



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 263/32 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0046116

(43) 공개일자 2007년05월02일

(21) 출원번호 10-2007-7003579

(22) 출원일자 2007년02월14일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월14일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/008284

(87) 국제공개번호 WO 2006/018118

국제출원일자 2005년07월30일

국제공개일자 2006년02월23일

(30) 우선권주장 102004039533.0 2004년08월14일 독일(DE)

(71) 출원인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하  
독일 테-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트라췌 50

(72) 발명자 글롬빅 하이너  
독일 65719 호프하임 암 로첸발트 42  
슈타퍼 크리스티안  
독일 55118 마인츠 발라우슈트라췌 53  
팔크 오이젠  
독일 60529 프랑크푸르트 펠클링거백 15  
카일 슈테파니  
독일 65719 호프하임 암 크라이스하우스 12  
췌퍼 한스-루트빅  
독일 65239 호크하임 슈타인가췌 7  
벤들러 볼프강  
독일 65618 젤터스 하인트체너 슈트라췌 12아  
크넵스 슈테파니  
독일 65843 줄츠바흐 비젠슈트라췌 15

(74) 대리인 장훈  
이범래

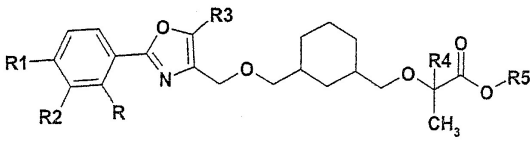
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 고지질혈증 및 당뇨병 치료용 P P A R 리간드 [퍼옥시좀증식체-활성화 수용체] 로서 사용된2-[-3-'2- (페닐) -옥사졸-4-일메톡시메틸-사이클로헥실메톡시] -프로피온산 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R은 H 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R1은 H, CF<sub>3</sub>, (C1-C6)-알킬, 페닐 또는 페녹시이고;

R2는 H, (C1-C4)-알킬, O-(C1-C4)-알킬 또는 CF<sub>3</sub>이거나;

R1 및 R2는 페닐환과 함께 축합된 나프틸이고;

R3은 (C1-C6)-알킬이고;

R4는 (C1-C6)-알킬 또는 벤질이고;

R5는 H 또는 (C1-C6)-알킬이다.

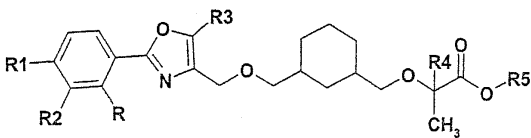
본 발명은 또한 이의 생리학적으로 적합한 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체에 관한 것이기도 하다. 본 발명의 화합물은 인슐린 내성이 작용을 하는 질환 이외에, 지방산 대사 질환 및 글루코스 사용 질환의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R은 H 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R1은 H, CF<sub>3</sub>, (C1-C6)-알킬, 페닐 또는 페녹시이고;

R2는 H, (C1-C4)-알킬, O-(C1-C4)-알킬 또는 CF<sub>3</sub>이거나;

R1 및 R2는 페닐환과 함께 융합된 나프틸이고;

R3은 (C1-C6)-알킬이고;

R4는 (C1-C6)-알킬 또는 벤질이고;

R5는 H 또는 (C1-C6)-알킬이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,

R이 H이고;

R1이 H, 메틸, 부틸, 페닐, 페녹시 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R2가 H, 메틸, 메톡시 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R1 및 R2가 함께 페닐 환 융합된 나프틸이고;

R3이 에틸 또는 프로필이고;

R4가 메틸이고;

R5가 H인 화학식 I의 화합물.

## 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약물.

## 청구항 4.

제1항 또는 제2항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 대사 장애 또는 이와 관련된 질환에 대해 유리한 효과를 갖는 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 약물.

## 청구항 5.

제1항 또는 제2항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 당뇨병 치료제를 포함하는 약물.

## 청구항 6.

제1항 또는 제2항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 지질 조절제를 포함하는 약물.

## 청구항 7.

지방산 대사 질환 및 글루코스 사용 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 8.

인슐린 내성이 관련된 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 9.

진성 당뇨병 및 이와 관련된 후유증을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 10.

이상지질혈증 및 이의 후유증을 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 11.

대사 증후군과 관련된 상태를 치료 및/또는 예방하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 12.

지방산 대사 질환 및 글루코스 사용 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 하나 이상의 추가의 활성 성분과 배합된 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 13.

인슐린 내성이 관련된 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 하나 이상의 추가의 활성 성분과 배합된 제1항 또는 제2항에 따르는 화학식 I의 화합물의 용도.

### 청구항 14.

활성 성분을 약제학적으로 적합한 담체와 혼합하고, 이 혼합물을 투여하기에 적합한 형태로 전환시킴을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약물의 제조방법.

### 명세서

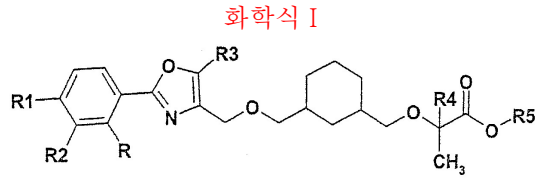
본 발명은 사이클로헥실메톡시 치환체를 갖는 아세트산 유도체, 이의 제조방법 및 약물로서의 이의 용도, 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 생리학적 작용성 유도체에 관한 것이다.

고지질혈증 및 당뇨병을 치료하기 위한 유사한 구조의 화합물들이 당해 기술 분야에 기재되어 있다(참조: 국제공개공보 제 WO 2004/076427호).

본 발명은 지질 및/또는 탄수화물 대사를 치료학적으로 유용하게 조절할 수 있고, 따라서 유형 2 당뇨병 및 아테롬성 동맥 경화증과 같은 질환 및 이의 각종 후유증을 예방 및/또는 치료하기에 적합한 특히 유효한 화합물을 발견하고자 하는 목적에 기초한 것이다.

이는 놀랍게도 특히 우수한 PPAR $\alpha$  효과 이외에, 또한 상응하게 우수한 PPAR $\gamma$ 효과를 나타내는 하기 기술된 화합물을 선택함으로써 달성되었다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체에 관한 것이다.



상기 화학식 I에서,

R은 H 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R1은 H, CF<sub>3</sub>, (C1-C6)-알킬, 페닐 또는 페녹시이고;

R2는 H, (C1-C4)-알킬, O-(C1-C4)-알킬 또는 CF<sub>3</sub>이거나;

R1 및 R2는 페닐환과 함께 융합된 나프틸이고;

R3은 (C1-C6)-알킬이고;

R4는 (C1-C6)-알킬 또는 벤질이고;

R5는 H 또는 (C1-C6)-알킬이다.

바람직한 화학식 I의 화합물은

R이 H이고;

R1이 H, 메틸, 부틸, 페닐, 페녹시 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R2가 H, 메틸, 메톡시 또는 CF<sub>3</sub>이고;

R1 및 R2가 페닐 환과 함께 융합된 나프틸이고;

R3이 에틸 또는 프로필이고;

R4가 메틸이고;

R5가 H인 화합물이다.

치환체 R, R1, R2, R3, R4 및 R5 중의 알킬 라디칼은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

화학식 I의 화합물은 2개 이상의 비대칭 중심을 포함하고 추가로 더 포함할 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 이들의 라세미체, 라세미체 혼합물, 순수한 에난티오머, 부분입체이성체 및 부분입체이성체성 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 이러한 이성체 형태를 포함한다. 이러한 이성체 형태는 어떤 경우는 명백하게 기재되어 있지 않더라도, 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염들은, 이들의 물에서의 용해도가 초기의 또는 기본 화합물의 용해도보다 크기 때문에, 특히 의약 분야에 적합하다. 이러한 염들은 약제학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 가져야 한다. 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산과 같은 무기산 및, 예를 들어, 아세

트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설폰산, 석신산, p-톨루엔설폰산 및 타르타르산과 같은 유기산의 염들이다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염 기성 염들은 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨 또는 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예: 마그네슘 또는 칼슘 염), 및 트로메타몰(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올), 디에탄올아민, 라이신 또는 에틸렌디아민이다.

예를 들어, 트리플루오로아세테이트와 같은 약제학적으로 허용되지 않는 음이온과의 염은 약제학적으로 허용되는 염의 제조 또는 정제 및/또는, 예를 들어, 시험관내에서의 비치료적 적용에서의 사용에 유용한 중간체로서 발명의 테두리 안에 포함 속한다.

본원에서 사용되는 "생리학적 작용성 유도체"라는 용어는 본 발명의 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 내성인 임의의 유도체, 예를 들어, 에스테르를 나타내며, 이는, 예를 들어, 인간과 같은 포유동물에 투여시, (직접 또는 간접적으로) 화학식 I의 화합물 또는 이의 활성 대사 산물을 형성하는 에스테르를 나타낸다.

생리학적 작용성 유도체는 또한, 예를 들어, 문헌[참조: H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61]에 기재된 바와 같이, 본 발명 화합물의 프로드럭(prodrug)을 포함한다. 이러한 프로드럭은 생체 내에서 본 발명의 화합물로 대사될 수 있다. 이러한 프로드럭은 이 자체로 활성이거나 불활성일 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어, 무정형 및 결정질의, 여러가지 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 여러가지 형태는 본원 발명의 테두리 안에 속하고 본 발명의 추가적인 양상이다.

