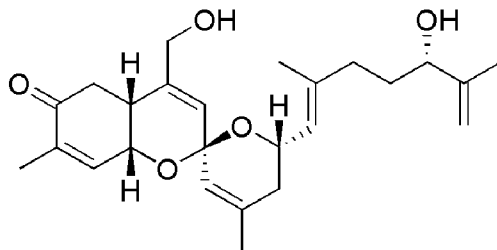
[422]



[423] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.65(m, 2H), 1.71(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.11(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.58(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.06(br, 2H), 4.49(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.82(s, 1H), 4.92(s, 1H), 5.27(d, 1H), 5.29(s, 1H), 5.53(s, 1H), 6.09(m, 1H); MS m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[424] 실시예 81. 화합물 **81**

[425]



[426] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.65(m, 2H), 1.71(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.86(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.11(m, 2H), 2.43(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.58(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.06(br, 2H), 4.49(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.82(s, 1H), 4.92(s, 1H), 5.27(d, 1H), 5.29(s, 1H), 5.53(s, 1H), 6.09(m, 1H); MS m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[427]

[428] 실시예 **82**: 본 발명에 따른 화학식 **I** 화합물의 핵수용체(NURR1)에 대한 활성 효능 검증 및 선택성 측정

[429] 트랜스펙션 검색에는 동물세포주 CV-1을 이용하였다. 세포는 5% 이산화탄소가 포함된 37°C 세포 배양기에서 DMEM 배지에 배양되었다. 배지에는 10% 우태아혈청(FBS), 100 U/ml의 페니실린 그리고 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 스트렙토마이신이 포함되어었다. 실험 첫날 CV-1 세포를 96 웰(well) 플레이트(plate)에 5,000 cells/well로 접종하였다. 둘째 날 접종된 세포에 GAL-mNurr1을 발현하는 플라스미드(plasmid), 루시퍼라제 유전자를 발현하는 플라스미드 그리고 베타-갈락토시다제(β -galactosidase)를 발현하는 플라스미드를 트랜스펙션 시약인 Superfect(QIAGEN)를 이용해 트랜스펙션하였다. 16시간 후, 디메틸설폭시드(DMSO)에 녹아있는 화학식 **I** 화합물들을 트랜스펙션된 세포에 농도별로 처리하였다. 음성대조군으로서는 디메틸설폭시드를 최종농도 1%가 되도록 처리하였다. 24시간 동안 배양한 후 세포용해시약(lysis buffer)을 이용하여 세포를 용해하였고, 루미노미터(luminometer)에서 루시페린(luciferin)을 첨가하여 루시퍼라제(luciferase) 활성을 측정하였다. 베타-갈락토시다제(β -galactosidase)

활성은 ONPG 시약을 첨가한 후, 엘라이자 리더(ELISA reader)에서 측정되었다. 측정된 루시페라제 수치를 베타-갈락토시다제 활성수치로 보정하였다. 이 실험 결과 CMDD-X(도 1)는 Nurr1에 대해 EC_{50} 값이 70 nM를 나타내었다(도 2). 화합물 1은 28 nM, 화합물 4는 7 nM, 화합물 7은 32 nM, 화합물 8은 25 nM의 EC_{50} 값을 나타내었다. 상기 화학식 I의 나머지 화합물들도 CMDD-X와 유사한 활성 값을 나타내었다. 또한 다양한 핵수용체(RXR, PPAR, PXR, CAR, ER, LRH-1, GR, NGFI-B, ERR, Rev-erb, GCNF, TR, HNF4, COUP, EAR, VDR, AR, DAX-1, TLX, VDR)에 대한 선택성을 측정하기 위하여 동일한 방법으로 각종 핵수용체에 대한 활성을 측정하였다. CMDD-X는 다른 핵수용체에 대해서는 전혀 활성을 보이지 않아 우수한 선택성을 나타내었다(도 3). 그 외의 화학식 I 화합물들도 다른 핵수용체에 활성을 보이지 않아 우수한 선택성을 나타내었다. 따라서 상기 화학식 I 화합물은 Nurr1에 선택적인 화합물임을 입증하였다.

[430]

[431] 실시예 83: 본 발명에 따른 화학식 I 화합물의 핵수용체(LXR)에 대한 활성 효능 검증 및 선택성 측정

[432]

트랜스펙션 검색에는 동물세포주 CV-1을 이용하였다. 세포는 5% 이산화탄소가 포함된 37°C 세포 배양기에서 DMEM 배지에 배양되었다. 배지에는 10% 우태아혈청(FBS), 100 U/ml의 페니실린 그리고 100 µg/ml의 스트렙토마이신이 포함되었다. 실험 첫날 CV-1 세포를 96 웰(well) 플레이트(plate)에 5,000 cells/well로 접종하였다. 둘째 날 접종된 세포에 GAL-hLXR α 또는 GAL-hLXR β 를 발현하는 플라스미드(plasmid), 루시페라제 유전자를 발현하는 플라스미드 그리고 베타-갈락토시다제를 발현하는 플라스미드를 트랜스펙션 시약인 Superfect(QIAGEN)를 이용해 트랜스펙션하였다. 16시간 후, 디메틸설폭시드(DMSO)에 녹아있는 화학식 I 화합물을 트랜스펙션된 세포에 농도별로 처리하였다(이 때 LXR 활성물질(agonist)인 T0901517의 최종 농도는 500 nM로 하였다). 음성대조군으로서 디메틸설폭시드를 최종농도 1%가 되도록 처리하였다. 24시간 동안 배양한 후 세포용해시약(lysis buffer)을 이용하여 세포를 용해하였고, 루미노미터(luminometer)에서 루시페린(luciferin)을 첨가하여 루시페라제 활성을 측정하였다. 베타-갈락토시다제 활성은 ONPG 시약을 첨가한 후, 엘라이자 리더(ELISA reader)에서 측정되었다. 측정된 루시페라제 수치를 베타-갈락토시다제 활성수치로 보정하였다. 이 실험 결과 CMDD-X는 LXR에 대해 20 nM의 IC_{50} 값을 나타내었다. 또한 화합물 1은 21 nM, 화합물 4는 5 nM, 화합물 7은 11 nM, 화합물 8은 85 nM의 IC_{50} 값을 나타내었다. 상기 화학식 I의 나머지 화합물들도 CMDD-X와 유사한 길항활성 값을 나타내었다. 또한 다양한 핵수용체(RXR, PPAR, PXR, CAR, ER, LRH-1, GR, NGFI-B, ERR, Rev-erb, GCNF, TR, HNF4, COUP, EAR, VDR, AR, DAX-1, TLX, VDR)에 대한 선택성을 측정하기 위하여 동일한 방법으로 각종 핵수용체에 대한 길항활성을

측정하였다(각 핵수용체에 대한 활성물질만 교체함).CMDD-X는 다른 핵수용체에 대해서는 전혀 길항활성을 보이지 않아 우수한 선택성을 나타내었다. 그 외의 화학식 I 화합물들도 다른 핵수용체에 길항활성을 보이지 않아 우수한 선택성을 나타내었다. 따라서 상기 화학식 I 화합물은 LXR에 선택적인 길항제 화합물임을 입증하였다.

[433]

[434] 실시예 84 : 상기 화학식 I 화합물의 항당뇨 효능 검증

[435] 본 실시예에서는 본 발명에 따른 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X 또는 화합물 7)의 당뇨병 예방 및 치료 효능, 검증을 위해 인슐린 비의존성 당뇨병 모델 동물인 BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}(db/db) 마우스와 고지방 사료를 먹인 일반 마우스(C57BL/6J)를 이용하였다. CMDD-X를 상기 질환동물 모델에 경구 투여한 후, 투여군과 대조군 사이의 당뇨병 관련 지표를 측정하여 당뇨병 예방 및 치료제로서의 효능을 검증하였다. 제 2형 당뇨병동물모델인 BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db}(db/db) (수컷, 7주령)를 구입하여 사용하였다. 1주간 펠릿 형태의 일반식이(lab-chow)를 제공하면서 사육환경에 적응시킨 후, 혈당과 체중이 유사하도록 난괴법(randomized block design)에 의해 실험동물을 18마리씩 2군으로 분류하였다. 또 다른 동물모델인 고지방 사료를 먹인 일반마우스는 C57BL/6J 6주령을 구입하여 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후, 고지방 식이 35% fat diet(중량비율, Research Diets. co. Ltd.)를 14주 동안 실시하였다. CMDD-X에 의한 당뇨병 예방 및 치료 효능은 경구 투여하여 관찰하였다. 음성 대조군으로는 약물 전달체인 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스만을 먹인 생쥐가 사용되었으며, db/db 마우스는 4주간 총 28일을, 고지방 사료를 먹인 C57BL/6J 마우스는 마지막 6주간 동안 10 mg/kg/day의 용량으로 약물을 경구 투여하였다. 투여가 끝난 실험동물은 부검 전 15 시간 동안 절식시킨 후, 안와총 정맥채혈을 통해 채취한 혈액을 헤파린으로 처리 후 1,000xg, 4°C에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리하였고, 인슐린(insulin), 아디포넥틴 농도를 측정하기 위해 분석을 수행하기까지 -70°C에 냉장 보관하였다. 췌장조직은 PBS를 포함하는 10% 포름알데하이드 용액에 고정시켰다. 나머지 장기조직은 적출 즉시 액체질소에 급속냉각 시킨 후 -70°C에 보관하여 분석하였다. 대조군과 투여군에 대해 T-검정을 실시하여 유의차가 5% 미만(P<0.05)일 때 통계적 유의성을 가진다고 판단하였다.

[436] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X 또는 화합물 7)의 혈당강하 효능을 측정하기 위해 실험종료 전, 식후와 15시간 공복 후에 db/db 마우스의 꼬리 정맥을 통해 채혈한 후 글루코스 옥시다제 방법을 이용하여 혈당을 측정하였다. 먹이 섭취후 CMDD-X 투여군의 혈당은 대조군에 비해 투여군이 23.6% 낮았으며, 공복시의 혈당은 약 26.3% 감소하였다(도 4) 화합물 7 투여군은 먹이 섭취후와 공복시의 혈당은 각각 27%와 28%를 나타내었다.

[437] CMDD-X(또는 화합물 7)를 4주 경구 투여한 db/db 마우스의 안와정맥에서 얻은

혈장의 인슐린 및 아디포넥틴 농도는 엘리사 키트를 이용하여 측정하였다. 대조군과 CMDD-X 투여군의 혈장인슐린의 농도는 도 5와 같다. CMDD-X 투여군의 인슐린 혈중농도가 대조군 대비 70%로 크게 감소하였다. 화합물 7 투여군의 인슐린 혈중농도 역시 대조군 대비 73%로 크게 감소하였다. CMDD-X 투여군의 당뇨의 개선을 확인할 수 있는 분자지표인 아디포넥틴의 전체 양이 유의미한 증가를 보였다($p < 0.05$ 이하, 도 6). 더욱이 실질적인 생리적 기능을 하는 아디포넥틴 중합체 또한 통계적으로 유의미한 증가를 나타냈다($p < 0.01$ 이하, 도 7). 따라서 CMDD-X 및 화합물 7은 인슐린 조절 및 혈당 강하에 우수한 효능이 있음이 입증되었다.

[438] 실험 종료일에 15시간의 절식 후, 포도당 용액을 체중 kg당 1 g씩 복강 내에 투여하고 각각 시간에 따라 *db/db* 마우스의 꼬리 채혈을 통해 혈액을 수집하였다. CMDD-X 투여군과 대조군의 시간별 혈당을 측정한 결과는 도 8과 같다. 실험 결과 CMDD-X 투여군의 혈당수준은 당 투여 45분을 전후로 상승하였다가 120분에서 유의성 있게 감소하였다. 이에 반해 대조군은 120분에서도 혈당이 포도당 투여 전 수준으로 회복되지 않았다. CMDD-X 투여군의 인슐린 저항성 테스트(3 unit/kg) 결과는 도 9와 같다. 인슐린 투여 후 40분에 걸쳐 대조군에 비해 CMDD-X 투여군의 혈당이 유의적으로 감소하였고, 대조군에 비해 혈당이 매우 효과적으로 감소하는 경향을 보였다. 대조군에 비해 CMDD-X 투여군의 최종 혈당은 57%의 감소를 보였다. 대조군에 비해 화합물 7 투여군의 최종 혈당은 58%의 감소를 보였다.

[439] *db/db* 마우스와 같은 방법으로 고지방 식이에 의해 당뇨가 유도된 질환동물에서도 실험 종료일에 15시간의 절식 후, 포도당 용액을 체중 kg 당 1 g씩 복강 내에 투여하고 각각 시간에 따라 마우스 꼬리 채혈을 통해 혈액을 수집하였다. CMDD-X 투여군과 대조군의 시간별 혈당 수준을 살펴본 결과는 도 10과 같다. 실험 결과 CMDD-X 투여군의 혈당이 대조군에 비해 보다 빠르게 회복되는 것으로 나타났다. 마찬가지로, CMDD-X 투여군의 인슐린 저항성 테스트(1 unit/kg) 결과는 도 11과 같다. 인슐린 투여 후 40분에 걸쳐 대조군에 비해 투여군의 혈당이 유의적으로 감소하였고, 대조군에 비해 혈당이 빠르게 감소하였다가 빠르게 회복 되는 것을 확인하였다. 화합물 7을 투여한 경우에도 비슷한 효능을 보였다.

[440] 작용기전을 규명하기 위하여 유전자 발현분석을 실시하였다. 유전자분석은 micro-array와 Q-RT PCR법을 이용하였다. CMDD-X(또는 화합물 7)를 먹인 생쥐에서는 해당작용(glycolysis) 바이오 마커인 *Gyk*(1.3배 증가)하였고, 분해된 포도당을 이용하여 지방산을 합성하는 유전자인 *LXR*, *SREBP1c* 및 *SCD1* 유전자의 발현이 크게 증가하였다(도 12). 이렇게 새로이 생성된 지방을 태워 열로 방출하는 유전자인 *PPAR α* 와 *UCP*의 발현이 증가하였다(도 13). 따라서 CMDD-X는 아디포넥틴을 증가시킴으로써 포도당을 분해하여 지방으로 바꾸고, 이를 다시 분해하여 열로 방출함으로써 항당뇨 효능을 보였다. 화합물 7을 먹인

생쥐에서도 같은 작용기전을 나타냈다.

[441]

[442] 실시예 85: 본 발명에 따른 화학식 I 화합물의 당뇨 합병증인 신부전증에 대한 효능 검증

[443] 당뇨 합병증인 신부전증 치료효능을 검증하기 위하여 db/db 질환동물 모델을 사용하였다. 8주령인 db/db 마우스에 4주간 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X 또는 화합물 7)을 10 mg/kg/day 용량으로 경구 투여한 후, 신부전증의 치료 마커인 혈중 요소질소량을 측정하였다. CMDD-X 투여군의 결과는 도 14에 나타내었다. 화합물 7은 CMDD-X에 비해 약간 우수한 효능을 보였다. 따라서 상기 화학식 I 화합물은 당뇨 합병증인 신부전증에 대해서도 우수한 효능을 나타내었다.

[444]

[445] 실시예 86: 본 발명에 따른 화학식 I 화합물의 지방간 치료 효능 검증

[446] 본 실시예에서는 본 발명에 따른 상기 화합물의 지방간 예방 및 치료 효능 검증을 위해 약물에 의한 지방간 발병 모델, 고지방에 의한 지방간 발병 모델, MCD(methionine-deficient diet)에 의한 지방간 발병 모델을 이용하였다. 일반식이(chow diet)를 먹인 마우스에 핵수용체 LXR 활성물질(agonist, T0901317)을 동시에 투여하여 지방간을 유도한 다음, 상기 화학식 I 화합물에 의한 지방간 예방 및 치료 효능을 검증하였다. CMDD-X(또는 화합물 7)를 질환동물 모델에 경구 투여한 후, 투여군과 대조군 사이의 지방간관련 지표를 측정하여 지방간 예방 및 치료 효능을 검증하였다. 음성 대조군으로는 약물 전달체인 0.75% 카르복시메틸셀룰로오스만을 먹인 생쥐가 사용되었다. 먼저 일반사료를 먹인 C57BL/6J 마우스에 LXR 활성물질(agonist)[T0901317 (10 mg/kg)]을 5일 동안 하루 1회 경구 투여하여 지방간 발병을 유도하였다. 또한 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X 또는 화합물 7, 10 mg/kg)을 LXR 활성물질과 동시에 투여하여 지방간 발병 예방 및 치료 효능을 검증하였다. C57BL/6J 마우스에 35% 고지방 사료를 8주간 먹여 지방간을 유도한 후, 고지방식이와 함께 CMDD-X(또는 화합물 7)를 10 mg/kg/day의 용량으로 6주간 경구 투여하였다. ob/ob 동물모델에 MCD diet을 4주간 실시하면서 지방간을 유도하면서, 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X 또는 화합물 7, 10 mg/kg)을 동시에 경구 투여하여 지방간 발병 예방 및 치료 효능을 검증하였다. 분석결과, 약물에 의한 지방간 발병모델, 고지방에 의한 지방간 발병 모델, MCD에 의한 지방간 발병 모델 모두에서 간으로의 지방 흡수를 억제하였다. 뿐만 아니라 간에서 지방산 생합성을 억제하며, 축적된 지방산을 분해하여 열로 방출함으로써 혈중 LDL이 감소하고, 간기능이 크게 개선되었다. 이는 간기능 바이오 마커인 ALT의 감소와 염증 사이토카인인 MCP-1 및 TNF α 의 감소로 나타났다(도 15 내지 도 19). 또한, 화합물 7을 투여한 경우에도 CMDD-X 투여군과 유사한 효과가 나타났다.