이하에서 말하는 "화학식 I의 화합물(들)"에 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물(들), 및 본원에 기술된 이들의 염, 용매 화합물 및 생리학적 작용성 유도체를 나타낸다.

## 용도

본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 용도 및 이들의 PPAR 수용체 리간드로서의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 PPAR 수용체 리간드는 PPAR 수용체 활성의 조절제로서 적합하다.

피옥시좀 증식체 활성화-수용체(PPAR)는 리간드에 의해 활성화될 수 있는 전사 인자이고 핵 호르몬 수용체의 부류에 속한다. 세 종류의 PPAR 이성구조, 즉 PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  및 PPAR $\delta$ 가 있고, 이들은 상이한 유전자에 의해 암호화된다[참조: Peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K, Cell Struct Funct., 1993 Oct, 18(5): 267-77].

PPAR $\gamma$ 의 두 가지 변형체, 즉 PPAR $\gamma_1$  및 PPAR $\gamma_2$ 가 존재하고, 이들은 프로모터의 선택적인 사용 및 차별적인 mRNA 스플라이싱(splicing)의 결과이다[참조: Vidal-Puig et al. J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996]. 상이한 PPAR는 상이한 조직 분포를 가지고 상이한 생리학적 기능을 조절한다. PPAR 수용체는 다수의 유전자 조절의 다양한 양상에 있어서 중요한 역할을 하고, 이 유전자들의 생성물은 직접 또는 간접적으로 지질 및 탄수화물 대사에 중요하게 관여하고 있다. 따라서, 예를 들어, PPAR $\alpha$  수용체는 간에서의 지방산 이화 작용 또는 지질단백질 대사의 조절에서 중요한 역할을 하는 반면, PPAR $\gamma$ 는, 예를 들어, 지방 세포 분화의 조절에 중요하게 관여하고 있다.

그러나, 추가적으로 PPAR 수용체는 또한 탄수화물이나 지질 대사에 직접 연관되지 않은 것을 포함하여, 많은 다른 생리학적 과정의 조절에 관여되어 있다. 상이한 PPAR 수용체의 활성은 다양한 지방산, 지방산 유도체 및 합성 화합물에 의해 다양한 정도로 조절될 수 있다. 기능, 생리학적 효과 및 병리 생리학에 대한 관련된 검토는 다음을 참조한다[Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409-435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res., 2001; 56: 239-63].

본 발명은 PPAR 수용체의 활성, 특히 PPAR $\alpha$  및 PPAR $\gamma$ 의 활성을 조절하기에 적합한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 조절 윤곽(modulation profile)에 따라, 화학식 I의 화합물은 이하에서 설명할 징후의 치료, 조절 및 예방에 및 이에 관련된 많은 다른 약제학적 적용에 적합하다[참조: Joel Berger et al., Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409-435; Timothy Wilson et al. J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., Recent Prog Horm Res. 2001; 56: 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of

PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254].

이러한 유형의 화합물은 특히 다음의 치료 및/또는 예방에 적합하다:

1. - 지방산 대사 장애 및 글루코즈 사용 장애,
  - 인슐린 내성이 관련된 장애,
2. - 당뇨병, 특히 유형 II 당뇨병, 및 이와 관련된 후유증의 예방,

이와 특히 관련된 양상은

- 고혈당증,
  - 인슐린 내성의 개선,
  - 글루코즈 내성의 개선,
  - 이자  $\beta$ 세포의 보호,
  - 대혈관 및 미세 혈관 장애의 예방,
3. - 이상지질혈증 및, 예를 들어, 아테롬성동맥경화증, 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환과 같은 이의 후유증, 특히 이에 제한되지는 않지만 다음의 인자 중 하나 이상을 특징으로 하는 것들:
    - 고농도의 혈장 트리글리세라이드, 고농도의 식후 혈장 트리글리세라이드,
    - 저농도의 HDL 콜레스테롤,
    - 저농도의 ApoA 지질단백질,
    - 고농도의 LDL 콜레스테롤,
    - 조밀한 소형 LDL 콜레스테롤 입자,
    - 고농도의 ApoB 지질단백질,
  4. 다음과 같은 대사 증후군과 연관되어 있을 수 있는 다양한 다른 상태들:
    - 중심부 비만을 포함하는, 비만증(체중 과다),
    - 혈전증, 과다 응고 상태 및 혈전 유발(prothrombotic) 단계(동맥 및 정맥),
    - 고혈압,
    - 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만 심근 경색증, 고혈압 심장병 및 심근병증이 따르는 심장 기능 상실,
  5. 예를 들어, 염증성 반응 또는 세포 분화가 포함될 수 있는 추가의 질환이나 상태들은 다음과 같다:
    - 아테롬성동맥경화증, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만 협심증 또는 심근경색증을 포함하는 심장 동맥 경화증, 뇌졸중,

- 혈관 재협착 또는 재폐색,
- 만성 염증성 장질환, 예를 들어, 크론병 및 궤양 대장염,
- 췌장염,
- 다른 염증성 상태,
- 망막병증,
- 지방 세포 증양,
- 예를 들어, 지방 육종과 같은 지방 종성 암종,
- 고형 종양 및 신생물, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만, 위장관, 간, 담관 및 이자의 암종, 내분비 종양, 폐, 신장 및 요로, 생식관의 암종, 전립샘 암종 등,
- 급성 및 만성 골수 증식 질환 및 림프종,
- 혈관 생성,
- 신경변성 질환,
- 알츠하이머 병,
- 다발성 경화증,
- 파킨슨 병,
- 예를 들어, 건선과 같은 홍반-편평 피부병(erythemato-squamous dermatoses),
- 여드름,
- PPAR에 의해 조절되는 다른 피부 질환 및 피부과적 상태,
- 습진 및 신경성피부염,
- 예를 들어, 지루성 피부염 또는 광피부염과 같은 피부염,
- 각막염 및 각화증, 예를 들어, 지루 각화증, 노인성 각화증, 광선 각화증, 광유발 각화증 또는 털집 각화증,
- 흉터종 및 흉터종의 예방,
- 콘딜로마 또는 첨규 콘딜로마를 포함하는 사마귀,
- 예를 들어, 성병 사마귀와 같은 사람 유두종 바이러스(HPV) 감염 및, 예를 들어, 전염물령종 또는 백색관증과 같은 바이러스성 사마귀,
- 예를 들어, 편평 태선과 같은 구진 피부병,
- 피부암, 예를 들어, 기저 세포(basal-cell) 암종, 흑색종 또는 피부 T-세포 림프종,
- 예를 들어, 각질피부증, 표피 모반(epidermal naevi)과 같은 국소 양성 표피 종양(localized benign epidermal tumors),

- 동창,
- 고혈압,
- X 증후군,
- 다낭성 난소 증후군(PCOS),
- 천식,
- 골관절염,
- 전신성홍반성 루푸스(LE) 또는, 예를 들어, 류마티스 관절염과 같은 염증성 류마티스 질환,
- 혈관염,
- 소모병[카킵시아(cachexia)],
- 통풍,
- 허혈/재관류 증후군,
- 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS),

**제형화(formulation)**

목적하는 생물학적 효과를 달성하기 위한 화학식 I의 화합물의 양이 여러 가지 요소, 예를 들어, 선택된 특정 화합물, 의도된 용도, 투여 방식 및 환자의 임상 상태에 의존한다. 1일 투여량은 통상적으로 1일 체중 1kg당 0.001 내지 100mg(전형적으로 0.01 내지 50mg), 예를 들어, 0.1 내지 10mg/kg/일의 범위에 속한다. 정맥내 투여량은, 예를 들어, 0.001 내지 1.0mg/kg의 범주에 있고, 이는 적합하게 1kg당 10 내지 100ng/분의 주입량으로 투여될 수 있다. 이러한 목적의 적합한 주입 용액은, 예를 들어, 1ml당 0.1ng 내지 10mg, 전형적으로 1ng 내지 10mg을 함유한다. 단일 투여량은, 예를 들어, 1mg 내지 10g의 활성 성분을 함유할 것이다. 따라서, 주입용 앰플은, 예를 들어, 1 내지 100mg을 함유하고, 예를 들어, 캡슐이나 정제와 같이 경구로 투여될 수 있는 단일-투여 제형은, 예를 들어, 0.05 내지 1000mg, 전형적으로 0.5 내지 600mg을 함유할 것이다. 상기 언급한 조건의 치료를 위해서, 화학식 I의 화합물은 화합물 자체로 사용될 수 있지만, 허용되는 담체와의 약제학적 조성물 형태가 바람직하다. 물론, 담체는 조성물의 다른 성분과 혼화성이고, 환자의 건강에 해롭지 않아야 한다는 점에서 허용되어야 한다. 담체는 고체 또는 액체 또는 양쪽 모두일 수 있고, 화합물을 사용하여 단일 투여량으로서, 예를 들어, 정제 형태로 제형화되는 것이 바람직하고, 이는 활성 성분 0.05 내지 95중량%를 함유한다. 화학식 I의 다른 화합물을 포함하는 다른 약제학적 활성 물질도 존재할 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 공지된 약제학적 방법 중의 하나에 의해서 제조할 수 있고, 이는 필수적으로 성분들을 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제와 혼합하는 것으로 이루어진다.