[447]

[448] 실시예 87: 본 발명에 따른 화학식 I 화합물의 항동맥경화증 효능 검증

- [449] 본 실시예에서는 본 발명에 따른 상기 화학식 I 화합물(예: CMDD-X, 화합물 7)의 항동맥경화증 효능을 검정하기 위해 LPS에 의해 활성화된 Raw264.7 대식세포와 TNF- α 에 의해 활성화된 HUVEC 내피세포를 이용하였다. Raw264.7 대식세포는 5% 이산화탄소가 포함된 37°C 세포 배양기에서 DMEM 배지에 배양되었다. 배지에는 10% 우태아혈청(FBS), 100 U/ml의 페니실린 그리고 100 μ g/ml의 스트렙토마이신이 포함되어 있다. 화합물 처리 하루 전 raw264.7 세포를 6웰(well) 플레이트(plate)에 50,000 cells/well로 접종 하여 다음날 화합물 CMDD-X을 농도별로 1 시간 전처리 후 100 ng/ml LPS를 24 시간 처리하여 qRT-PCR을 수행하였다. TNF- α 와 IL-6는 동맥경화 발병에 관여하는 사이토카인으로 대식세포에서 주로 생성되어 염증반응을 유발하며 백혈구를 유도하여 동맥경화를 진행시킨다. 화합물 CMDD-X의 농도가 증가함에 따라 TNF- α 와 IL-6 유전자의 발현이 유의적으로 감소되었다(도 20, 도 21). 그리고, 화합물 CMDD-X처리한 배지로부터 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)실험을 하였다. 앞선 결과와 일치하는, IL-6 분비가 유의적으로 감소하는 결과를 얻었다(도 22). 또한, 화합물 7를 투여한 경우에도 CMDD-X 투여군과 유사한 효과가 나타났다.
- [450] 상기 실험에서 처리한 raw264.7 대식세포의 배지 내 Nitric oxide(NO)의 농도를 측정했다. NO는 동맥경화가 진행된 손상부위에 존재하는 대식세포나 거품세포에서 생성되는데, 이는 혈액 내에서 산화적 스트레스를 유발하여 oxLDL의 생성을 유발하고, 동맥경화 진행부위의 파열에 관여한다. 또한 기존에 보고된 iNOS 그리고 apoE 결핍 mouse 결과로부터 iNOS가 생성하는 NO는 동맥경화의 발병과 진행에 중요한자로 작용는 것을 알 수 있다(Detmers PA *et al.*, J Immunol. 2000., 3430-3435). NO assay 결과 화합물 CMDD-X의 농도가 증가함에 따라 NO의 발현이 유의적으로 감소되는 결과를 얻었다(도 23). 상기 화합물 CMDD-X에 의해 iNOS의 발현이 조절되는지 확인하기 위해 화합물을 1시간 전처리 후 8시간 동안 100 ng/ml LPS로 활성화된 Raw264.7 대식세포로부터 western blotting을 수행하였다. 그 결과 LPS에 의해 증가한 iNOS의 발현이 화합물 CMDD-X에 의해 감소하였다(도 24). 또한, 화합물 7를 투여한 경우에도 CMDD-X 투여군과 유사한 효과가 나타났다.
- [451] MCP-1은 동맥경화에 중요하게 관여하는 사이토카인으로 내피세포에서 생성되어 염증부위로의 단핵구 유도를 촉진시켜 동맥경화 초기병변 형성에 기여한다(Gerszten RE *et al.*, NATURE, 1999, 718-723). HUVEC 내피세포는 5% 이산화탄소가 포함된 37°C 세포 배양기에서 EGM-2 배지에 배양되었다. 화합물 CMDD-X 처리 하루 전 HUVEC 내피세포를 6웰(well) 플레이트(plate)에 30,000 cells/well로 접종 하고, 다음날 화합물 CMDD-X을 농도별로 1 시간 전처리 후, 10 ng/ml TNF- α 를 6 시간 처리하여 qRT-PCR을 수행하였다. qRT-PCR 결과, 화합물 CMDD-X의 농도가 증가함에 따라 MCP-1 유전자의 발현이 유의적으로 감소됐다(도 25). 또한, 화합물 7을 투여한 경우에도 CMDD-X 투여군과 유사한

효과가 나타났다.

- [452] 동맥경화에 또 다른 중요한 인자인 VCAM-1 은 동맥경화 발병 초기에 단핵구의 내피세포로의 부착을 매개하고 병변의 가장자리에 발현하여 병변의 확장에 관여한다(Nakashima Y *et al.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 842-851). 상기 화합물 CMDD-X이 HUVEC 내피세포에서 세포 간 부착분자 유전자(VCAM-1)의 발현과 단백질의 발현에 미치는 효능을 상기 실험과 같은 방법으로 시료를 얻었으며, qRT-PCR과 Western 실험을 수행하였다. 그 결과 VCAM-1의 발현은 상기 화합물 CMDD-X에 의해서 유의적으로 감소하였고, VCAM-1 단백질 발현 또한 유의적으로 감소하였다(도 26, 도 27).

[453]

- [454] 실시예 88 : 본 발명에 따른 화학식 I 화합물의 파킨슨병 치료효능 검증

- [455] 본 실시예에서는 신경퇴행성 질환의 하나인 파킨슨병에 있어서, 본 발명에 따른 상기 화학식 I 화합물의 파킨슨병 예방 및 치료 효능 검증을 위해 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)를 투여한 마우스를 이용하였다. 파킨슨병이 유발된 질환 모델에 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X 또는 화합물 7)을 투여한 후, 마우스의 운동능력을 측정하여 파킨슨병의 예방 및 치료 효능을 검증하였다. C57BL/6 마우스(수컷, 12주령)를 사용하였다. 1주간 펠릿 형태의 일반사료를 제공하면서 사육환경에 적응시킨 후, 체중이 유사하도록 5마리씩 3군으로 분류하였다. MPTP를 투여하기 앞서, 상기 화합물 CMDD-X를 5 mg/kg 농도로 비강 투여하였다. 3시간 후, MPTP 배출 억제제인 Probenecid를 250 mg/kg의 농도로 마우스의 복강 내 투여하고, 25 mg/kg의 MPTP를 2시간 후 복강 투여하였다. 1일 1회 투여하여, 총 5일간 투여를 하였고 3일 뒤에 마우스의 운동능력을 로타로드(Rotarod)를 이용하여 측정하였다. 운동능력의 측정은 일정한 속도로 회전하는 막대 위에 올려진 생쥐가 바닥으로 떨어지지 않고 막대위에서 지속하는 시간을 측정하였다. 최대 180초의 시간을 주었고 점진적으로 속도를 높였으며, 동일하게 쉬는 시간을 부여하였다. 실험 결과 상기 화합물CMDD-X를 처리한 그룹의 운동능력은 정상 마우스와 비슷한 수준으로 회복되었다(도 28). 화합물 7의 경우에도 CMDD-X와 동일한 결과가 나타났다. 따라서, 상기 화합물CMDD-X와 화합물 7은 파킨슨병 및 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료에 우수한 효능을 보였다.

[456]

- [457] 실시예 89. 본 발명의 화학식 I 화합물을 유효성분으로 하는 제제 제조

- [458] 본 발명의 상기 화학식 I 화합물(예: CMDD-X, 화합물 7)은 인간을 포함하는 포유 동물에 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 상기 화합물의 이용은 특별한 제제로 한정되지 않고, 경구 투여제, 점적액제, 정제, 분제, 액제 좌약, 외용제, 첩포제, 정맥 주사액, 산제, 과립제, 당의정, 캡슐제, 알약, 현탁제, 액제, 앰플, 주사액 등으로 조제할 수 있으며, 그 이외 어떠한 형상의 의약품에도 응용할 수 있다.

- [459] 제조예 1: 정제 제조
[460] 하기 성분을 혼합하여 통상적 방법으로 정제를 제조하였다.
[461] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 10 mg
[462] 유당 95 mg
[463] 히드록시프로필셀룰로오스 3 mg
[464] 칼슘 카르복시메칠셀룰로오스 8 mg
[465] 스테아린산 마그네슘 0.5 mg
[466]
[467] 제조예 2: 산제 제조
[468] 하기 성분을 혼합하여 통상적 방법으로 산제를 제조하였다.
[469] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 15 mg
[470] 유당 20 mg
[471] 전분 15 mg
[472] 스테아린산 마그네슘 적량
[473]
[474] 제조예 3. 캡셀제 제조
[475] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 경캡셀을 제조하였다.
[476] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 20 mg
[477] 유당 30 mg
[478] 전분 25 mg
[479] 탈크 2 mg
[480] 스테아린산 마그네슘 적량
[481]
[482] 제조예 4. 연질캡셀제 제조
[483] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 연질캡셀의 내용물을 준비하였다.
1캡셀당 젤라틴 132 mg, 농글리세린 50 mg, 70% 디솔비톨액 6 mg 및 착향제로
에틸바닐린 적량, 코팅기제로 카르나우바납을 사용하여 통상적인 방법으로
연질캡셀을 제조하였다.
[484] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 20 mg
[485] 폴리에틸렌글리콜 400 400 mg
[486] 농글리세린 50 mg
[487] 정제수 35 mg
[488]
[489] 제조예 5. 현탁제 제조
[490] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 현탁제를 제조하였다.
[491] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 15 mg
[492] 이성화당 10 g
[493] 설탕 25 mg

- [494] 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 50 mg
- [495] 레몬향 적량
- [496] 정제수를 이용하여 총 제조용량을 100 ml로 맞춤.
- [497]
- [498] 제조예 6. 주사제 제조
- [499] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 1 앰플당(2 ml) 하기의 성분 함량으로 제조하였다.
- [500] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 10 mg
- [501] 만니톨 180 mg
- [502] 주사용 멸균 증류수 2974 mg
- [503] 제2인산나트륨 26 mg
- [504]
- [505] 제조예 7. 연고제 제조
- [506] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 연고제(예시 1내지 3)를 제조하였다.
- [507] [예시 1]
- [508] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 0.5 wt%
- [509] 백색 페트롤라텀 70 wt%
- [510] 광유 5 wt%
- [511] 폴리옥실스테아릴에테르 5 wt%
- [512] 폴리에틸렌글리콜 (예: PEG 400 또는 USP) 19.2 wt%
- [513] 부틸하이드록시아니솔 0.3 wt%
- [514]
- [515] [예시 2]
- [516] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 0.5 wt%
- [517] 백색 페트롤라텀 70 wt%
- [518] 광유 5 wt%
- [519] 폴리옥실스테아릴에테르 5 wt%
- [520] 폴리에틸렌글리콜 (예: PEG 400 또는 USP) 19.2 wt%
- [521] 부틸하이드록시아니솔 0.2 wt%
- [522] 파라벤(예: 메틸파라벤 또는 프로필파라벤) 0.1 wt%
- [523]
- [524] [예시 3]
- [525] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 0.01 내지 2 wt%
- [526] 백색 페트롤라텀 30 내지 75 wt%
- [527] 광유 2 내지 10 wt%
- [528] 폴리옥실스테아릴에테르 0.3 내지 10 wt%
- [529] 폴리에틸렌글리콜 (예: PEG 400 또는 USP) 2 내지 45 wt%
- [530] 부틸하이드록시아니솔 0 wt% 또는 0.002 내지 2.5 wt%

- [531] 파라벤(예: 메틸파라벤 또는 프로필파라벤) 0 wt% 또는 0.01 내지 1.5 wt%
- [532]
- [533] 제조예 8. 크림제 제조
- [534] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 외부 국소용 크림제(예시 1내지 2)를 제조하였다.
- [535] [예시 1]
- [536] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 0.1 wt%
- [537] 백색 페트롤라툼 40 wt%
- [538] 광유 11 wt%
- [539] 폴리옥실스테아릴에테르 8.5 wt%
- [540] 프로필렌글리콜 18 wt%
- [541] 부틸하이드록시아니솔 0.02 wt%
- [542] 정제수 적당량(22.38 wt%)
- [543]
- [544] [예시 2]
- [545] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 0.01 내지 3 wt%
- [546] 백색 페트롤라툼 30 내지 75 wt%
- [547] 광유 2 내지 10 wt%
- [548] 폴리옥실스테아릴에테르 0.3 내지 10 wt%
- [549] 프로필렌글리콜 0.3 내지 45 wt%
- [550] 부틸하이드록시아니솔 0.002 내지 2.5 wt%
- [551] 파라벤(예: 메틸파라벤 또는 프로필파라벤) 0.01 내지 3.5 wt%
- [552] 정제수 적당량(2 내지 30 wt%)
- [553]
- [554] 제조예 9. 음료 제조
- [555] 하기 성분에 정제수를 적량 혼합하여 통상적인 방법으로 총 100 mL이 되도록 음료를 제조하였다.
- [556] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 2 mg
- [557] 구연산 9 g
- [558] 백당 9 g
- [559] 포도당 2.8 g
- [560] DL-사과산 0.25 g
- [561] 정제수 적량
- [562]
- [563] 제조예 10. 식품 제조
- [564] 10-1. 조리용 양념 제조
- [565] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7)을 0.001~0.2 중량부로 건강 증진용 조리용 양념을 제조하였다.

- [566] 10-2. 분식 식품 제조
- [567] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7)을 0.001~0.2 중량부로 밀가루에 첨가하고, 이를 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.
- [568] 10-3. 유제품(dairy products) 제조
- [569] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7)을 0.001~0.2 중량부로 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터, 아이스크림, 분유 및 이유식과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.
- [570] 10-4. 주스 제조
- [571] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7)을 0.001~0.2 중량부로 토마토, 당근 등의 채소나, 사과, 포도, 오렌지, 파인애플 등의 과일 주스 1,000 ml에 가하여 건강 증진용 주스를 제조하였다.
- [572]
- [573] 제조에 11. 동물사료 제조
- [574] 하기 성분을 혼합하여 통상적인 방법으로 동물용 사료 1 kg을 제조하였다.
- [575] 상기 화학식 I 화합물(CMDD-X, 화합물 7) 0.1 g
- [576] 카제인 200 g
- [577] 옥수수전분(cornstarch) 400 g
- [578] 디이에트로즈(dyetrose) 130 g
- [579] 설탕 100 g
- [580] 셀룰로오스 50 g
- [581] 대두유(soybean oil) 70 g
- [582] 항산화제(예: t-butylhydroquinone) 0.02 g
- [583] 무기물(예: salt mix) 35 g
- [584] 비타민(예: vitamin mix) 10 g
- [585] L-시스틴(L-cystine) 3 g
- [586] 콜린바이타트레이트(choline bitartrate) 2 g

산업상 이용가능성

- [587] 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 Nurr1 활성이 우수하여 혈당조절과 유지, 인슐린 비의존성 당뇨병 치료 및 이에 따른 합병증 발병을 예방할 수 있다. 또한 당대사와 관련된 호르몬의 조절을 통해 인슐린 민감도를 향상시키고, 췌장의 기능을 보호함으로써 공복혈당 조절 및 당뇨병 합병증(족부궤양증 및 신부전전증)의 발병을 예방할 수 있어, 당뇨병 및 당뇨병 합병증(족부궤양증 및 신부전전증) 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [588] 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 지방세포의 분화를 억제하는 효과가 우수하여 비만 개선, 예방 및 치료에 유용할 수 있다.