본 발명의 약제학적 조성물은, 가장 적합한 투여 방식이 각각의 경우에서 치료될 상태의 성질 및 심각성 및 각각의 경우 사용되는 화학식 I의 화합물의 성질에 의존함에도 불구하고, 경구로, 직장으로, 국부로, 경구(예: 혀밑) 및 비경구적(예: 피하, 근육내, 진피내 또는 정맥내)으로 투여하는데에 적합한 것들이다. 피복된 제형 및 피복된 서방성 제형이 본 발명의 테두리에 속한다. 산성 및 위액에 내성인 제형이 바람직하다. 위액 내성인 적합한 피복물에는 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트 및 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 음이온 중합체가 포함된다.

경구 투여를 위해 적합한 약제학적 제제는, 예를 들어, 각각 화학식 I의 화합물의 소정량을 포함하고 있는, 캡슐제, 카세체(cachet), 빨 수 있는(suckable) 정제 또는 정제와 같은 개별 단위 형태; 산제 또는 과립 형태, 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액 형태, 또는 수중유 또는 유중수 에멀전의 형태일 수 있다. 이러한 조성물들은 상기 언급한 바와 같이, 활성 성분 및 담체(하나 이상의 추가적인 성분으로 이루어질 수 있는)가 접촉하게 되는 단계를 포함하는 임의의 적합한 약제학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 당해 조성물들은 통상적으로 활성 성분을 액체 및/또는 미분된 고체 담체와 균일하게 균

질하게 혼합한 후, 필요할 경우, 생성물을 성형화함으로써 생성된다. 따라서, 예를 들어, 정제는, 경우에 따라 하나 이상의 추가 성분과 함께 화합물의 분말 또는 과립을 압축 또는 성형함으로써 생산될 수 있다. 압축된 정제는, 예를 들어, 분말 또는 과립과 같은 유리-유동성 형태로 화합물을 정제화하여 제조할 수 있으며, 경우에 따라 적합한 기기에서 결합제, 활탁제 (glidant), 불활성 희석제 및/또는 하나(또는 하나 이상)의 계면활성제/분산제와 함께 혼합할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기기에서 분말 형태이고 불활성 액체 희석제로 습윤된 화합물을 성형함으로써 생산될 수 있다.

경구(혀밑) 투여에 적합한 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물과 함께, 향료, 전형적으로 수크로즈 및 아라비아 고무 또는 트라가칸트 고무 및, 젤라틴 및 글리세롤 또는 수크로즈 및 아라비아 고무와 같은 불활성 염기 중의 화합물을 포함하는 향정(pastilles)을 포함하는 빨 수 있는 정제를 포함한다.

비경구적 투여에 적합한 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물의 살균 수성 제제를 포함하는 것이 바람직하고, 이는 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 것이 바람직하다. 이러한 제제는 피하, 근육내 또는 진피내 주입에 의해 투여될 수도 있지만, 정맥내로 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 제제들은 화합물을 물과 함께 혼합하고 생성 용액을 살균 및 혈액과 등장성으로 만듦으로써 생성시키는 것이 바람직하다. 본 발명의 주입용 조성물은 통상적으로 활성 화합물을 0.1 내지 5중량% 함유한다.

직장 투입에 적합한 약제학적 조성물은 단일-투여 좌약 형태인 것이 바람직하다. 이는 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들어, 코코아 버터와 함께 혼합하고, 생성 혼합물을 성형함으로써 생성될 수 있다.

피부에서의 국소적 사용을 위한 약제학적 조성물은 연고, 크림, 로션, 페이스트(paste), 스프레이, 에어로졸, 또는 오일 형태가 바람직하다. 사용될 수 있는 담체는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올 및 이들 성분의 두 가지 이상의 배합물이다. 활성 성분은 통상적으로 조성물의 0.1 내지 15중량%, 예를 들어, 0.5 내지 2중량%의 농도로 존재한다.

경피 투여 또한 가능하다. 경피적 사용에 적합한 약제학적 조성물은 환자의 표피와 장기간 밀접하게 접촉하기에 적합한 단일 식고 형태일 수 있다. 이러한 식고는, 경우에 따라, 완충되어, 접촉체에 용해되고/되거나 분산되거나 중합체에 분산되는 수용액 중의 활성 성분을 적합하게 함유한다. 적합한 활성 성분의 농도는 약 1 내지 35%, 바람직하게는 약 3 내지 15%이다. 활성 성분이, 예를 들어, 문헌[참조: Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)]에 기재된 것과 같은, 전기운반 (electrotransport) 또는 전리요법(iontophoresis)으로 방출되는 것이 특히 가능하다.

화학식 I의 화합물은 대사 질환에 대한 유리한 효과에 의해 구별된다. 이들은 지질 및 당 대사에 영향을 미치고, 특히 이들은 트리글리세라이드 수준을 낮추고, 유형 II 당뇨병 및 아테롬성동맥경화증 및 이의 다양한 후유증을 예방 및 치료하는 데 적합하다.

### 다른 약제와의 배합

본 발명의 화합물은, 단독으로 또는, 예를 들어, 종종 대사 장애 및 이와 관련된 질환에 유리한 효과를 갖는 하나 이상의 추가의 약리학적 활성 물질과 배합되어 투여될 수 있다. 이러한 약제의 예는 다음과 같다:

1. 혈중 글루코스를 감소시키는 약물, 당뇨병 치료제,
2. 이상지질혈증 치료용 활성 성분,
3. 항아테롬성동맥경화증제,
4. 항비만제,
5. 소염성 활성 성분,
6. 악성 종양 치료용 활성 성분,
7. 항혈전성 활성 성분,
8. 고혈압 치료용 활성 성분,

## 9. 심부전증 치료용 활성 성분 및

## 10. 당뇨병 및 당뇨병 관련되어 유발되는 합병증 치료 및/또는 예방용 활성 성분이다.

이들은 특히 효과에 있어서 상승적인 개선을 위해서, 본 발명의 화학식 I의 화합물과 배합될 수 있다. 활성 성분 배합물은 활성 성분의 환자로의 개별 투여에 의해서 또는 다수의 활성 성분이 하나의 약제학적 제제에 존재하는 배합 생성물의 형태로 투여될 수 있다.

언급될 수 있는 예는 다음과 같다:

## 당뇨병 치료제

적합한 당뇨병 치료제들은, 예를 들어, 문헌[참조: Rote Liste 2001, chapter 12 또는 the USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003]에 기재되어 있다. 당뇨병 치료제들은, 예를 들어, Lantus<sup>®</sup>(참조: [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) 또는 Apidra<sup>®</sup>와 같은 모든 인슐린 및 인슐린 유도체 및 다른 신속하게 작용하는 인슐린(참조: US 특허 제6,221,633호), GLP-1 수용체 조절제(참조: WO 01/04146) 또는 문헌[참조: WO 98/08871, Novo Nordisk A/S]에 기술된 것들을 포함한다.

경구용으로 효과적인 저혈당 활성 성분은 바람직하게, 설폰닐우레아, 비구아니딘, 메글리티니드, 옥사디아졸리딘디온, 티아졸리딘디온, 글루코시다제 억제제, 글루카곤 길항제, 경구 GLP-1 작용제, DPP-IV 억제제, 예를 들어, WO 97/26265 및 WO 99/03861에 기술된 것과 같은 칼륨 채널 개방제, 인슐린 감작제, 글루코스합성 및/또는 글리코겐 분해의 자극에 관여하는 간 효소의 억제제, 글루코스 섭취 조절제, 지질 대사를 바꾸고 혈중 지질 성분의 변화를 가져오는 화합물, 음식물 섭취 또는 음식물 흡수를 감소시키는 화합물, PPAR 및 PXR 조절제 및 베타 세포의 ATP-의존성 칼륨 채널에 작용하는 활성 성분을 포함한다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 인슐린과 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 간장의 글루코스 생성에 영향을 주는 물질, 예를 들어, 글리코겐 포스포릴라제 억제제와 배합된다(참조: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922 또는 WO 03/104188).

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 설폰닐우레아, 예를 들어, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리피지드 또는 글리메피리드와 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 베타 세포의 ATP-의존성 칼륨 채널에 작용하는 활성 성분, 예를 들어, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리메피리드 또는 레파글리니드와 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 비구아니드, 예를 들어, 메트포르민과 배합되어 투여된다.