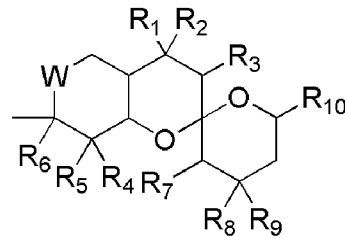
- [589] 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 간에서 지방산 생성을 억제하며, 간에 축적된 지방산을 태우고 열로 방출하는 베타 산화를 증진시켜 간에서의 지방 축적을 현격히 감소시켜 알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간 질환의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [590] 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 저밀도콜레스테롤(LDL) 감소시키고, 대식세포와 내피세포 유래 염증 사이토카인과 신호기작 단백질 및 간에서의 지방 생합성 효소의 발현 억제시킬 수 있기 때문에 단독으로 또는 현재까지 개발된 기존 LXR 활성물질(agonists)과 복합제제 형태로 고지혈증, 동맥경화증 등과 같은 심혈관계 질환의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [591] 또한 Nurr1의 활성화시키는 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 단독으로 파킨슨병, 조울증, 정신분열증과 같은 뇌질환의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.
- [592] 또한 본 발명에 따른 화학식 I의 세스터터핀 화합물은 기존 LXR 활성물질(agonists)과 복합제제로 알츠하이머병의 개선, 치료 및 예방을 위한 조성물의 유효성분으로 이용할 수 있다.

청구범위

[청구항 1]

하기 화학식 I으로 표시되는 세스터터핀 화합물.

[화학식 I]

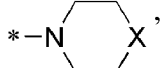


[상기 화학식 I에서,

W는 C(=A) 또는 CR₁₁R₁₂이고, A는 O, S 또는 NR₁₃이고, R₁₃은 수소, OH, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐,

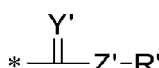
(C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴 또는 (C4-C20)헤테로아릴이고;

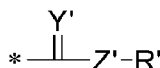
R₁₁ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 수소, -L-R₁₄, 할로젠, -N₃,

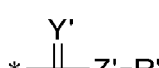
(C2-C20)헤테로아릴, (C6-C20)아릴, -NR₁₅R₁₆, ,

(C2-C8)알케닐 또는 (C2-C8)알키닐이며, 단 R₁₁ 및 R₁₂가 동시에 수소인 경우는 제외되고;

L은 O, NR₁₃, S, SO₂ 또는 Se이고;

R₁₄는 수소, (C1-C8)알킬, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴, -SO₂R₁₇, -(CH₂)_m-R₁₈, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는  이고;

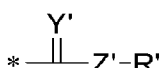
R₁₇은 (C6-C20)아릴, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는  이고;

R₁₅ 및 R₁₆는 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, -(CH₂)_m-R₁₈, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산, 포도당 또는  이고;

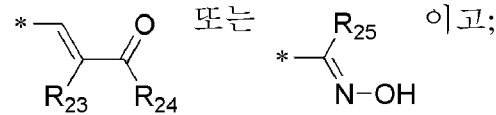
R₁₈은 (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, -NR₁₉R₂₀ 또는 (C2-C20)헤테로아릴이고;

X는 단일결합, CR₂₀, O, S 또는 NR₂₀이고;

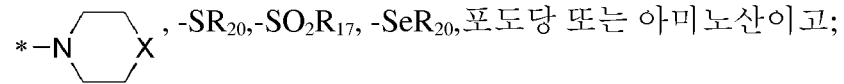
R₁₉ 및 R₂₀은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬,

(C4-C20)헤테로아릴, 아미노산 또는  이고;

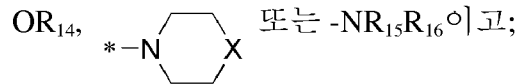
R₁은 -CH₂R₂₁, -COOH, -C(=O)R₂₂, (C2-C20)헤테로아릴,



R₂₁은 -OR₂₆, N₃, -NR₁₅R₁₆, 할로젠, CN, NO₂, (C2-C20)헤테로아릴,



R₂₂ 내지 R₂₅은 서로 독립적으로 수소, CN, 할로젠, (C1-C8)알킬,



R₂₆은 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴,

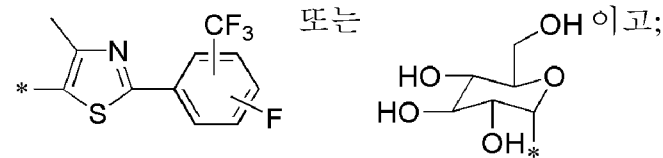
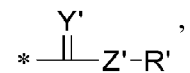
(C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴아세틸,

할로(C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴아세틸,

(C1-C8)알킬디(C6-C20)아릴실릴옥시, -(CH₂)_mR₂₇, -C(O)R₂₇, -S(=O)

₂R₂₈, -P(=O)(R₂₈)₂, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐,

(C3-C8)시클로알킬, (C4-C20)헤테로아릴, 아미노산,



Y'는 O, S 또는 NR''이고; Z'는 단일결합, NH, O, S 또는 Se이고; R'

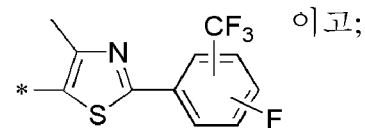
및 R''는 각각 독립적으로, 수소, (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐,

(C2-C8)알키닐, (C3-C8)시클로알킬, (C6-C20)아릴 또는

(C4-C20)헤테로아릴이고;

R₂₇는 (C1-C8)알킬, (C2-C8)알케닐, (C2-C8)알키닐, (C6-C20)아릴,

(C2-C20)헤테로아릴, 5원 내지 6원의 헤테로시클로알킬 또는



R₂₈는 (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, (C1-C8)알콕시,

(C6-C20)아릴옥시, (C2-C20)헤테로아릴, OH 또는 OM이고;

M은 알칼리 금속이고;

R₄는 수소, (C1-C8)알킬 또는 -L-R₂₉이고; R₂₉는 수소, (C1-C8)알킬,

(C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴 또는 -SO₂R₁₇이고;

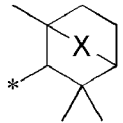
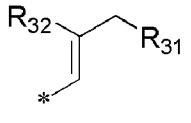
R₆는 수소, (C1-C8)알킬 또는 OH이고;

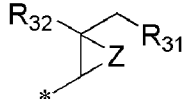
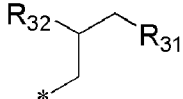
R₂, R₃, R₅, R₇ 및 R₈은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬,

(C6-C20)아릴 또는 (C2-C20)헤테로아릴이고, 상기 R₂와 R₃, R₅와 R₆

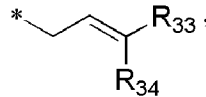
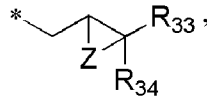
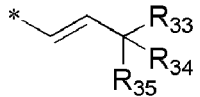
및 R_7 과 R_8 은 서로 독립적으로 서로 결합되어 이중결합을 형성하거나, 산소(O)로 연결되어 에폭사이드를 형성하거나, 또는 황(S)으로 연결되어 사이이레인(thiirane)을 형성할 수 있고;

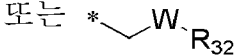
R_9 는 (C1-C8)알킬, CHO 또는 COOH이고, 상기 R_9 는 R_8 과 이중결합을 형성할 수 있고;

R_{10} 는 $-(CH_2)_m R_{30}$, CHO, COOH, , ,

 또는  이고;

R_{30} 은 수소, 할로젠, OH, $-NR_{15}R_{16}$, SH 또는 SeH이고;

R_{31} 는 (C1-C8)알킬, , , 

또는  이고;

R_{32} 내지 R_{35} 은 서로 독립적으로 수소, (C1-C8)알킬, (C6-C20)아릴, -OH, -SH, $-NR_{15}R_{16}$, -O-OH, 아미노산, 포도당 또는  이고;

Z는 O 또는 S이고;

m은 1 내지 5의 정수이고;

상기 R_1 및 R_{21} 의 헤테로아릴, R_2 , R_3 , R_5 , R_7 및 R_8 의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, R_4 , R_6 , R_9 , R_{22} 내지 R_{25} 및 R_{31} 의 알킬, R_{11} 및 R_{12} 의 헤테로아릴, 아릴, 알케닐, 알키닐, R_{13} , R_{15} , R_{16} , R_{19} , R_{20} , R' 및 R"의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, R_{14} 의 알킬, 알킬카보닐, 아릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, R_{17} 및 R_{32} 내지 R_{35} 의 아릴, 알킬, R_{18} 의 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, R_{26} 의 알킬, 아릴, 알킬디아릴실릴옥시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, R_{27} 의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, R_{28} 의 알킬, 아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴, R_{29} 의 알킬, 알킬카보닐, 아릴은 각각 (C1-C8)알킬, 할로젠, (C6-C20)아릴, (C6-C20)아르(C1-C8)알킬, 할로(C1-C8)알킬, 시아노, 니트로, (C1-C8)알콕시, (C6-C20)아릴옥시, (C1-C8)알킬티오, (C6-C20)아릴티오, 아미노, 모노 또는 디 (C1-C8)알킬아미노, 모노 또는 디 (C6-C20)아릴아미노, (C1-C8)알킬(C6-C20)아릴아미노, (C1-C8)알킬카보닐, (C6-C20)아릴카보닐, (C1-C8)알콕시카보닐, (C6-C20)아릴옥시카보닐, (C2-C20)헤테로아릴, 히드록시, 포밀 및

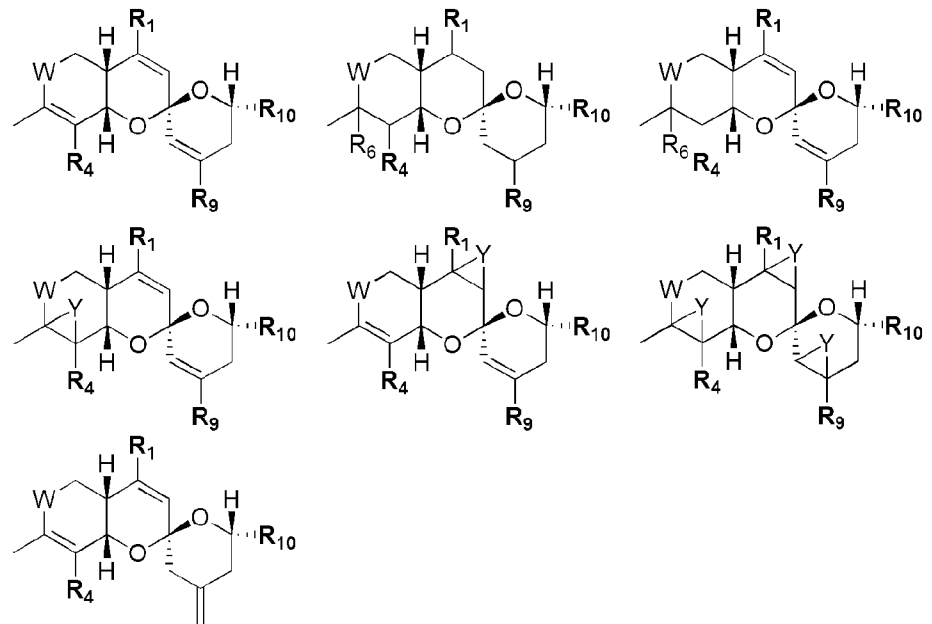
카르복실로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 더 치환될 수 있으며,

상기 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다.]

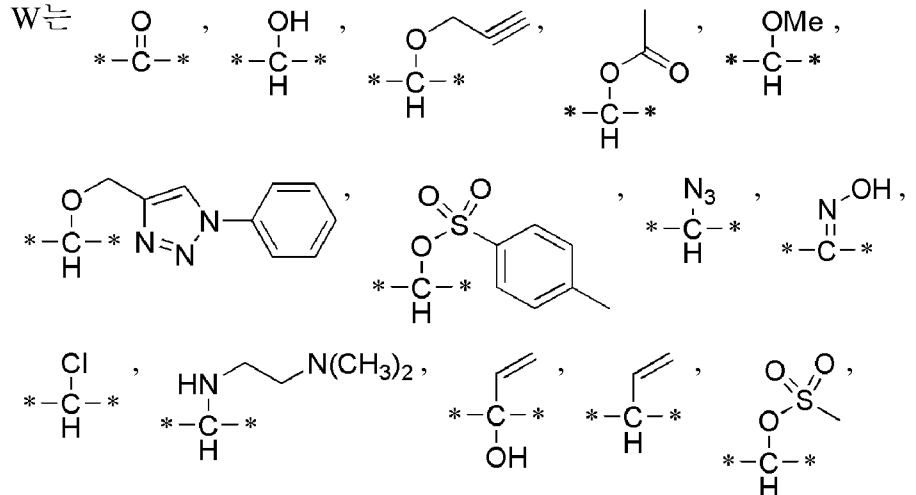
[청구항 2]

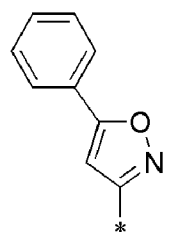
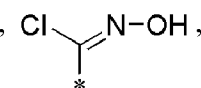
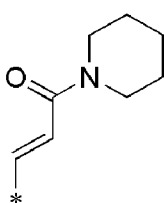
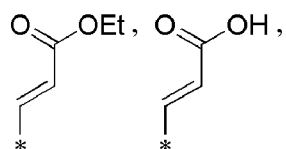
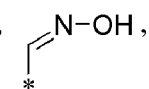
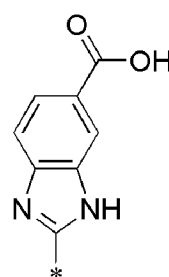
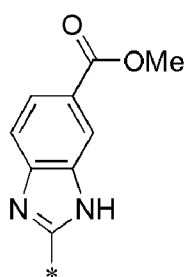
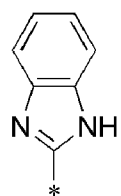
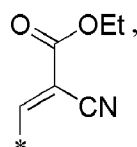
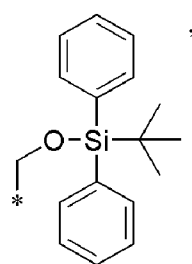
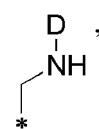
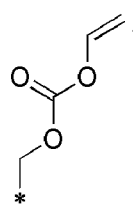
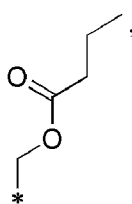
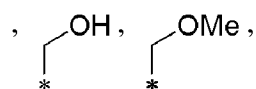
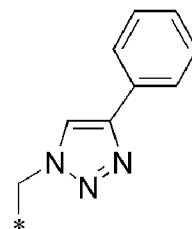
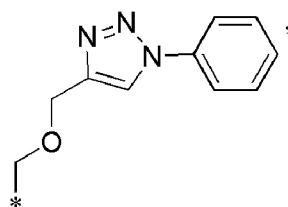
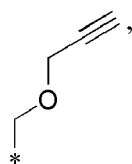
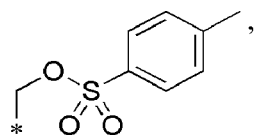
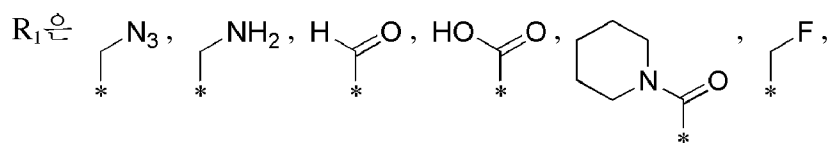
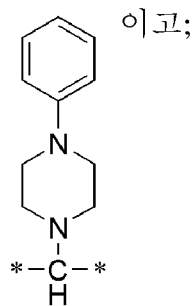
제 1항에 있어서,

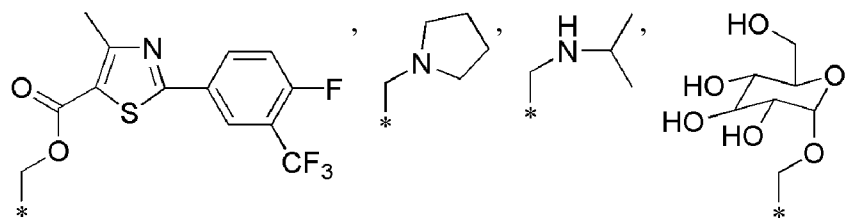
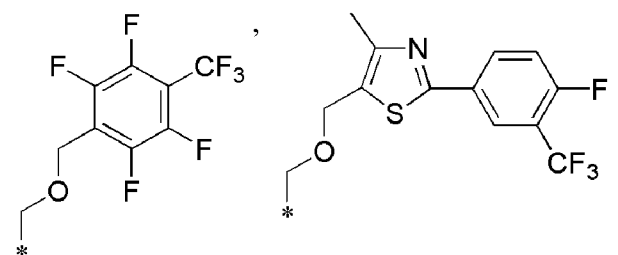
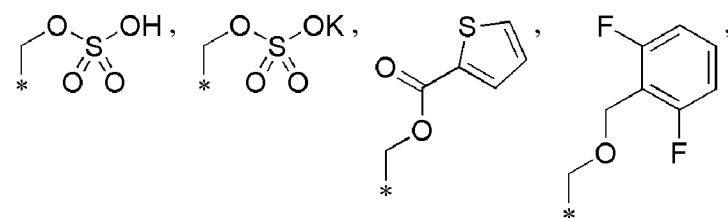
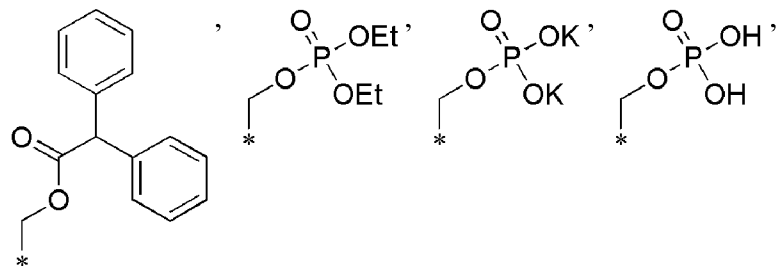
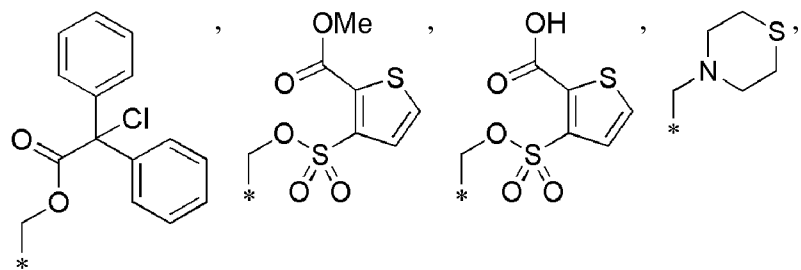
상기 화학식 I의 화합물은 하기에서 선택되는 것을 특징으로 하는 세스터터핀 화합물.



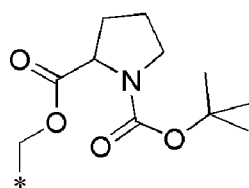
[상기 Y는 O 또는 S이고;

$$W \stackrel{\sim}{=} \mathbb{A}^1$$




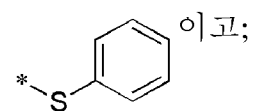


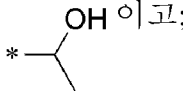
또는 이고;



D는 아미노산이고;

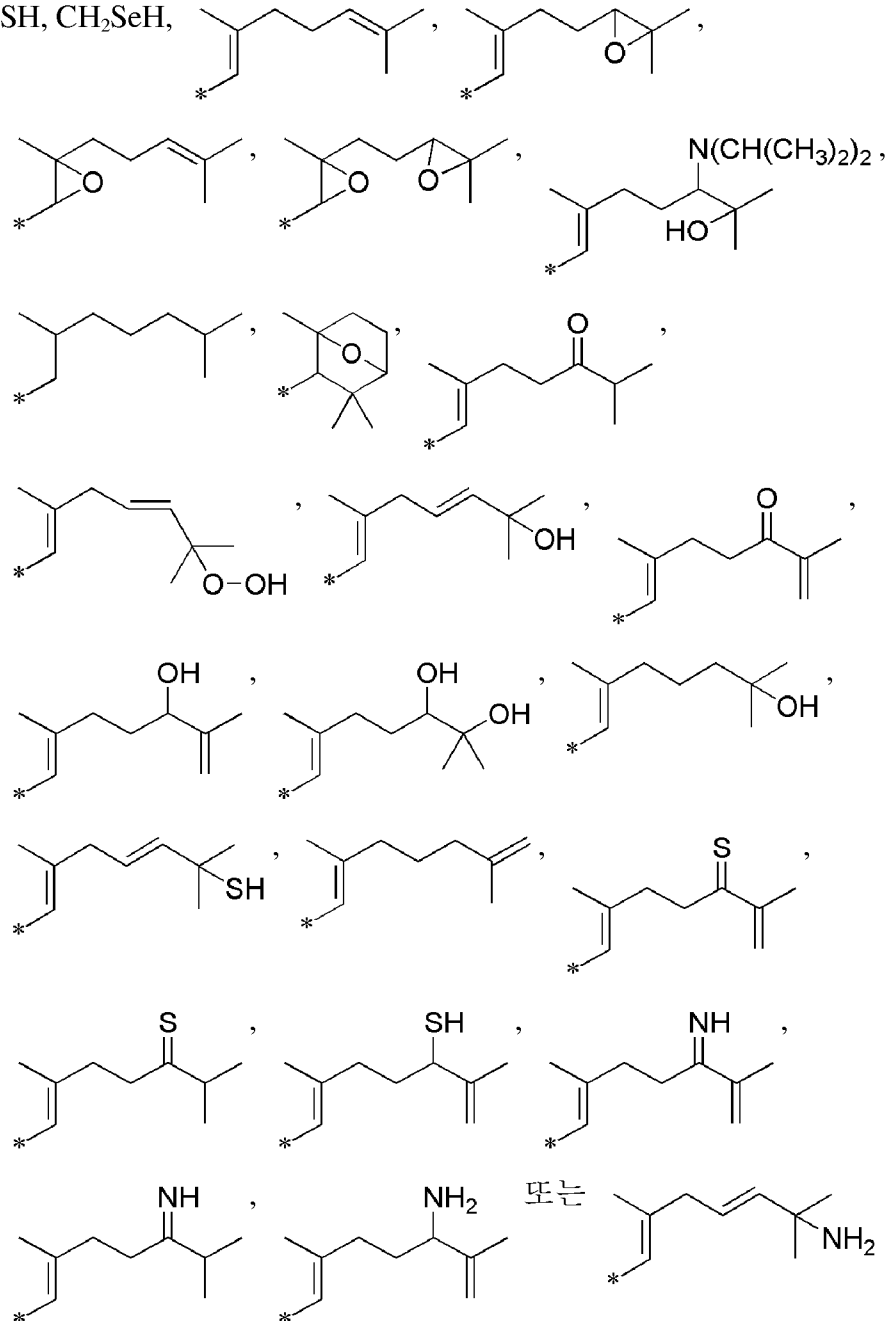
R_4 는 H, CH_3 , OH, SH, SeH, OTs, OMe, OAc, $C(CN)_2$ 또는



R₆는 H 또는  이고;

R₉는 CH₃, CH₂OH, CHO 또는 COOH이고;

R₁₀는 CH₂CH₃, CHO, COOH, CH₂Cl, CH₂F, CH₂NH₂, CH₂OH, CH₂SH, CH₂SeH,



이다.]

[청구항 3]

청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨합병증, 심혈관계

- [청구항 4] 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
제 3항에 있어서,
상기 당뇨병증은 족부궤양증 또는 신부전증인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 제 3항에 있어서,
상기 심혈관계 질환은 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 제 3항에 있어서,
상기 지방간 질환은 알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간 질환인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 7] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 LXR 활성물질(agonist)을 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 8] 제 7항에 있어서,
상기 심혈관계 질환은 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 9] 제 7항에 있어서,
상기 LXR 활성물질(agonist)은
N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T0901317) 또는
3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 10] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 11] 제 10항에 있어서,
상기 중추신경계 질환은 파킨슨병, 정신분열증 또는 조울증인

- 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 12] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 LXR 활성물질(agonist)을 포함하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 LXR 활성물질(agonist)은
N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T0901317) 또는
3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것을 특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 14] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 Nurr1 활성화를 통한 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 15] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 LXR 억제활성을 통한 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 16] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증병, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 17] 제 16항에 있어서,
상기 당뇨병증병은 족부궤양증 또는 신부전증인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증병, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 18] 제 16항에 있어서,
상기 심혈관계 질환은 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증병,

- 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 19] 제 16항에 있어서,
상기 지방간 질환은 알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간 질환인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨합병증, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 20] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염 및 LXR 활성물질(agonist)을 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 21] 제 20항에 있어서,
상기 심혈관계 질환은 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 또는 동맥경화성 중풍인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 22] 제 20항에 있어서,
상기 LXR 활성물질(agonist)은
N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T0901317) 또는
3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 23] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 24] 제 23항에 있어서,
상기 중추신경계 질환은 파킨슨병, 정신분열증 또는 조울증인 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 25] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염 및 LXR 활성물질(agonist)을 포함하는 것을 특징으로 하는

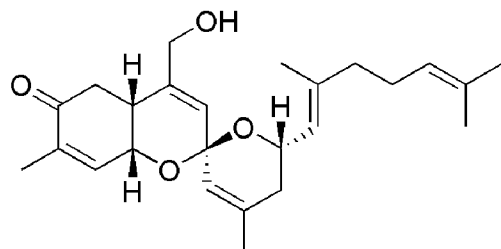
- [청구항 26] 알츠하이머병의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
제 25항에 있어서,
상기 LXR 활성물질(agonist)은
N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T09 01317) 또는
3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것을 특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 27] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 화장품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 비만의 예방 및 개선용 기능성 화장품 조성물.
- [청구항 28] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 Nurr1 활성화를 통한 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 29] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 LXR 억제활성을 통한 질환의 예방 및 개선용 기능성 식품 및 음료 조성물.
- [청구항 30] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증병, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 31] 제 30항에 있어서,
상기 당뇨병증은 족부궤양증 또는 신부전증인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증병, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 32] 제 30항에 있어서,
상기 심혈관계 질환은 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 및 동맥경화성 중풍인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨병증병,

- 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 33] 제 30항에 있어서,
상기 지방간 질환은 알콜성, 비알콜성 또는 바이러스성 지방간 질환인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 당뇨합병증병, 심혈관계 질환, 지방간 질환 또는 비만의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 34] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염 및 LXR 활성물질(agonist)을 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 35] 제 34항에 있어서,
상기 심혈관계 질환은 고지혈증, 동맥경화증(atherosclerosis) 또는 동맥경화성 중풍인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 36] 제 34항에 있어서,
상기 LXR 활성물질(agonist)은
N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T0901317) 또는
3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 37] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 38] 제 37항에 있어서,
상기 중추신경계 질환은 파킨슨병, 정신분열증 또는 조울증인 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.
- [청구항 39] 청구항 제1항의 화학식 I의 세스터터핀 화합물, 그의 입체이성질체, 그의 거울상이성질체, 생체 내에서 가수분해 가능한 그의 전구체 또는 식품첨가물로 허용 가능한 그의 염 및 LXR 활성물질(agonist)을 포함하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 개선용 기능성 사료 조성물.

[청구항 40]

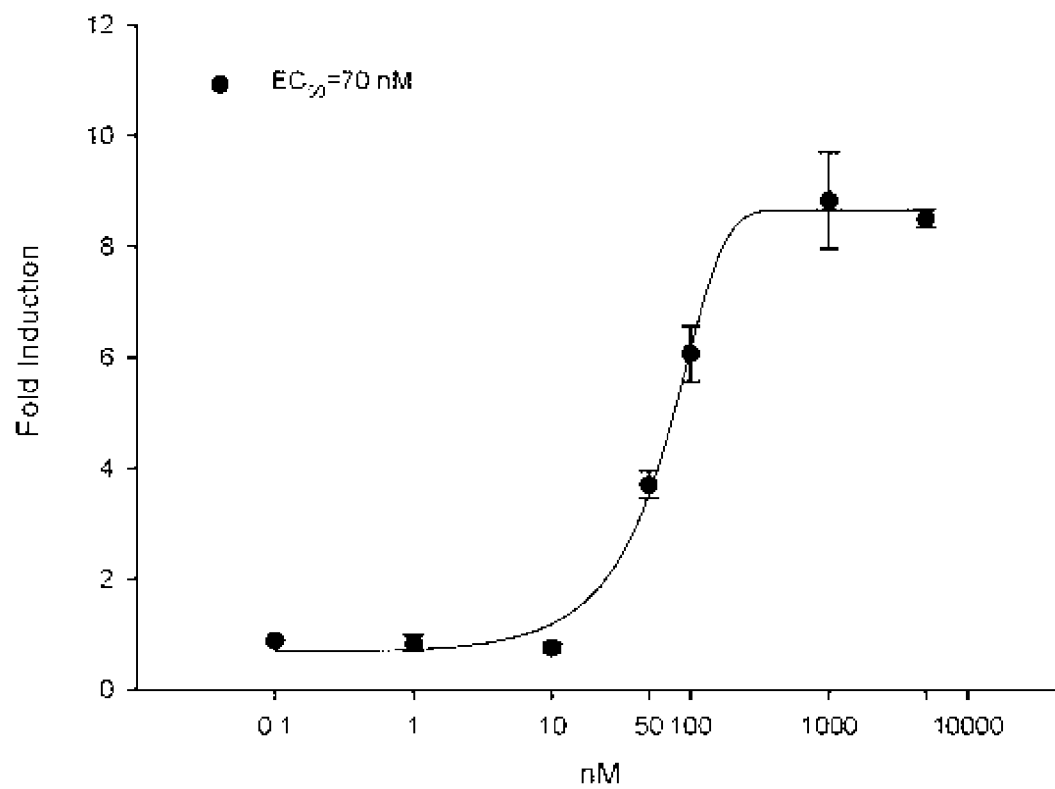
제 39항에 있어서,
상기 LXR 활성물질(agonist)은
N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-N-[4-[2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-1-(트라이플루오로메틸)에틸]페닐]-벤젠설포아마이드(T0901317) 또는
3-[3-[[[2-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸](2,2-다이페닐에틸)아미노]프로폭시]벤젠아세트산(GW3965)인 것을
특징으로 하는 알츠하이머병의 예방 및 개선용 기능성 사료
조성물.

[Fig. 1]



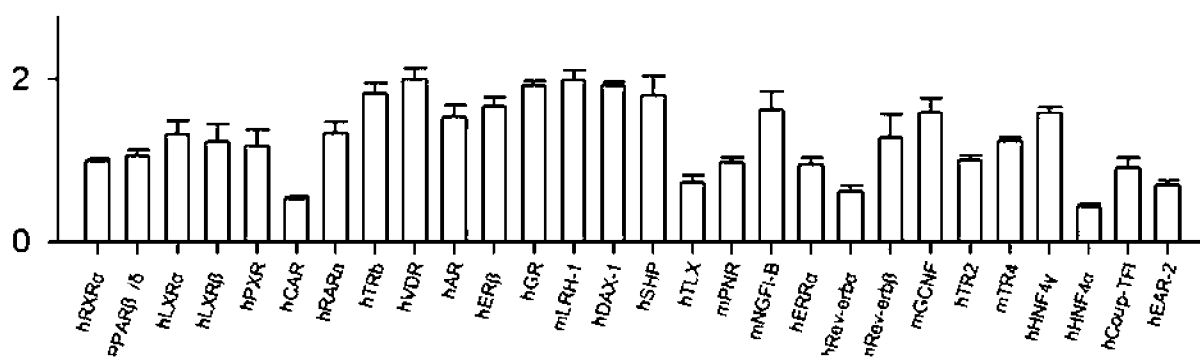
[Fig. 2]