추가 양태에서, 화학식 I의 화합물은 메글리티니드, 예를 들어, 레파글리니드와 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 티아졸리딘디온, 예를 들어, 시글리타존, 피오글리타존, 로지글리타존 또는 문헌[참조: WO 97/41097, Dr. Reddy's Research Foundation]에 기재되어 있는 화합물, 특히 5-[[4-[(3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소-2-퀴나졸리닐메톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 문헌[참조: WO 98/19998, WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, WO 01/72290, WO 02/38541 또는 WO 03/040174]에 기재되어 있는 DPPIV 억제제, 특히 P 93/01(1-사이클로펜틸-3-메틸-1-옥소-2-펜탄암모늄 클로라이드), P-31/98, LAF237(1-[2-[3-하이드록시아다만트-1-일아미노]아세틸]피롤리딘-2-(S)-카보니트릴), TS021((2S,4S)-4-플루오로-1-[[2-하이드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]-아세틸]피롤리딘-2-카보니트릴 모노벤젠술포네이트)와 배합된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 PPAR $\gamma$  작용제, 예를 들어, 로지글리타존 또는 피오글리타존과 같이 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 문헌[참조: WO 2004/007517, WO 2004/052902 및 WO 2004/052903]에 직접 또는 간접적으로 기재되어 있는, SGLT-1 및/또는 2에 대한 억제 효과가 있는 화합물과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은  $\alpha$ -글루코시다아제 억제제, 예를 들어, 미글리톨 또는 아카르보즈와 배합되어 투입된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 상기 언급한 화합물 중 하나 이상과 배합되어, 예를 들어, 설포닐우레아 및 메트포르민, 설포닐우레아 및 아카르보즈, 레파글리니드 및 메트포르민, 인슐린 및 설포닐우레아, 인슐린 및 메트포르민, 인슐린 및 트로글리타존, 인슐린 및 로바스타틴 등과 배합되어 투여된다.

#### 지질 조절제

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 이바스타틴, 이타바스타틴, 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴과 같은 HMGCoA 리덕타제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 담즙산 흡수 억제제(예: US 특허 제6,245,744호, US 특허 제6,221,897호, US 특허 제6,277,831호, EP 제0 683 773호 또는 EP 제0 683 774호)와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 중합체성 담즙산 흡착제, 예를 들어, 콜레스티라민 또는 콜레세벨람과 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 문헌[참조: WO 0250027]에 기재된 콜레스테롤 흡수 억제제, 또는 에제티미브, 티케사이드 또는 파마케사이드와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 LDL 수용체 유도 물질(예: US 특허 제6,342,512호)과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 벌킹제, 바람직하게는 불용성 벌킹제(예: carob/Caromax<sup>®</sup>(Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6); Caromax는 캐러브(carob) 함유 제품(제조원: Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)이다)와 배합되어 투여된다. Caromax<sup>®</sup>와의 배합물은 하나의 제제로 또는 화학식 I의 화합물 및 Caromax<sup>®</sup>의 개별 투여에 의해 가능하다. 이러한 점에 있어서, Caromax<sup>®</sup>는 또한 식품, 예를 들어, 제과류 또는 뮤즐리 바(muesli bar)와 같은 형태로 투여될 수 있다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 PPAR $\alpha$  작용제와 배합되어 투여될 수 있다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 혼합된 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  작용제, 예를 들어, AZ 242(테사그리타자르, (S)-3-(4-[2-(4-메탄설포닐옥시페닐)에톡시]페닐)-2-에톡시프로피온산), BMS 298585(N-[(4-메톡시페녹시)카보닐]-N-[[4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)에톡시]페닐]메틸]글리신) 또는 문헌[참조: WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 또는 WO 00/64876]에 기재된 것과 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 피브레이트, 예를 들어, 페노피브레이트, 겐피프로질, 클로피브레이트 또는 베자피브레이트와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 니코틴산 또는 니아신과 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CETP 억제제, 예를 들어, CP- 529, 414(토르세트라피브)와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ACAT 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 MTP 억제제, 예를 들어, 임플리타피드와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 산화방지제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 지질단백질 리파아제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 ATP 시트레이트 라이아제 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 스쿠알렌 합성 효소 억제제와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 지질 단백질(a) 길항제와 배합되어 투여된다.

#### 항비만제

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 리파아제 억제제, 예를 들어, 오를리스타트와 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 추가의 활성 성분은 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민이다.

또 다른 양태에서, 추가의 활성 성분은 시부트라민이다.

추가의 양태에서, 화학식 I의 화합물은 CART 조절제(참조: "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY 길항제, 예를 들어, 나프탈렌-1-설폰산 {4-[(4-아미노퀴나졸린-2-일아미노)메틸]-사이클로헥실메틸}아미드 하이드로클로라이드(CGP 71683A)), MC4 작용제(예: 1-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-카복실산 [2-(3a-벤질-2-메틸-3-옥소-2,3,3a,4,6,7-헥사하이드로피라졸로[4,3-c]피리딘-5-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸]-아미드; (WO 01/91752)), 오렉신 길항제(예: 1-(2-메틸벤족사졸-6-일)-3-[1,5]나프티리딘-4-일우레아 하이드로클로라이드(SB-334867-A)), H3 작용제(3-사이클로헥실-1-(4,4-디메틸-1,4,6,7-테트라하이드로이미다조[4,5-c]피리딘-5-일)프로판-1-온 옥살산 염 (WO 00/63208)); TNF 작용제, CRF 길항제(예: [2-메틸-9-(2,4,6-트리메틸페닐)-9H-1,3,9-트리아자플루오렌-4-일]디프로필아민(참조: WO 00/66585)), CRF BP 길항제(예: 유로코틴), 유로코틴 작용제,  $\beta 3$  작용제(예: 1-(4-클로로-3-메탄설폰닐메틸-페닐)-2-[2-(2,3-디메틸-1H-인돌-6-일옥시)에틸아미노]-에탄올 하이드로클로라이드(참조: WO 01/83451)), MSH(멜라노사이트-자극 호르몬) 작용제, CCK-A 작용제(예: {2-[4-(4-클로로-2,5-디메톡시페닐)-5-(2-사이클로헥실-에틸)티아졸-2-일카바모일]-5,7-디메틸인돌-1-일}아세트산 트리플루오로아세트산 염(참조: WO 99/15525)), 세로토닌 재흡수 억제제(예: 텍스펜플루라민), 혼합된 세로토닌성 및 노르아드레날린성 화합물(예: WO 00/71549), 5HT 작용제, 예를 들어, 1-(3-에틸벤조푸란-7-일)피페라진 옥살산 염(참조: WO 01/09111), 붐베신 작용제, 갈라닌 길항제, 성장 호르몬(예: 인간 성장 호르몬), 성장 호르몬 방출 화합물(6-벤질옥시-1-(2-디이소프로필아미노에틸카바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 3급 부틸 에스테르(참조: WO 01/85695)), TRH 작용제(예: EP 0 462 884), 비커플링 단백질 2 또는 3 조절제, 렙틴 작용제(참조: Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA 작용제(브로모크립틴 또는 도프락신), 리파아제/아밀라아제 억제제(예: WO 00/40569), PPAR 조절제(예: WO 00/78312), RXR 조절제 또는 TR- $\beta$  작용제)와 배합되어 투여된다.

본 발명의 한 양태에서, 추가의 활성 성분은 렙틴이다.

한 양태에서, 추가의 활성 성분은 텍스암파타민, 암페타민, 마진돌 또는 펜터민이다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 관상 동맥 순환 및 혈관계에 효과가 있는 약물, 예를 들어, ACE 억제제(예: 라미프릴), 안지오텐신-레닌계에 작용하는 약물, 칼슘 길항제, 베타 차단제 등과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 소염 효과를 갖는 약물과 배합되어 투여된다.

한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 암 치료 및 암 예방에 이용되는 약물과 배합되어 투여된다.

본 발명의 화합물과, 하나 이상의 상기 언급한 화합물 및 임의로 하나 이상의 다른 약리학적 활성 물질의 모든 적합한 배합물이 본 발명의 보호범위 내에 속하는 것으로 평가된다.

당해 화합물의 활성은 다음과 같이 검사되었다:

세포상 PPAR $\alpha$  분석에서의 PPAR 작용제의 EC<sub>50</sub> 값의 측정

## 원리

인간 PPAR $\alpha$ 에 결합하고 이를 효능적 방식으로 활성화시키는 물질의 효능은, 여기에서 PPAR $\alpha$  수용체 세포주라고 언급되는 안정적으로 감염된 HEK(HEK= human embryo kidney) 세포주를 사용하여 분석된다. 이는 두 가지 유전 성분, 즉 루시페라제 수용체 성분(p $\delta$ M-GAL4-Luc-Zeo) 및 PPAR $\alpha$  리간드에 의존하여 루시페라제 수용체 성분의 발현을 조정하는 PPAR $\alpha$  융합 단백질(GR-GAL4-humanPPAR $\alpha$ -LBD)을 포함한다. 안정적이고 구조적으로 발현된 융합 단백질 GR-GAL4-humanPPAR $\alpha$ -LBD는 PPAR $\alpha$  수용체 세포주의 세포핵에서, GAL4 단백질 부분을 통해, 세포주 유전체에 안정하게 통합되는 루시페라제 수용체 성분의 GAL4 DNA 결합 모티브 5'-업스트림에 결합한다. 지방산이 고갈된 소 태아 혈청(cs-FCS)이 분석에 사용된다면, PPAR $\alpha$  리간드의 첨가 없이, 루시페라제 수용체 유전자는 매우 적게만 발현된다. PPAR $\alpha$  리간드가 PPAR $\alpha$  융합 단백질에 결합하여 활성화시키고 이에 의해 루시페라제 수용체 유전자의 발현이 나타난다. 형성되는 루시페라제는 적절한 기질을 통해서 화학 발광에 의해 검출될 수 있다.