GAL4-mNurr1

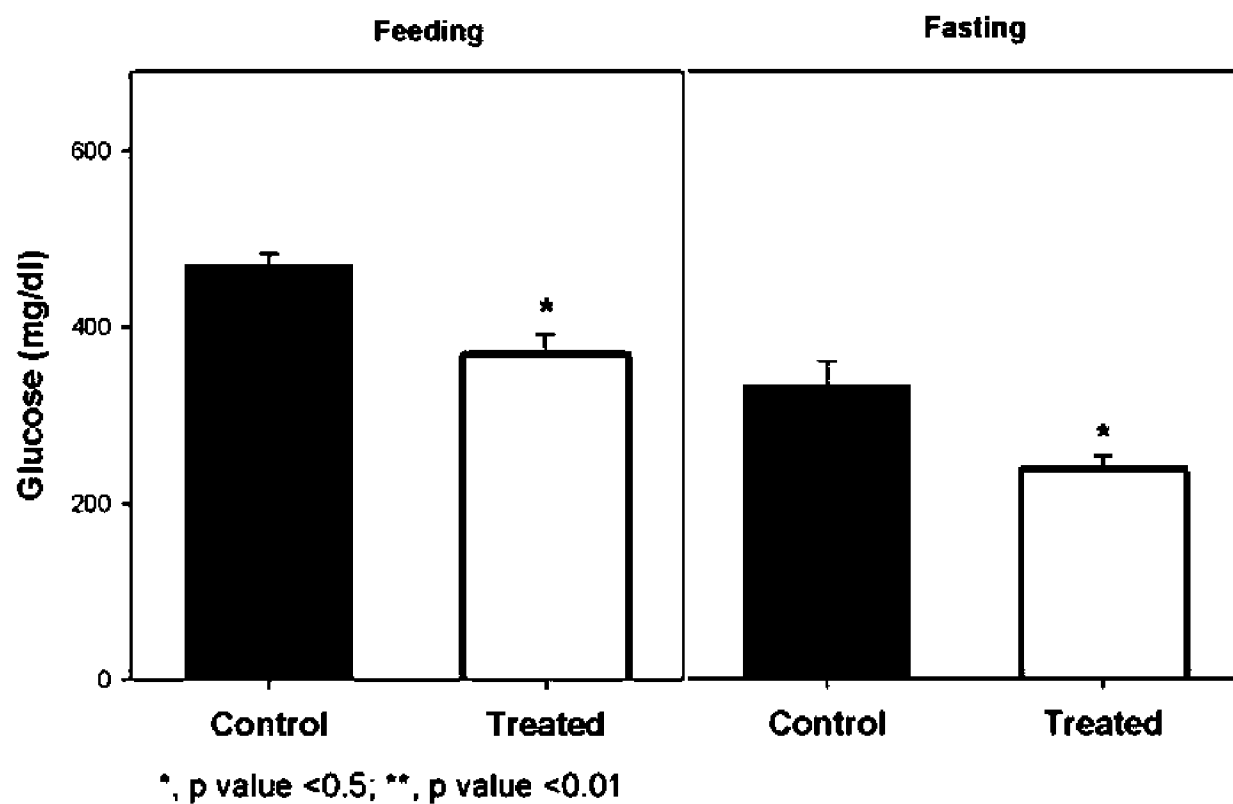


[Fig. 3]

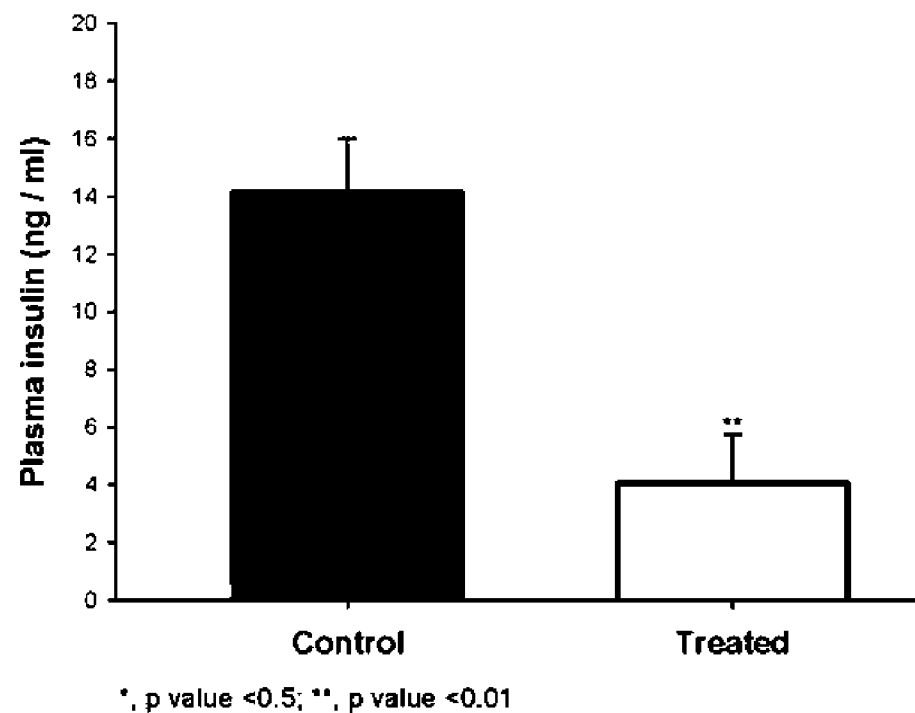
Selectivity Test



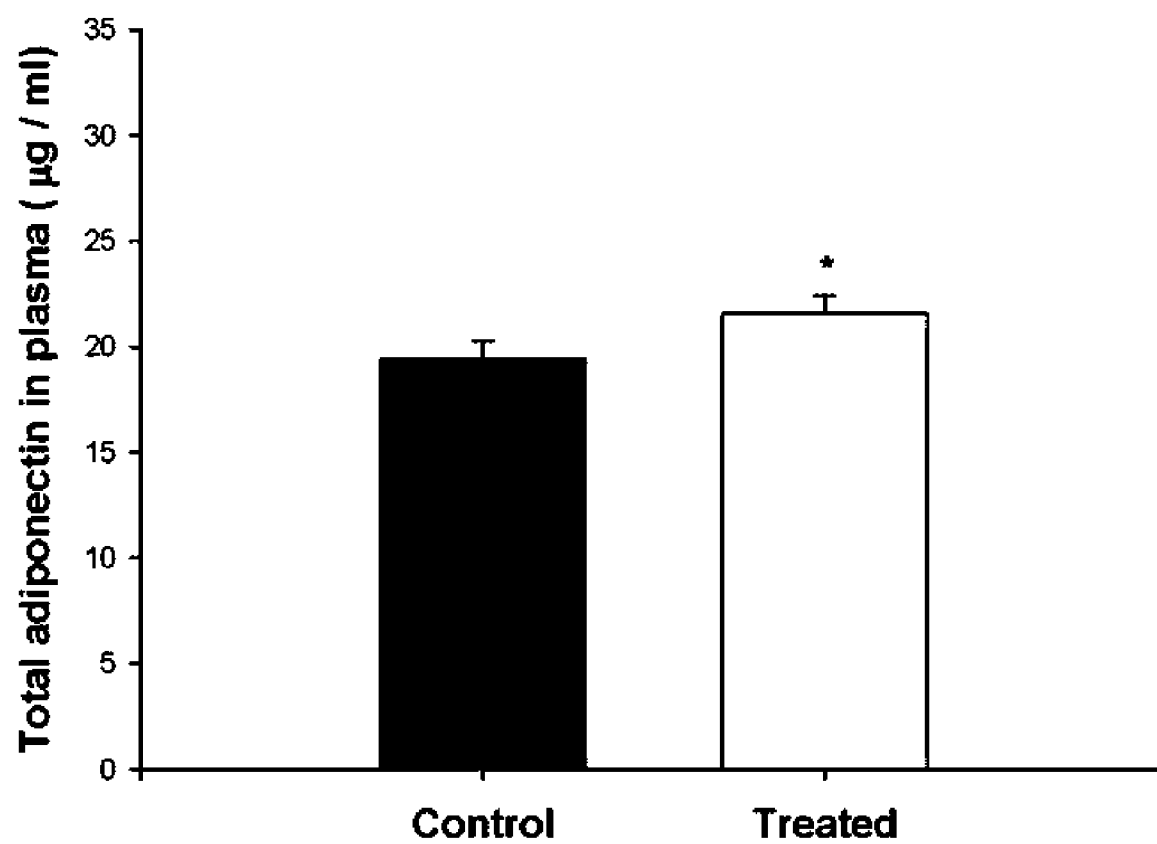
[Fig. 4]



[Fig. 5]

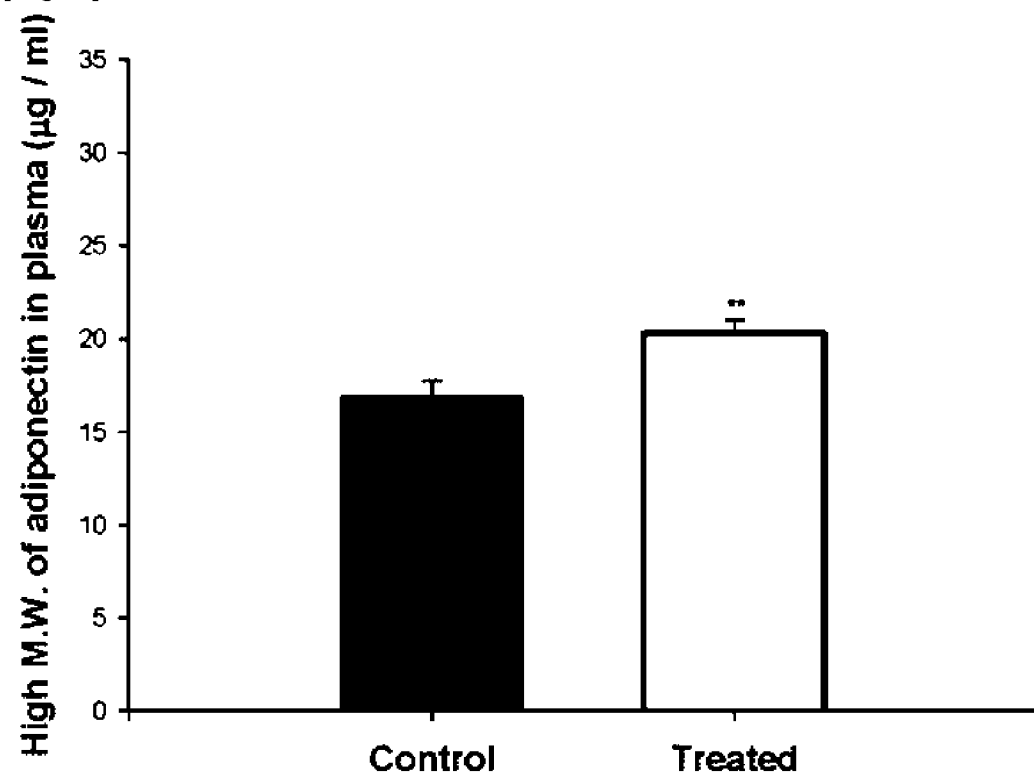


[Fig. 6]



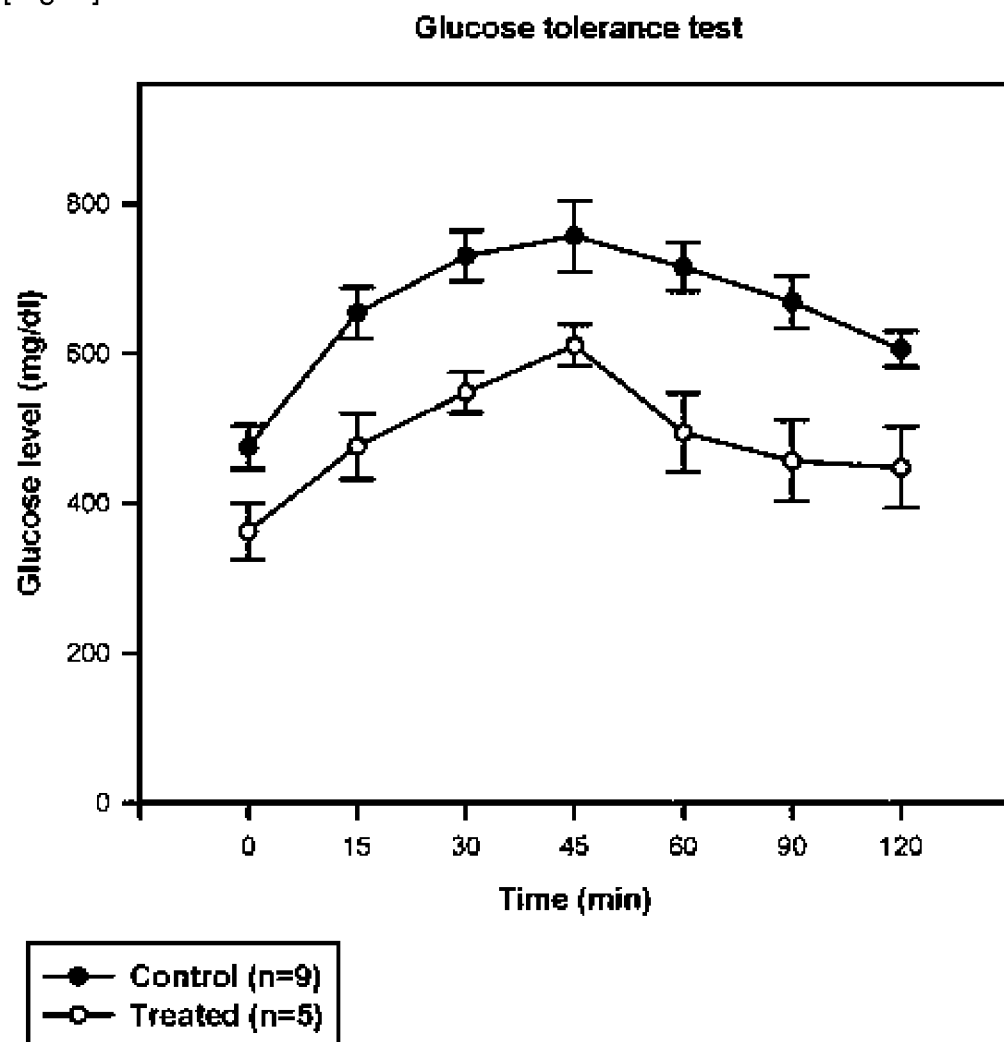
*, p value <0.5; **, p value <0.01

[Fig. 7]

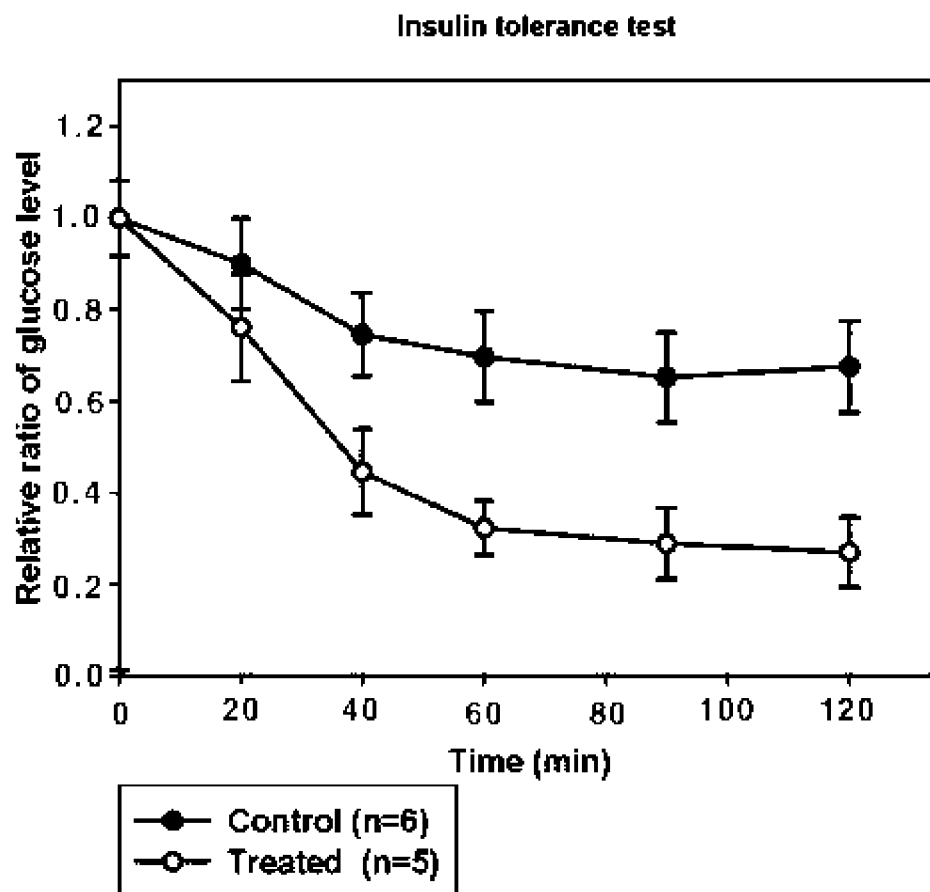


M.W., molecular weight, *, p value <0.5; **, p value <0.01

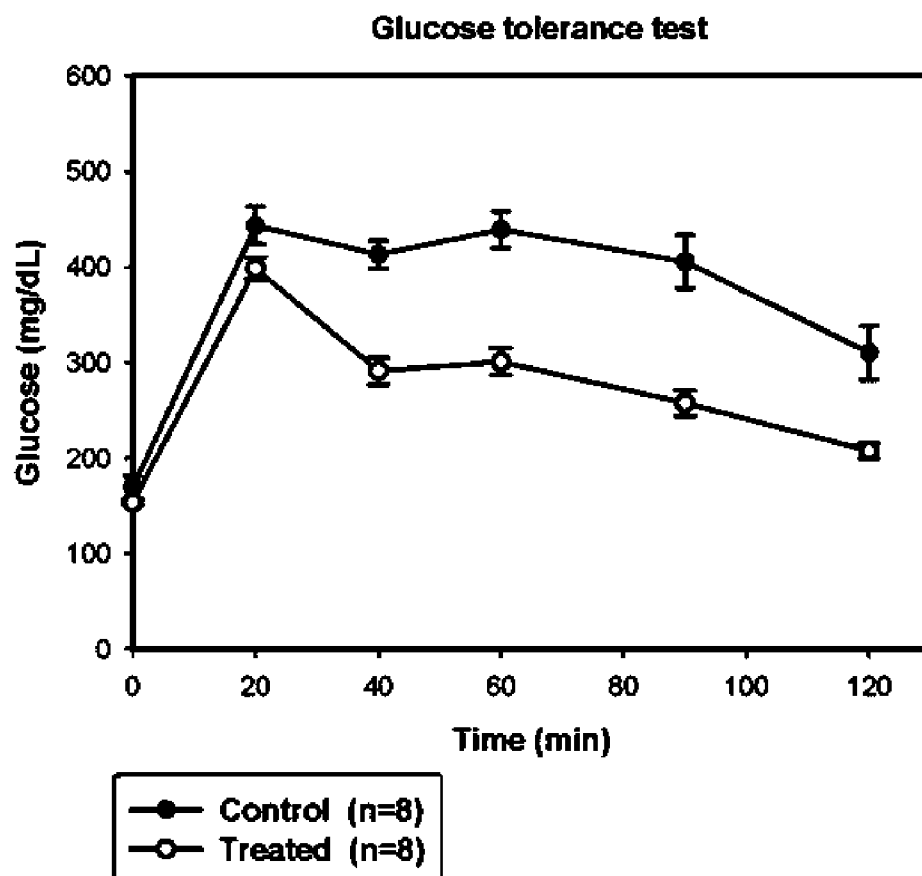
[Fig. 8]