## 세포주의 구성

PPAR $\alpha$  수용체 세포주는 2단계로 제조된다. 먼저, 루시페라제 수용체 성분이 구성되고 안정적으로 HEK 세포로 감염된다. 이 목적을 위해서, 효모 전사 요소 GAL4(각각 5'-CGGAGTACTGTCCTCCGAG-3')의 5개의 결합 부위가 68bp-길이의 최소 MMTV 프로모터(Genbank Accession # V01175)의 5'-업스트림에서 클로닝된다. 최소 MMTV 프로모터 부분은 RNA 폴리머라제 II에 의한 효율적인 전사를 가능하게 하기 위해, CCAAT 박스 및 TATA 성분을 함유한다. GAL4-MMTV 구조의 클로닝 및 시퀀싱은 문헌[참조: Sambrook J. *et. al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)]의 기재와 유사하게 일어난다. 그 후, 완전한 포토누스 피탈리스 루시페라제(Photinus pyralis luciferase) 유전자(Genbank Accession # M15077)가 GAL4-MMTV 성분의 3'-다운스트림에서 클로닝된다. 시퀀싱 후, 5개의 GAL4 결합 부위, MMTV 프로모터 및 루시페라제 유전자로 이루어진, 루시페라제 수용체 성분이 플라스미드 p $\delta$ M-GAL4-Luc-Zeo를 수득하기 위해 제오신(zeocin) 내성을 주는 플라스미드로 서브클로닝된다. 이 벡터는 문헌[참조: Ausubel, F.M. *et al.* (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995)]에 기재된 것과 같이 HEK 세포로 감염된다. 그 후, 제오신 함유 배지(0.5mg/ml)가 루시페라제 유전자의 매우 낮은 기초 발현을 보이는 적합한 안정적인 세포 클론을 선택하기 위해 사용된다.

두 번째 단계에서, PPAR $\alpha$  융합 단백질(GR-GAL4-humanPPAR $\alpha$ -LBD)이 언급한 안정한 세포 클론으로 도입된다. 이 목적을 위해서, 초기에 글루코코르티코이드 수용체(Genbank Accession # P04150)의 N-말단 76 아미노산을 코딩하는 cDNA가 효모 전사 요소 GAL4(Genbank Accession # P04386)의 아미노산 1-147에 대한 cDNA 부분 코딩에 연결된다. 인간 PPAR $\alpha$  수용체(아미노산 S167-Y468; Genbank Accession # S74349)의 리간드 결합 도메인의 cDNA가 상기 GR-GAL4 구조의 3' 말단에서 클로닝된다. 이러한 방식으로 형성된 융합 구조(GR-GAL4-humanPPAR $\alpha$ -LBD)가 사이토메갈로바이러스 프로모터(cytomegalovirus promoter)에 의해 구조적 발현을 가능하게 하기 위해 플라스미드 pcDNA3(제조원: Invitrogen)으로 서브클로닝된다. 이 플라스미드는 제한 엔도뉴클레아제(restriction endonuclease)로 선형화되고 루시페라제 수용체 성분을 함유하는 상기 언급한 세포 클론으로 안정적으로 감염된다. 루시페라제 수용체 성분을 함유하고 PPAR $\alpha$  융합 단백질(GR-GAL4-human PPAR $\alpha$ -LBD)을 구조적으로 발현하는 완성된 PPAR $\alpha$  수용체 세포주는 제오신(0.5mg/ml) 및 G418(0.5mg/ml)을 선택함으로써 분리된다.

## 분석 과정

PPAR $\alpha$  작용제의 활성이 후술하는 3일간의 분석에 의해 측정된다:

### 1일

PPAR $\alpha$  수용체 세포주가 다음의 첨가물과 혼합되는 DMEM 배지(# 41965-039, 제조원: Invitrogen)에서 80% 융합으로 배양된다: 10% cs-FCS(소 태아 혈청; #SH-30068.03, 제조원: Hyclone), 0.5mg/ml 제오신(#R250-01, 제조원: Invitrogen), 0.5mg/ml G418(#10131-027, 제조원: Invitrogen), 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액(#15140-122, 제조원: Invitrogen) 및 2mM L-글루타민(#25030-024, 제조원: Invitrogen). 배양은 표준 세포 배양 병(# 353112, 제조원:

Becton Dickinson)에서, 37°C의 세포 배양 인큐베이터에서, 5% CO<sub>2</sub>의 존재 하에서 일어난다. 80%-융합 세포는 15ml의 PBS(#14190-094, 제조원: Invitrogen)로 한번 세척하고, 3ml의 트립신 용액(#25300-054, 제조원: Invitrogen)으로 37°C에서 2분 동안 처리하고, 5ml의 상술한 DMEM 배지에 용해시키고 세포 계수기로 계수한다. 500,000개 세포/ml로 희석시킨 후, 35,000개의 세포를 96-웰 마이크로티터 플레이트의 각 웰에 투명한 플라스틱 베이스(#3610, 제조원: Corning Costar)와 함께 시딩(seeded)한다. 플레이트를 세포 배양 인큐베이터에서 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 항온처리한다.

## 2일

시험할 PPAR $\alpha$  작용제를 10mM 농도로 DMSO에 용해시킨다. 이 용액을 5% cs-FCS(#SH-30068.03, 제조원: Hyclone), 2mM L-글루타민(#25030-024, 제조원: Invitrogen) 및 상술한 항생제(제오신, G418, 페니실린 및 스트렙토마이신)와 혼합된 DMEM 배지(#41965-039, 제조원: Invitrogen)로 희석시킨다.

시험 물질들은 10 $\mu$ M 내지 100pM 범위의 11가지 상이한 농도로 시험한다. 더욱 강력한 화합물은 1 $\mu$ M 내지 10pM 또는 100nM 내지 1pM 범위의 농도로 시험한다.

1일째에 시딩된 PPAR $\alpha$  수용체 세포주의 배지는 흡인(aspiration)에 의해 완전히 제거하고, 배지로 희석된 시험 물질은 즉시 세포에 첨가한다. 물질의 희석 및 첨가는 로봇(Beckman FX)에 의해 수행된다. 배지로 희석된 시험 물질의 최종 용적은 96-웰 마이크로티터 플레이트의 1웰당 100 $\mu$ l이다. 분석시 DMSO의 농도는 용매의 세포 독성 효과를 방지하기 위해 0.1%v/v 미만이다.

각각의 플레이트는 표준 PPAR $\alpha$  작용제로 채우고, 이는 또한 각각의 플레이트에서 분석 기능을 증명하기 위해, 11가지 다른 농도로 희석시킨다. 분석 플레이트는 인큐베이터에서 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 항온처리한다.

## 3일

시험 물질로 처리된 PPAR $\alpha$  수용체 세포를 인큐베이터로부터 제거하고, 배지를 흡인 제거한다. 세포들은 50 $\mu$ l의 Bright Glo 시약(제조원: Promega)을 96-웰 마이크로티터 플레이트의 각각의 웰로 피펫팅함으로써 용해시킨다. 10분 동안 실온에서 어둠속에서 항온처리한 후, 마이크로티터 플레이트는 발광분석기(Trilux, 제조원: Wallac)로 측정한다. 마이크로티터 플레이트의 각각의 웰의 측정 시간은 1초이다.

## 평가

발광 분석기로부터의 자료를 Microsoft Excel 파일로 옮긴다. 투여량 효과를 플롯팅하고 PPAR 작용제의 EC<sub>50</sub> 값을 제조업자(IDBS)에 의해 지정된대로 XL.Fit 프로그램을 사용하여 계산한다.

세포 PPAR $\gamma$  분석에서 PPAR 작용제의 EC<sub>50</sub> 값의 측정

## 원리

일시적인 감염 시스템이 PPAR 작용제의 세포 PPAR $\gamma$  활성을 결정하기 위해 사용된다. 이는 루시페라제 수용체 플라스미드(pGL3basic-5xGAL4-TK)의 사용 및 PPAR $\gamma$  발현 플라스미드(pcDNA3-GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD)의 사용에 기초하고 있다. 두 플라스미드는 인간 배아 신장 세포(HEK 세포)로 일시적으로 감염된다. 그 후, 수용체 플라스미드의 GAL4 결합 부위에 결합하는 이러한 융합 단백질 GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD 세포에서 발현된다. PPAR $\gamma$ -활성 리간드의 존재하에서, 활성화된 융합 단백질 GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD가 루시페라제 수용체 유전자의 발현을 유도하고, 이는 루시페라제 기질의 첨가 후 화학 발광 신호의 형태로 감지될 수 있다. 안정적으로 감염된 PPAR $\alpha$  수용체 세포주와의 차이점으로써, 세포 PPAR $\gamma$  분석에서 두 성분(루시페라제 수용체 플라스미드 및 PPAR $\gamma$  발현 플라스미드)이 PPAR $\gamma$  융합 단백질의 안정적인 영구적인 발현이 세포 독성이기 때문에, 일시적으로 HEK 세포로 감염된다.