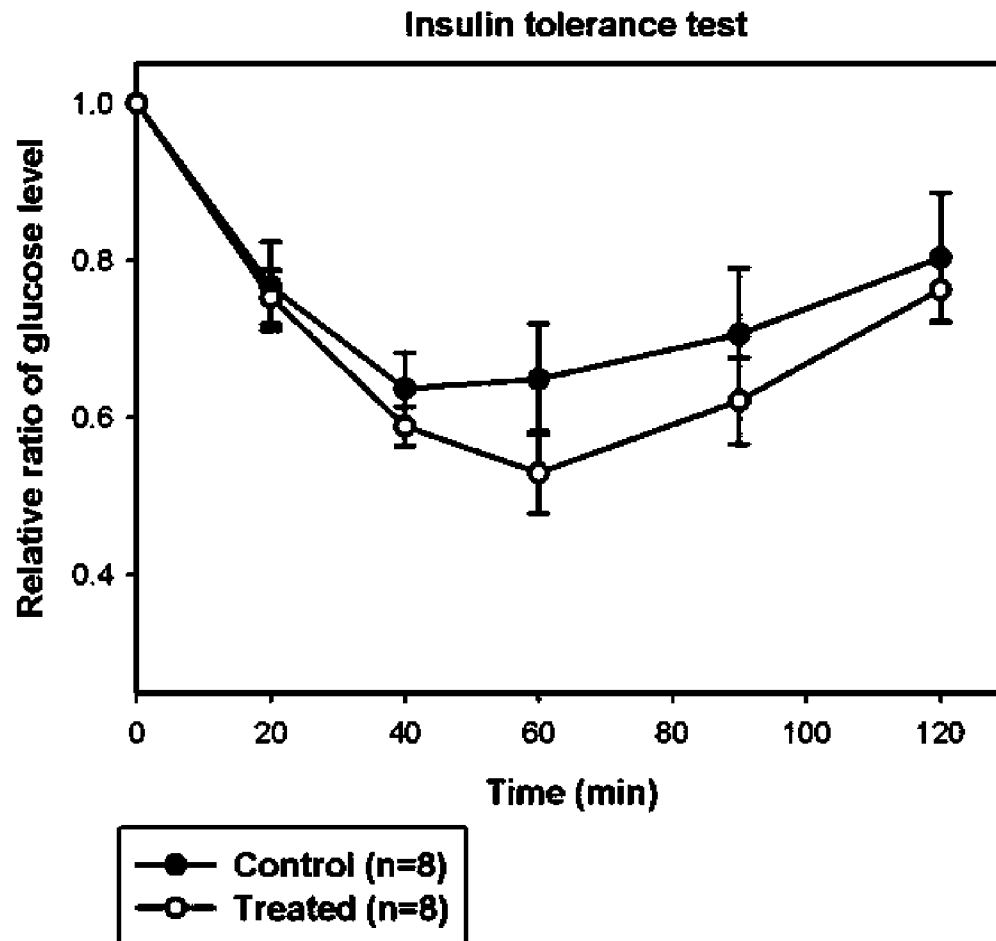
[Fig. 9]



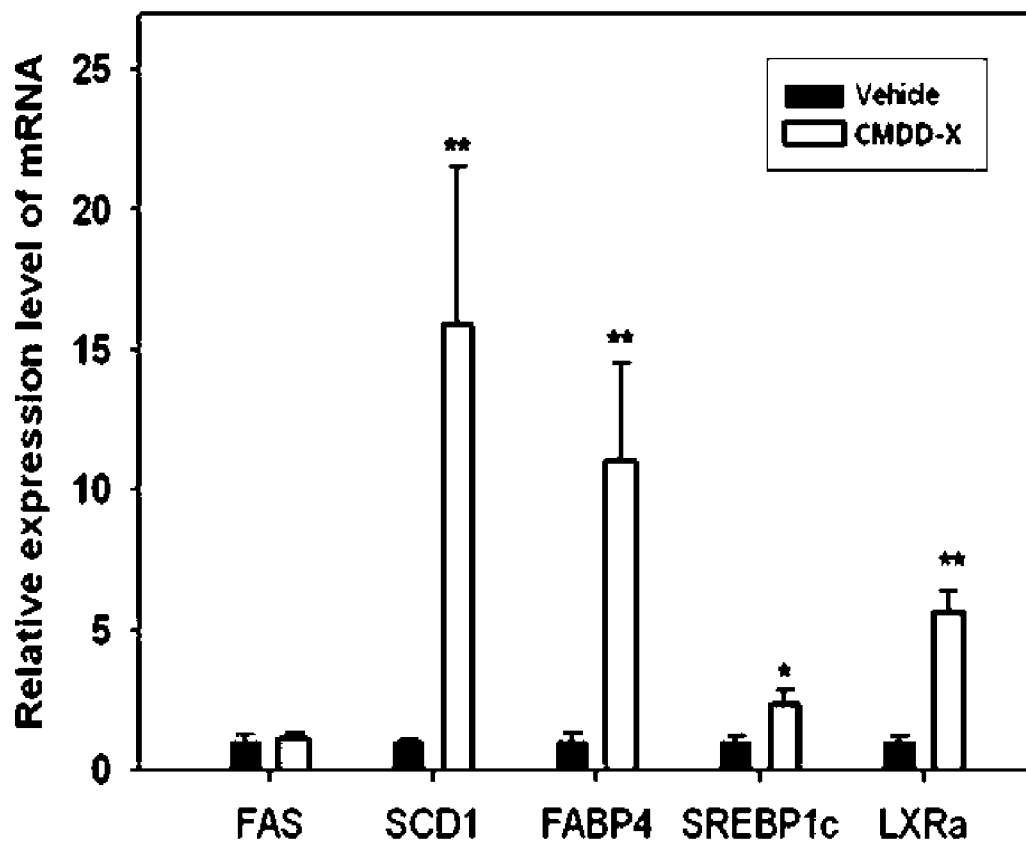
[Fig. 10]



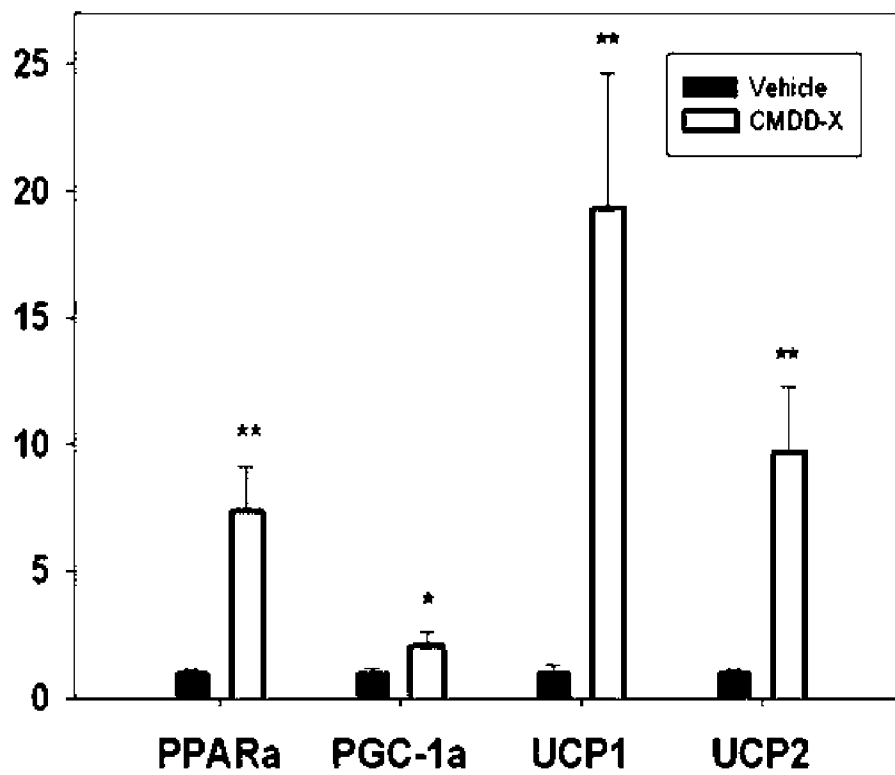
[Fig. 11]



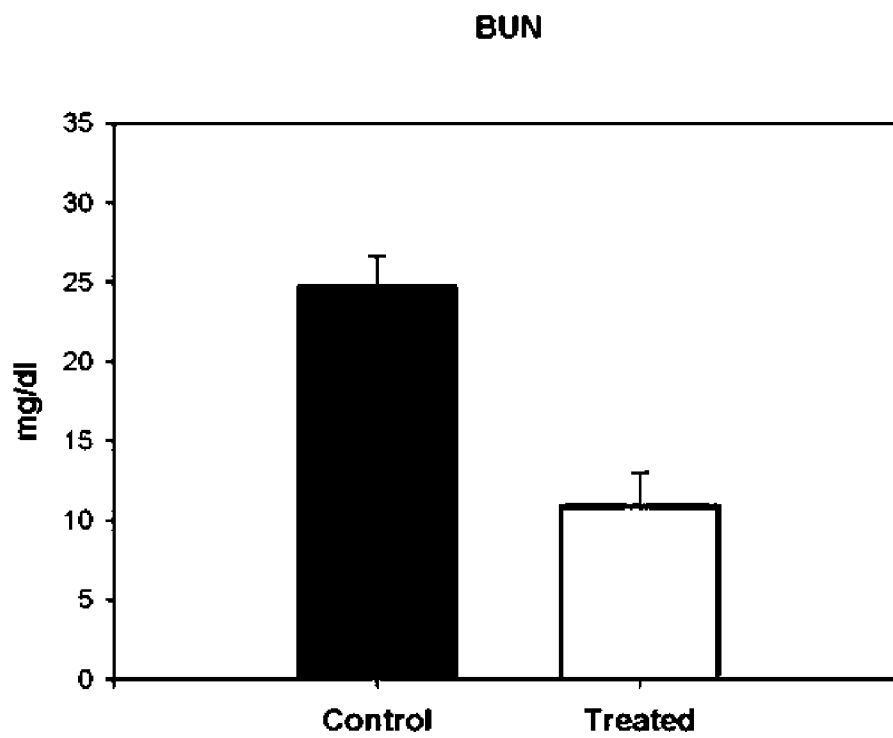
[Fig. 12]



[Fig. 13]

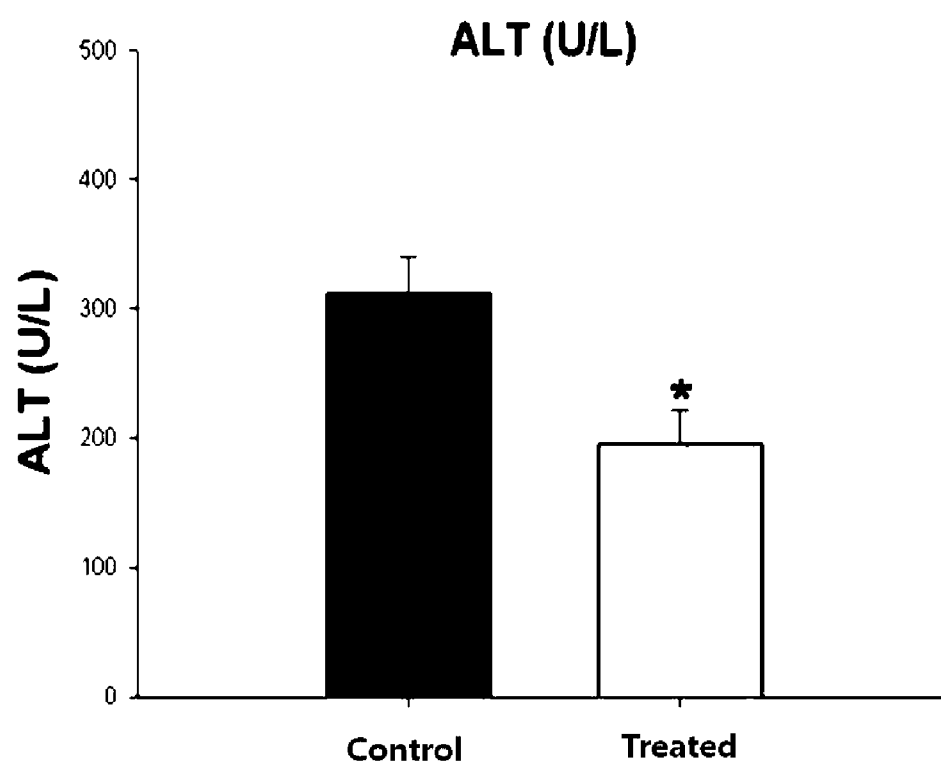


[Fig. 14]

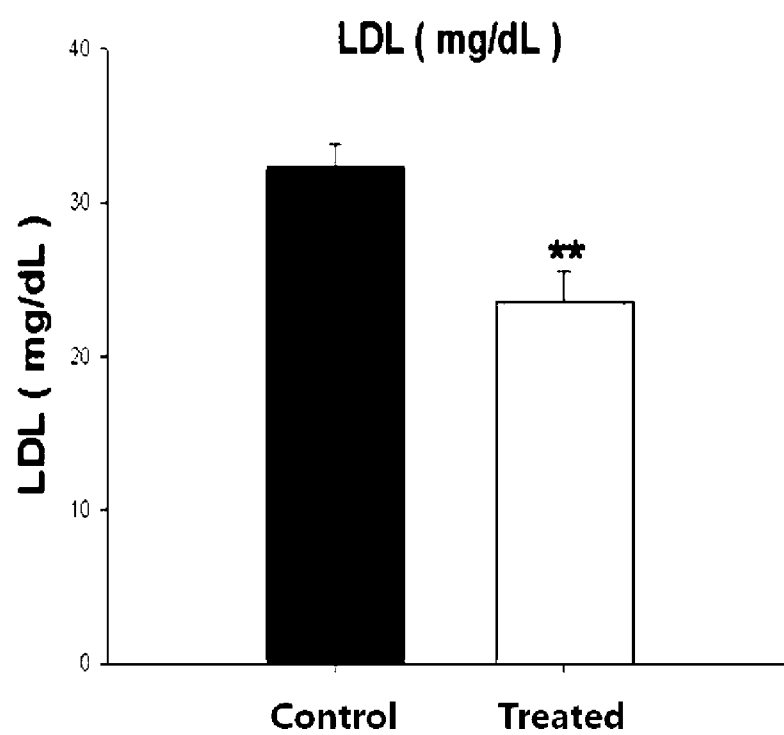


*, p value <0.5; **, p value <0.01

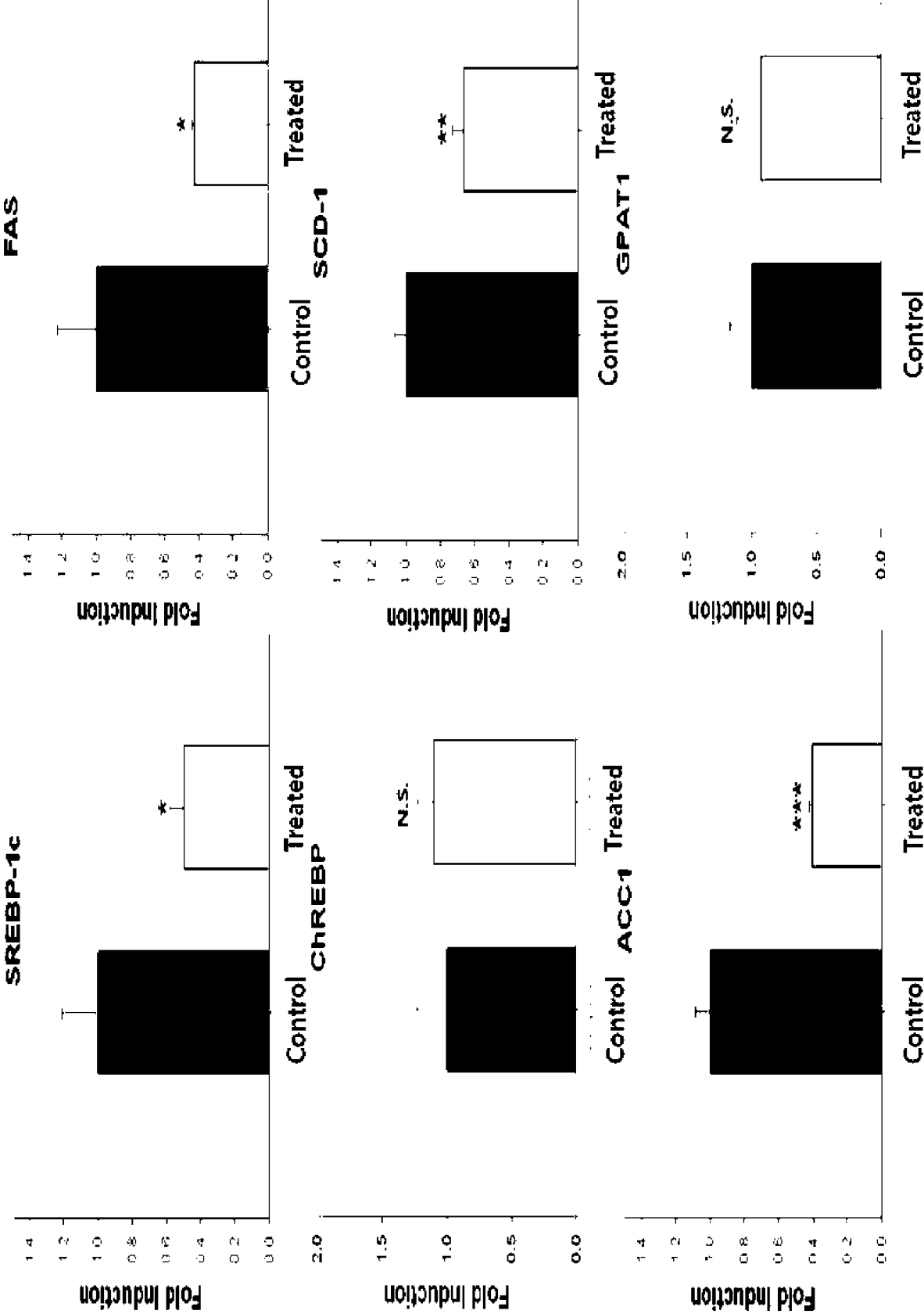
[Fig. 15]



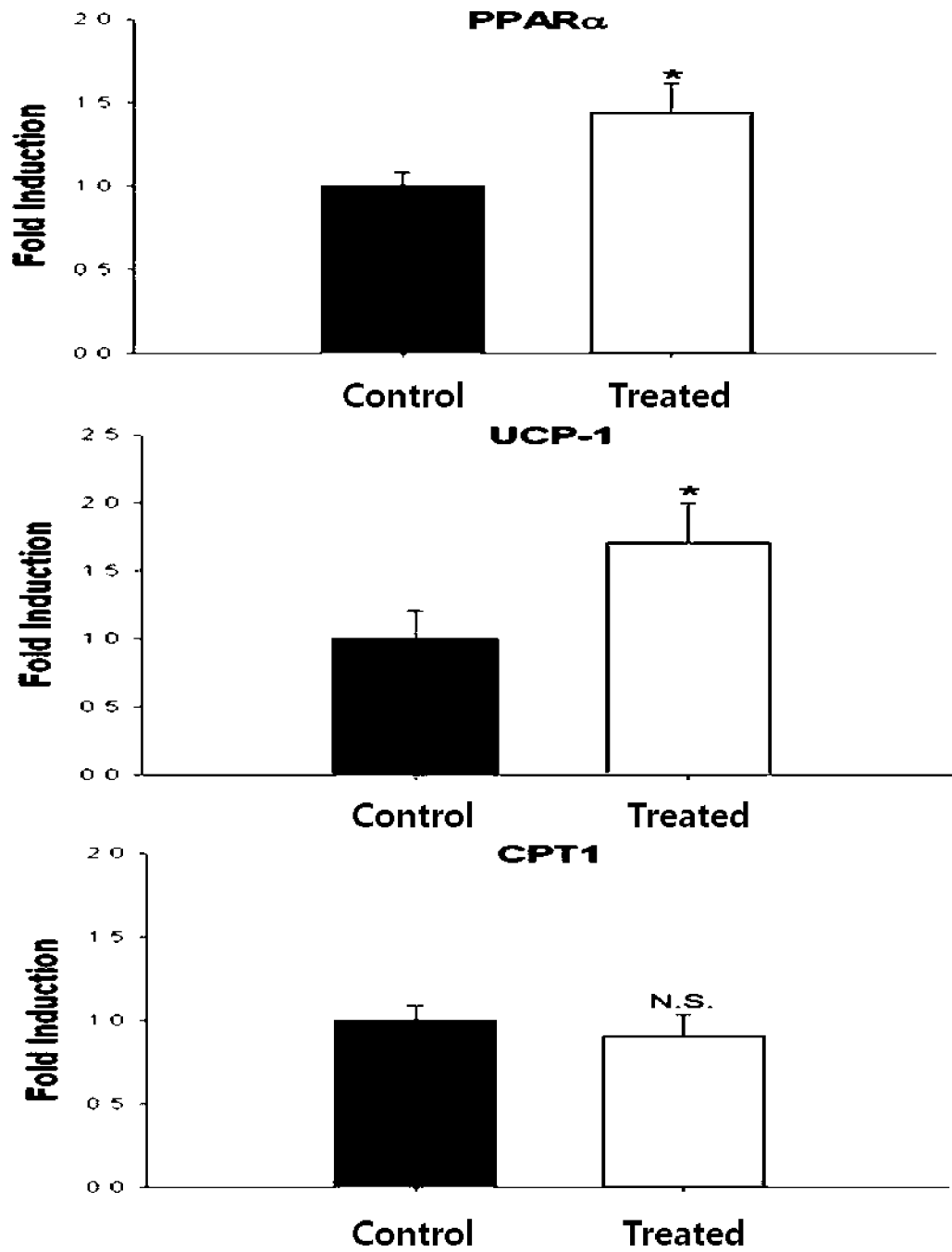
[Fig. 16]



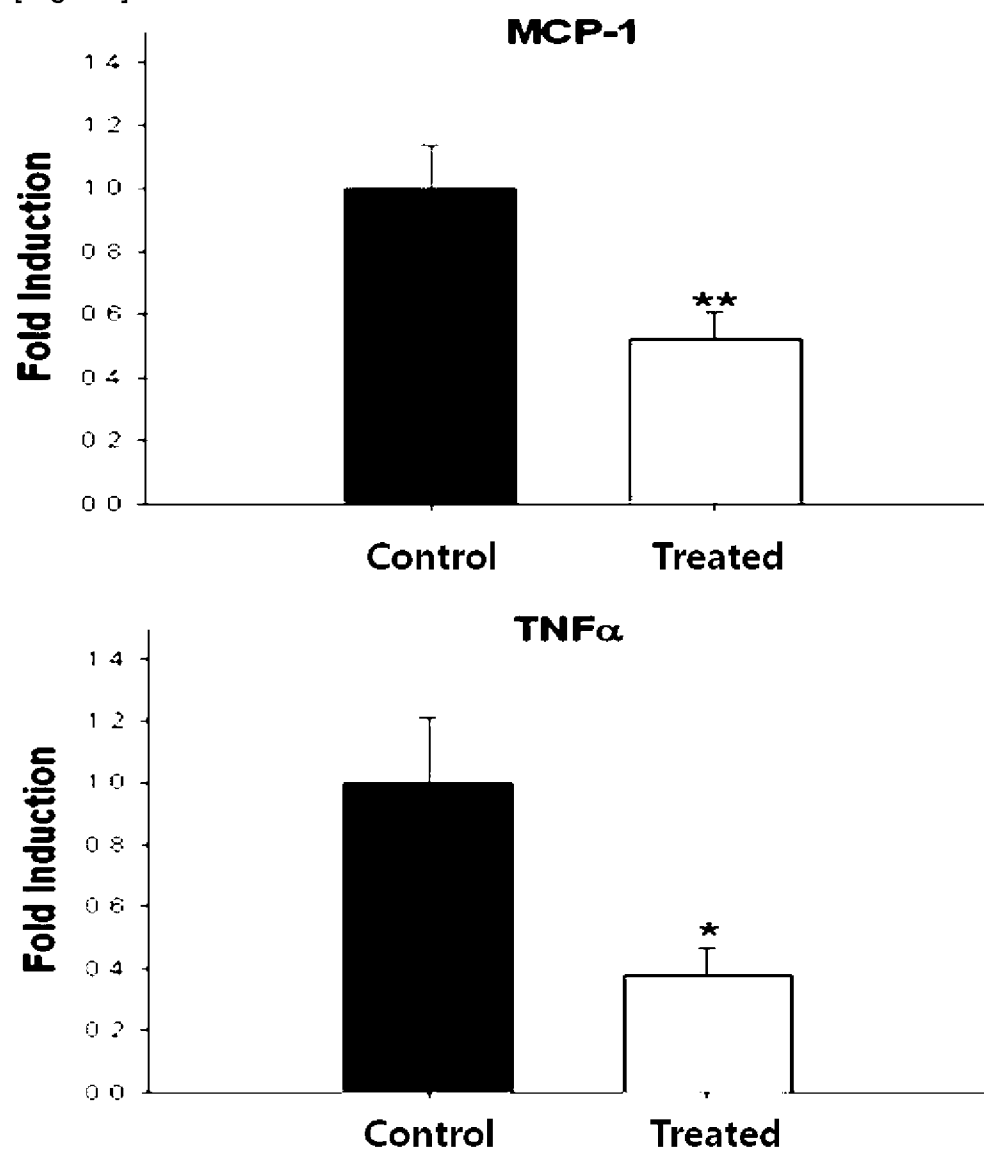
[Fig. 17]



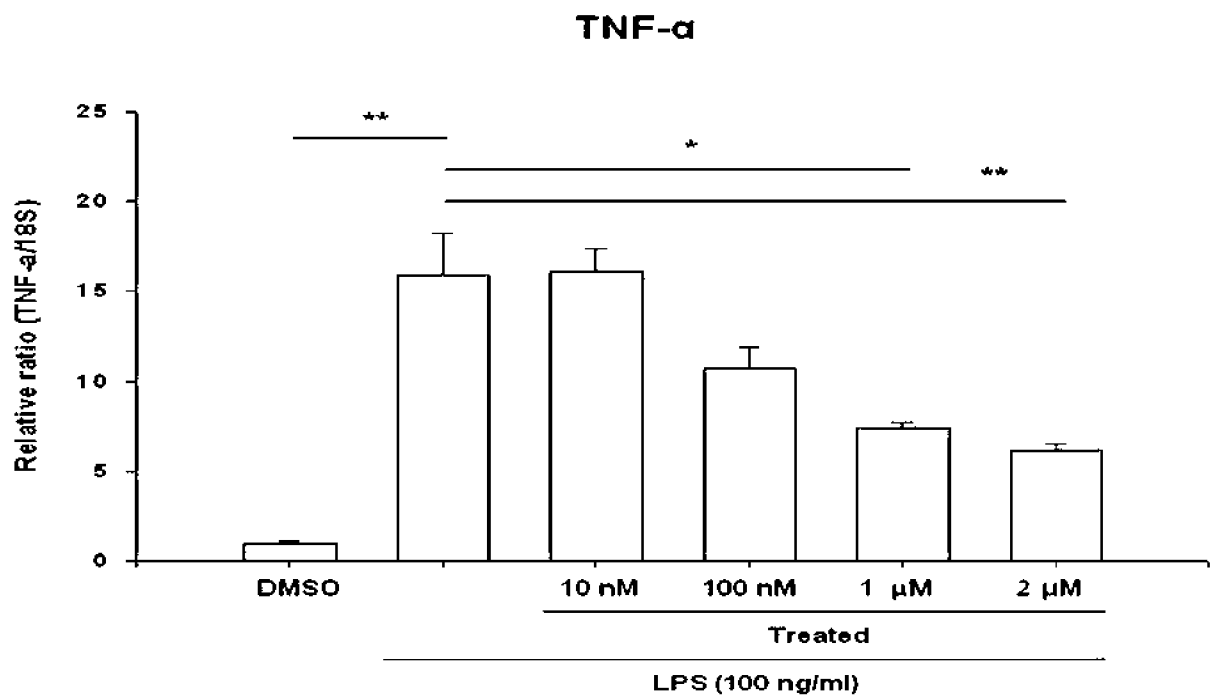
[Fig. 18]



[Fig. 19]

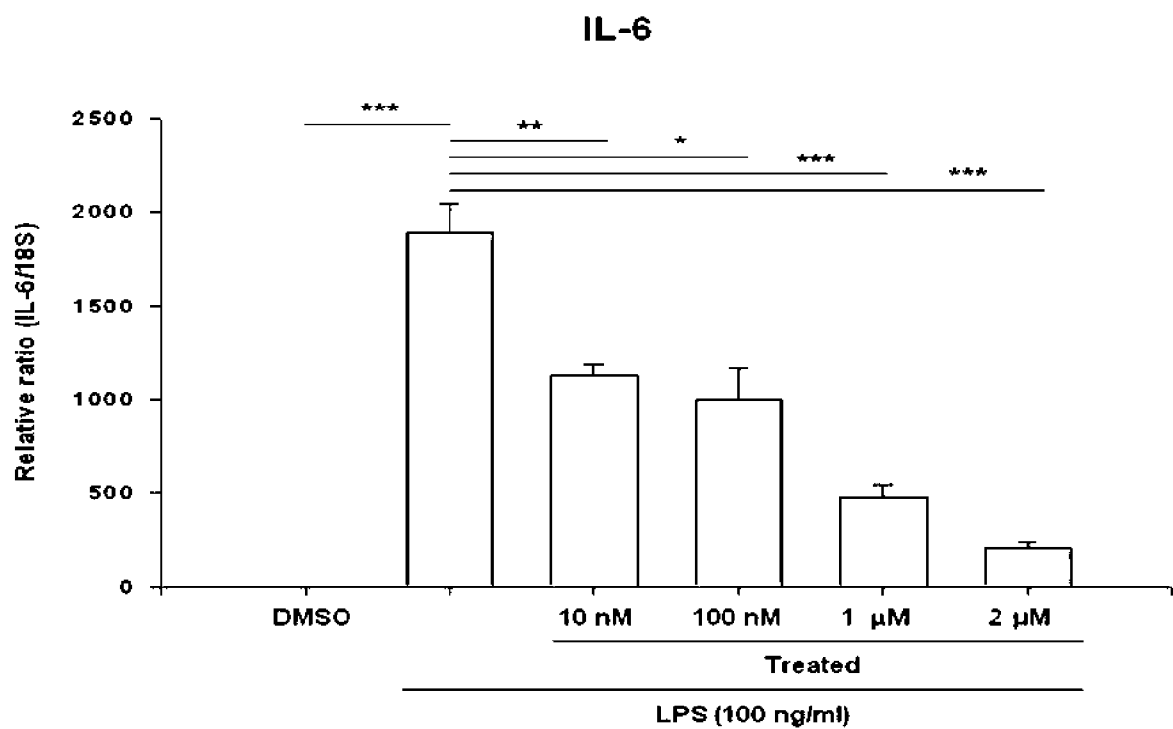


[Fig. 20]