## 플라스미드의 구성

루시페라제 수용체 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK는 벡터 pGL3basic(제조원: Promega)에 기초하고 있다. 수용체 플라스미드는 효모 전사 요소 GAL4의 5개의 결합 부위(서열 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'가 있는 각각의 결합 부위)를 160bp-길이의 티미딘 키나제 프로모터 부분(Genbank Accession # AF027128) 5'-업스트림과 함께 pGL3basic에 클로닝함으로써 제조된다. 티미딘 키나제 프로모터의 3'-다운스트림은 이미 사용된 플라스미드 pGL3basic의 성분인 포티누스 피탈리스(Genbank Accession # M15077)로부터의 완전한 루시페라제 유전자이다. 수용체 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK의 클로닝 및 시퀀싱은 문헌[참조: Sambrook J. *et. al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)]의 기재와 유사하게 일어난다.

PPAR $\gamma$  발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD는 효모 전사 요소 GAL4(Genbank Accession # P04386)의 아미노산 1-147에 대한 cDNA 코딩을 사이토메갈로바이러스 프로모터의 플라스미드 pcDNA3(제조원: Invitrogen) 3'-다운스트림을 먼저 클로닝함으로써 제조된다. 후속적으로, GAL4 DNA 결합 도메인의 인간 PPAR $\gamma$  수용체(아미노산 I152-Y475; Accession # g1480099) 3'-다운스트림의 리간드-결합 도메인의 cDNA를 클로닝한다. PPAR $\gamma$  발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD의 클로닝 및 시퀀싱은 또한 문헌[참조: Sambrook J. *et. al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)]의 기재와 유사하게 일어난다. 루시페라제 수용체 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK 및 PPAR $\gamma$  발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD 이외에, 참조 플라스미드 pRL-CMV(제조원: Promega) 및 플라스미드 pBluescript SK(+)(제조원: Stratagene) 또한 세포 PPAR $\gamma$  분석에 사용된다. 모든 네 가지 플라스미드는 플라스미드 제조 키트(제조원: Qiagen)를 사용하여 제조되고, 이는 HEK 세포로의 감염 전, 최소의 내독소 양을 갖는 플라스미드 품질을 보장한다.

## 분석 과정

PPAR $\gamma$  작용제의 활성이 하기의 4일간의 분석에 의해 측정된다. 감염 전, HEK 세포는 다음과 같은 첨가물과 함께 혼합되는 DMEM 배지(# 41965-039, 제조원: Invitrogen)에서 배양된다: 10% FCS(#16000-044, 제조원: Invitrogen), 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액(#15140-122, 제조원: Invitrogen) 및 2mM L-글루타민(#25030-024, 제조원: Invitrogen)

## 1일

먼저, 용액 A, 즉 DMEM 배지 및 상기 언급한 네 가지의 플라스미드를 모두 함유하는 감염 혼합물이 제조된다. 분석을 위한 각각의 96-웰 마이크로티터 플레이트에 대해, 3ml의 용액 A를 조성하기 위해 다음의 양이 사용된다: 2622 $\mu$ l의 항생제 및 혈청 비함유 DMEM 배지(# 41965-039, Invitrogen), 100 $\mu$ l의 참조 플라스미드 pRL-CMV(1ng/ $\mu$ l), 100 $\mu$ l의 루시페라제 수용체 플라스미드 pGL3basic-5xGAL4-TK(10ng/ $\mu$ l), 100 $\mu$ l의 PPAR $\gamma$  발현 플라스미드 pcDNA3-GAL4-humanPPAR $\gamma$ LBD(100ng/ $\mu$ l) 및 78 $\mu$ l의 플라스미드 pBluescript SK(+)(500ng/ $\mu$ l). 그 후, 2ml의 용액 B를 각각의 96-웰 마이크로티터 플레이트에 대해, 1.9ml의 DMEM 배지(# 41965-039, 제조원: Invitrogen)를 100 $\mu$ l의 PolyFect 감염 시약(제조원: Qiagen)과 혼합함으로써 제조한다, 후속적으로, 3ml의 용액 A를 2ml의 용액 B와 혼합하여 5ml의 용액 C를 생성하고, 이는 다수의 피펫팅으로 완전히 혼합하고 10분 동안 실온에서 항온처리한다.

175cm<sup>2</sup> 용량의 세포 배양 병으로부터의 80%-융합 HEK 세포를 15ml의 PBS (#14190-094, 제조원: Invitrogen)로 한 번 세척하고 3ml의 트립신 용액(#25300-054, 제조원: Invitrogen)으로 37°C에서 2분 동안 처리한다. 그 후, 세포들은 10% FCS(# 16000-044, 제조원: Invitrogen), 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액 (#15140-122, 제조원: Invitrogen) 및 2mM L-글루타민(#25030-024, 제조원: Invitrogen)과 혼합된 15ml의 DMEM 배지(# 41965-039, 제조원: Invitrogen)에 용해시킨다. 세포 현탁액을 세포 계수기로 계수한 후, 현탁액을 250,000개 세포/ml로 희석시킨다. 15ml의 상기 세포 현탁액을 하나의 마이크로티터 플레이트에 대해 5ml의 용액 C와 혼합시킨다. 200 $\mu$ l의 현탁액을 96-웰 마이크로티터 플레이트의 각각의 웰에 투명한 플라스틱 베이스(#3610, 제조원: Corning Costar)와 함께 시딩시킨다. 플레이트는 세포 배양 인큐베이터에서 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 항온처리한다.

## 2일

시험할 PPAR 작용제는 10mM의 농도로 DMSO에 용해시킨다. 이 원액을 2% Ultrosor(#12039-012, 제조원: Biosepra), 1% 페니실린-스트렙토마이신 용액 (#15140-122, 제조원: Invitrogen) 및 2mM L-글루타민(#25030-024, 제조원: Invitrogen)과 혼합된 DMEM 배지(#41965-039, 제조원: Invitrogen)에서 희석시킨다. 시험 물질들은 10 $\mu$ M 내지 100pM 범위의 총 11가지의 다른 농도에서 시험된다. 더욱 강력한 화합물은 1 $\mu$ M 내지 10pM의 농도에서 시험된다.

1일째에 감염되고 시딩된 HEK 세포의 배지를 흡인에 의해 완전히 제거하고, 배지로 희석된 시험 물질은 즉시 세포에 첨가한다. 물질의 희석 및 첨가는 로봇(Beckman FX)에 의해 수행된다. 배지로 희석된 시험 물질의 최종 용적은 96-웰 마이크로티터 플레이트의 1웰 당 100 $\mu$ l이다. 각각의 플레이트는 표준 PPAR $\gamma$  작용제로 채우고, 이는 또한 각각의 플레이트에서 분석 기능을 증명하기 위해, 11가지 다른 농도로 희석시킨다. 분석 플레이트는 인큐베이터에서 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO $_2$ 에서 48시간 동안 항온처리한다.

4일

흡인에 의해 배지를 제거한 후, 50 $\mu$ l의 Dual-Glo<sup>TM</sup> 시약(Dual-Glo<sup>TM</sup> Luciferase Assay System; 제조원: Promega)을, 세포를 용해시키고 세포에 형성된 반딧불이(firefly) 루시페라제(포티누스 피랄리스)에 대한 기질을 제공하기 위해서 제조업자의 지시에 따라 각각의 웰에 첨가한다. 10분 동안 실온의 어둠에서의 항온처리한 후, 반딧불이 루시페라제-매개된 화학 발광을 측정 기구로 측정한다(측정 시간/웰 1초; Trilux, 제조원: Wallac). 그 후, 50 $\mu$ l의 Dual-Glo<sup>TM</sup> Stop & Glo 시약(Dual-Glo<sup>TM</sup> Luciferase Assay System; 제조원: Promega)을, 반딧불이 루시페라아제의 활성을 멈추고 참조 플라스미드 pRL-CMV에 의해 발현된 레닐라(Renilla) 루시페라제에 대한 기질을 공급하기 위해서 각각의 웰에 첨가한다. 10분 동안 더 실온에서 어둠속에서 항온처리한 후, 레닐라 루시페라제에 의해 매개된 화학 발광을 측정 기구로 1초/웰 동안 다시 측정한다.

평가

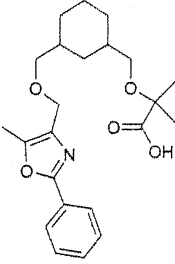
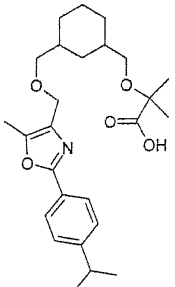
발광 분석기로부터의 자료를 Microsoft Excel 파일로 옮긴다. 반딧불이/레닐라 루시페라제 활성 비율은 마이크로티터 플레이트의 하나의 웰로부터의 각 측정에 대해 결정된다. 투여량 효과를 플롯팅하고, PPAR 작용제의 EC $_{50}$  값을 제조업자(IDBS)에 의해 지정된대로 상기 비율로부터 XL.Fit 프로그램을 사용하여 계산한다.