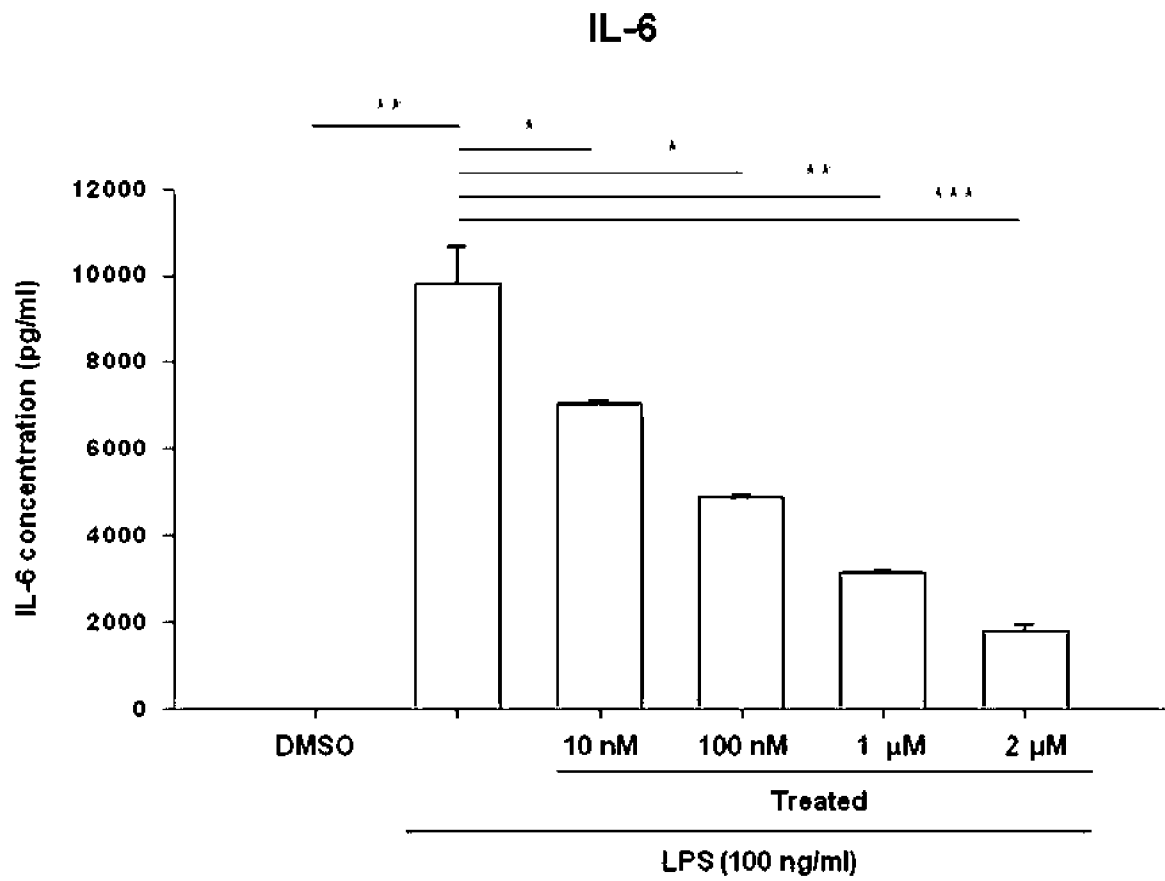
*, p value <0.05; **, p value <0.01; ***, p value <0.001

[Fig. 21]



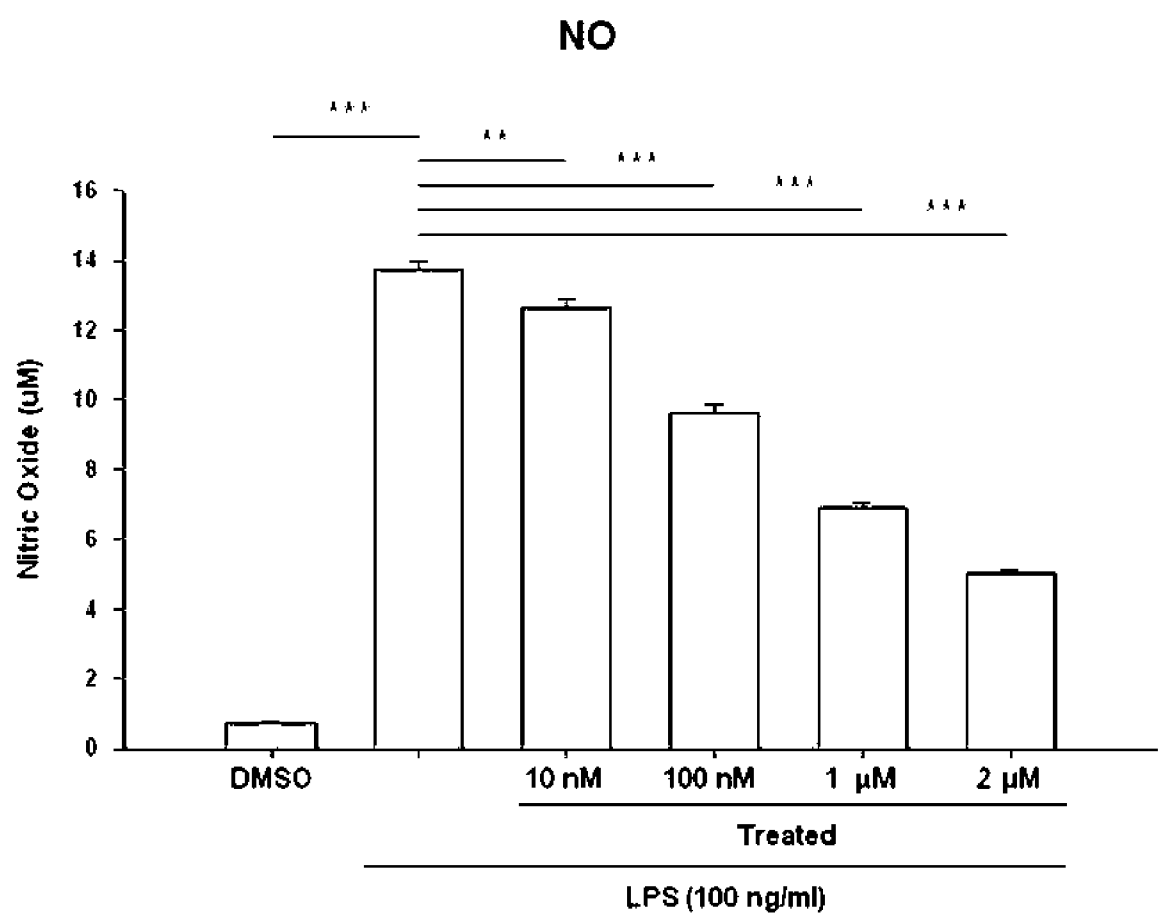
*, p value <0.05; **, p value <0.01; ***, p value <0.001

[Fig. 22]



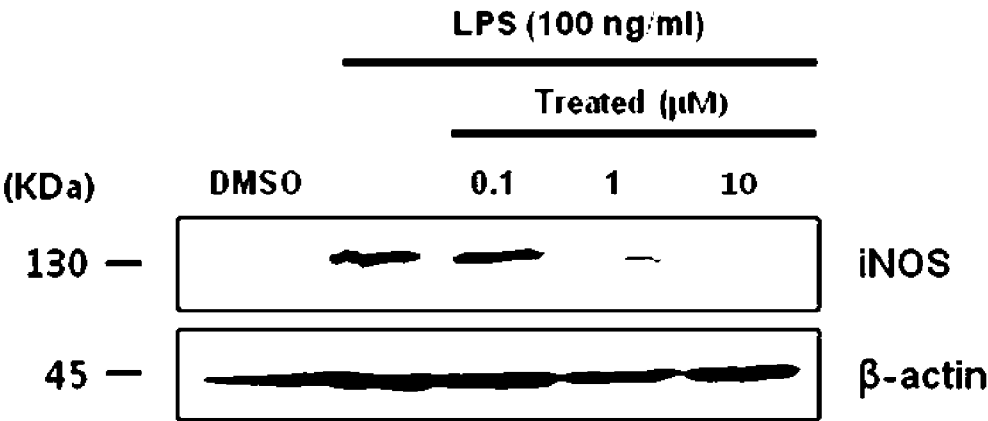
*, p value <0.05; **, p value <0.01; ***, p value <0.001

[Fig. 23]

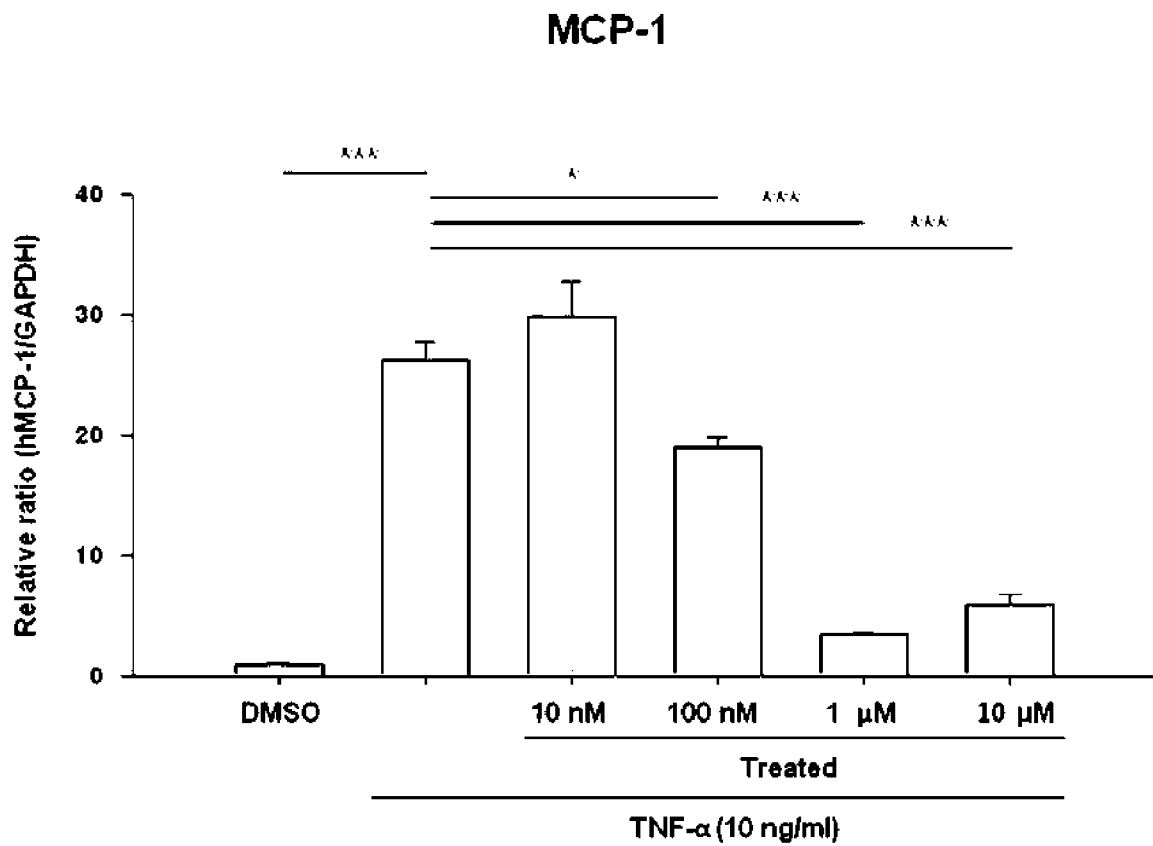


*, p value <0.05; **, p value <0.01; ***, p value <0.001

[Fig. 24]

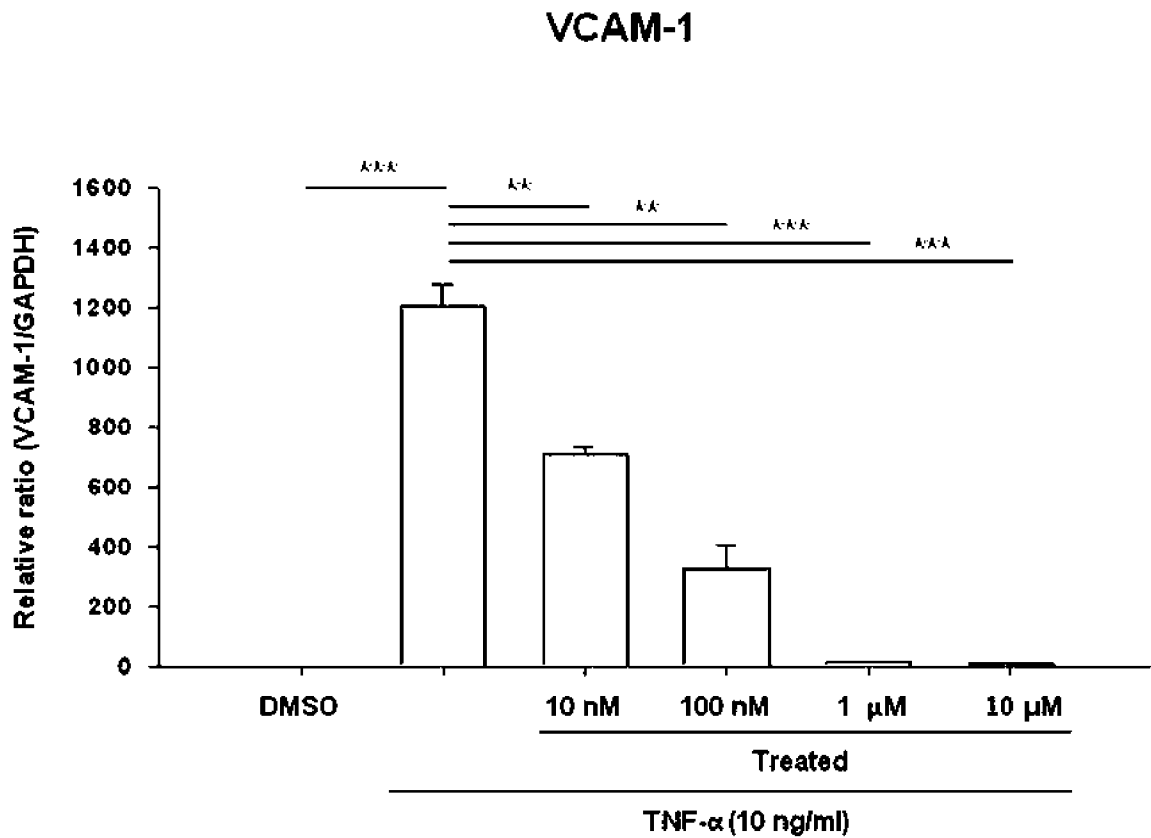


[Fig. 25]



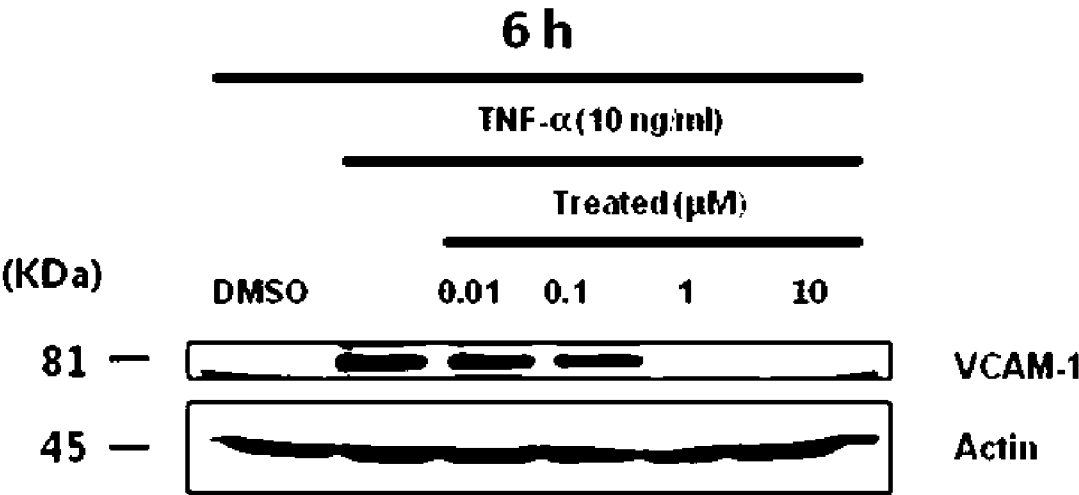
*, p value <0.05; **, p value <0.01; ***, p value <0.001

[Fig. 26]



*, p value <0.05; **, p value <0.01; ***, p value <0.001

[Fig. 27]



[Fig. 28]

Rotarod Test