본 발명의 화학식 I의 화합물의 일부에 대한 활성 결과는 하기 표 1a 및 1b에 기재되어 있다:

[표 1a]

실시에 번호	화학식	EC50 PPAR $\alpha$ [ $\mu$ M]	EC50 PPAR $\gamma$ [ $\mu$ M]
1		0.0036	1.5601
2		0.0320	0.2322
3		0.1522	2.7564
4		0.0019	0.3235
5		0.0143	0.2656
6		0.0193	1.8831
7		0.0462	0.7996
8		0.0375	1.5008
9		0.0488	0.4917
10		0.3813	0.6722
11		0.0709	1.7876
12		0.0055	0.1333
13		0.3133	0.1242
14		0.0187	0.1270
15		0.0717	0.1495
16		0.0127	0.1992
17		0.0420	0.1090
18		0.0205	0.0383
19		0.0018	0.1924
20		0.1495	0.0714
21		0.0016	0.1843

[표 1b]

*	 <p>cis/ 라세미체</p>	0.075	2.592
**	 <p>cis/ 라세미체</p>	0.0013	> 10

\* WO 2004/076427로부터의 실시예 58

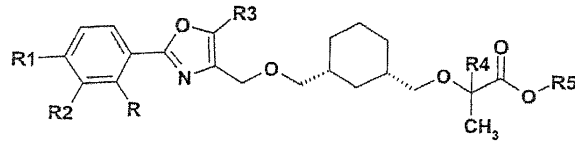
\*\* WO 2004/076427로부터의 실시예 61

표 1a 및 1b로부터 본 발명의 화학식 I의 화합물이 PPAR $\alpha$  수용체 및 PPAR $\gamma$  수용체를 활성화시키고, 따라서, 예를 들어, 임상 용도 중의 피브레이트와 유사하게 신체 중의 트리글리세라이드를 감소시킨다는 것이 자명하다[참조: J.-Ch. Fruchard et al., PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al., Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; I. Pineda et al., Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

이하, 상세한 실시예는 본 발명을 제한하지 않고 예시한다.

[표 2a]

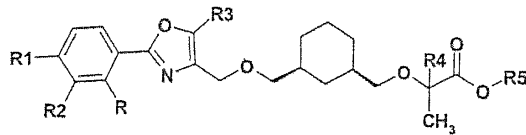
화학식 Ia



실시예	R	R1	R2	R3	R4	R5
1	H	CF3	H	C2H5	CH3	H
2	H	H	CF3	C2H5	CH3	H
3	CF3	H	H	C2H5	CH3	H
4	H	CH3	CH3	C2H5	CH3	H
5	H	3급-C4H9	H	C2H5	CH3	H
6	H	CF3	H	i-C3H7	CH3	H
7	H	H	CF3	i-C3H7	CH3	H
8	H	CH3	CH3	i-C3H7	CH3	H
9	H	3급-C4H9	H	i-C3H7	CH3	H
10	H	H	OCH3	i-C3H7	CH3	H
11	H	2-나프틸		i-C3H7	CH3	H

[표 2b]

화학식 Ib

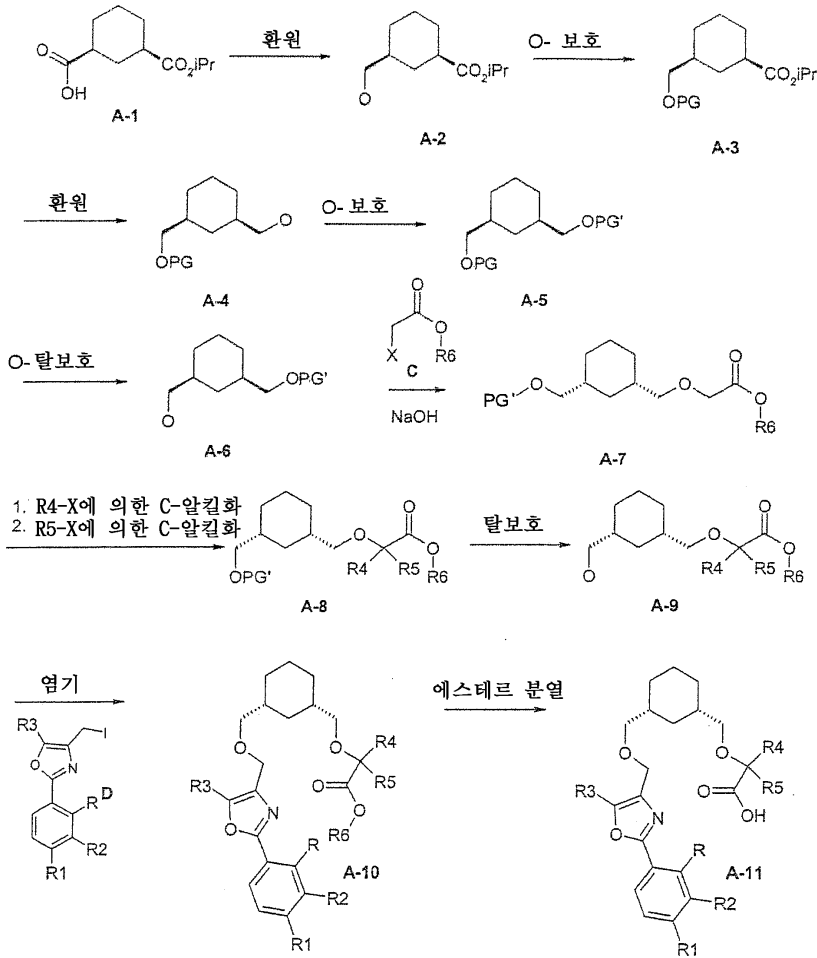


실시예	R	R1	R2	R3	R4	R5
12	H	CH3	CH3	i-C3H7	CH3	H
13	H	Ph	H	CH3	CH3	H
14	H	2-나프틸		i-C3H7	CH3	H
15	H	H	OCH3	C2H5	CH3	H
16	H	H	CF3	i-C3H7	CH3	H
17	H	i-C4H9	H	i-C3H7	CH3	H
18	H	3급-C4H9	H	i-C3H7	CH3	H
19	H	2-나프틸		C2H5	CH3	H
20	H	OPh	H	CH3	CH3	H
21	H	CH3	CH3	C2H5	CH3	H

공정

본 발명의 화학식 I의 화합물은 다음 반응식에 따라 수득될 수 있다:

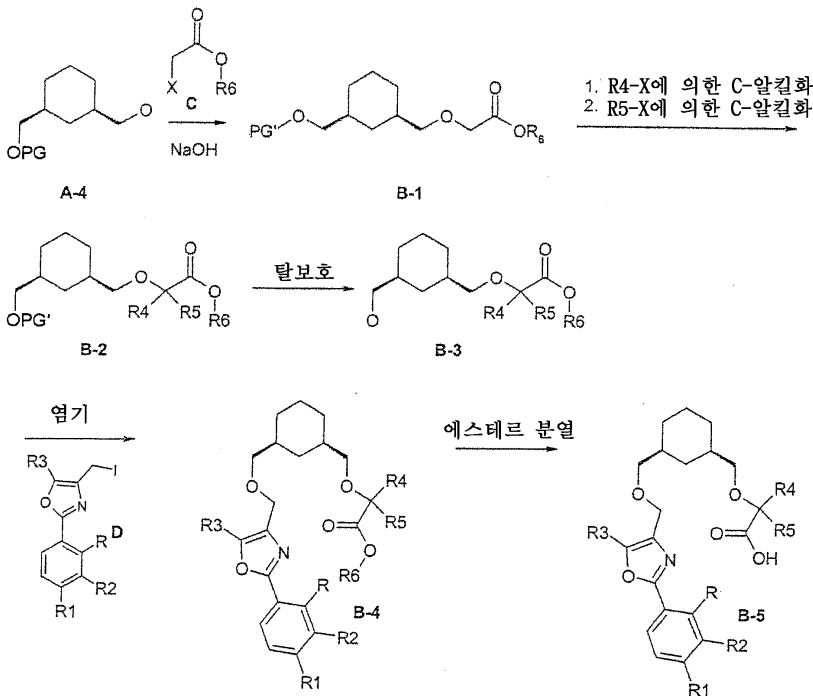
공정 A:



화합물(A-1)(문헌[참조: N. W. Boaz, *Tetrahedron: Asymmetry*, (1999) 10, 813-816]에 기재되어 있는 바와 같이 제조됨)은 (예를 들어, THF 중의 에틸 클로로포르메이트, 트리에틸아민 및 수소화붕소나트륨 또는 THF 중의 이소부틸 클로로포르메이트 및 N-메틸모르폴린 및 수소화붕소나트륨을 사용하여) 알콜(A-2)로 환원시킨 다음, 1급 하이드록실 그룹 상에서 보호 그룹 PG로 보호시켜(예를 들어, PG = THP일 경우; 실온에서 디클로로메탄 중의 디하이드로피란 및 톨루엔설포산 일수화물로 교반함으로써) 화합물(A-3)을 취득한다. 화합물(A-3)을 에테르성 용매 중의 수소화리튬알루미늄을 사용하여 화합물(A-4)로 환원시킨다. 화합물(A-4)를 PG에 대해 직각인 보호 그룹 PG'를 사용하여 1급 하이드록실 그룹 상에서 보호시켜(예를 들어, PG = TBDPS일 경우; 실온에서 DMF 중의 TBDPSCl 및 이미다졸로 교반함으로써) 화합물(A-5)를 취득한다. 화합물(A-5)를 한면위에서 탈보호시켜(예를 들어, DG = THP일 경우; 실온에서 메탄올 또는 이소프로판올 중의 톨루엔설포산 일수화물 또는 피리디늄 p-톨루엔설포네이트로 교반시킴으로써) 화합물(A-6)을 취득한다. 화합물(A-6)을 2-할로아세트산(할로젠은 브롬 또는 염소일 수 있다)와 알콜 R6-OH(여기서, R6은 상기 정의한 바와 같다)의 에스테르인 화합물 C와 반응시켜 화합물(A-7)을 취득한다. 화합물(A-7)을 저온에서 에테르성 용매 중의 리튬 아마이드 염기(예: 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬-2,2,5,5-테트라메틸피롤리디드) 및 화학식 R4X의 알킬 할라이드(여기서, R4는 상기 정의된 바와 같다)와 반응시킨다. 이어서, 이렇게 취득된 화합물을 저온에서 에테르성 용매 중의 리튬 아마이드 염기(예: 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬-2,2,5,5-테트라메틸피롤리디드) 및 화학식 R5X의 알킬 할라이드(여기서, R5는 상기 정의된 바와 같다)와 반응시켜 화합물(A-8)을 취득한다. 보호 그룹 SG'를 화합물(A-8)로부터 제거하여 (PG가 TBDPS인 경우, THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용) 화학식 A-9의 화합물을 취득한다. 화합물(A-9)를 에테르성 용매 중의 염기(예: 수소화나트륨 또는 칼륨 3급 부톡사이드) 및 화합물 D(여기서, R1, R2 및 R3은 상기 정의된 바와 같다)와 반응시켜 화합물(A-10)을 취득한다. 화합물(A-10)을 R6이 1급 또는 2급 알킬 라디칼인 경우에는 메탄올 중의 염기를 사용하고, 또는 R6이 3급 알킬 라디칼인 경우에는 불활성 용매 중의 무수 산(예: 디옥산 중의 염화수소 또는 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산)을 사용하여 산(A-11)으로 가수분해시킨다.

실시에 1 내지 11은 이러한 공정으로 합성할 수 있다.

공정 B:



화합물(A-4)(참조: 공정 A)를 2-할로아세트산(할로겐은 브롬 또는 염소일 수 있다)과 알콜 R6-OH(여기서, R6은 상기 정의된 바와 같다)의 에스테르인 화합물 C와 반응시켜 화합물(B-1)을 취득한다. 화합물(B-1)을 저온에서 에테르성 용매 중의 리튬 아마이드 염기(예: 리튬 디이소프로필아미드) 및 화학식 R4X의 알킬 할라이드(여기서, R4는 상기 정의된 바와 같다)와 반응시킨다. 이어서, 이렇게 취득된 화합물을 저온에서 에테르성 용매 중의 리튬 아마이드 염기(예: 리튬 디이소프로필아미드) 및 화학식 R5X의 알킬 할라이드(여기서, R5는 상기 정의된 바와 같다)와 반응시켜 화합물(B-3)을 취득한다. 보호 그룹 PG를 화합물(B-2)로부터 제거하여 화학식 B-3의 화합물을 취득한다. 화합물(B-3)을 에테르성 용매 중의 염기(예: 수소화나트륨 또는 칼륨 3급 부톡사이드) 및 화합물 D(여기서, R1, R2 및 R3은 상기 정의된 바와 같다)와 반응시켜 화합물(B-4)를 취득한다. 화합물(B-4)를 R6이 1급 또는 2급 알킬 라디칼인 경우에는 메탄올 중의 염기를 사용하고, 또는 R6이 3급 알킬 라디칼인 경우에는 불활성 용매 중의 무수 산(예: 디옥산 중의 염화수소 또는 디클로메탄 중의 트리플루오로아세트산)을 사용하여 산(B-5)으로 가수분해시킨다.

실시에 12 내지 21의 에난티오머성 생성물은 이러한 공정으로 합성할 수 있다.

사용된 약어는 다음과 같다:

- Ac 아세틸
- Bn 벤질
- Bu 부틸
- iBu 이소부틸
- tBu 3급 부틸
- BuLi n-부틸리튬
- Bz 벤조일
- Cy 사이클로헥실

DCI 직접 화학 이온화(MS)  
DCM 디클로로메탄  
DHP 2,3-디하이드로피란  
DMAP 4-N,N-디메틸아미노피리딘  
DMF N,N-디메틸포름아미드  
DMSO 디메틸 설펍사이드  
EA 에틸 아세테이트  
EDC N'-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카보디이미드 x HCl  
EI 전자 충격 이온화(MS)  
equiv. 당량  
ESI 전자 분무 이온화(MS)  
Et 에틸  
h 시간  
HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트  
HOBT 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 x H<sub>2</sub>O  
HPLC 고압, 고성능 액체 크로마토그래피  
LC-MS 커플링된 액체 크로마토그래피-질량 분광학  
Me 메틸  
MS 질량 분광학  
MsCl 메탄설포닐 클로라이드  
MTBE 3급 부틸 메틸 에테르  
NMR 핵자기 공명 분광학  
Pd/C 탄소상 팔라듐  
Ph 페닐  
iPr 이소프로필  
nPr n-프로필  
Rf 체류비(TLC)

RT 실온

sat. 포화

TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

TBAI 테트라부틸암모늄 요오다이드

TBDPSCI 3급 부틸디페닐실릴 클로라이드

TBDMSCI 3급 부틸디메틸실릴 클로라이드

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라하이드로푸란

THP 테트라하이드로피라닐

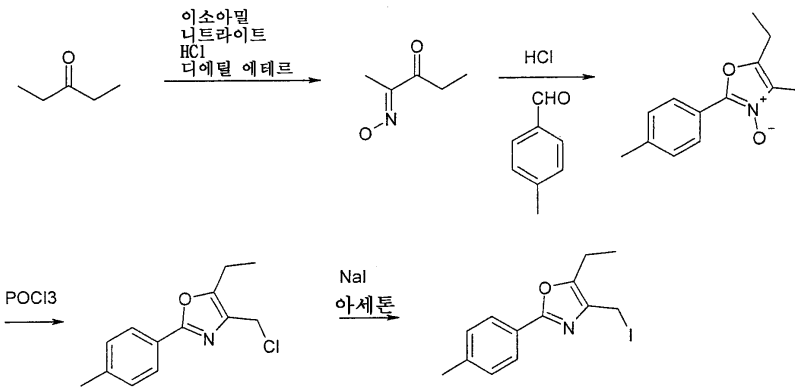
TLC 박층 크로마토그래피

Tr 트리틸

TsOH 톨루엔 설펜산

기타 화합물이 상기한 공정들에 의해 제조될 수 있다.

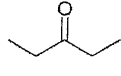
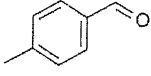
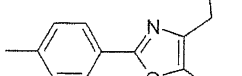
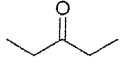
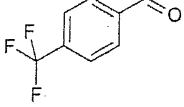
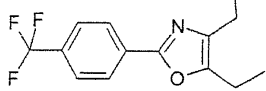
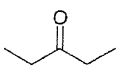
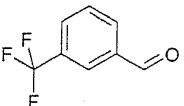
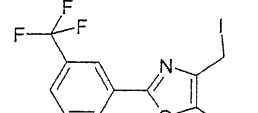
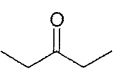
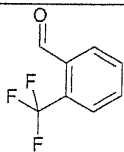
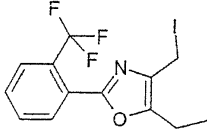
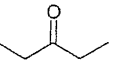
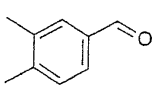
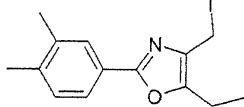
화학식 A-8의 화합물의 구성 단위 합성:



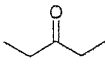
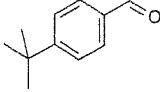
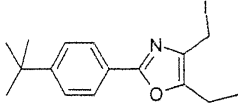
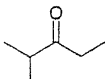
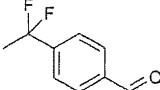
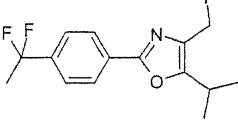
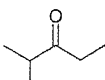
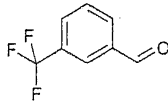
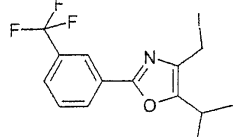
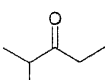
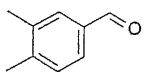
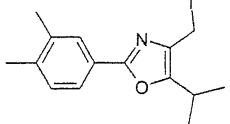
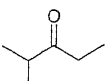
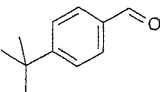
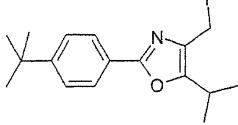
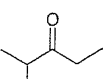
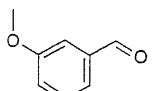
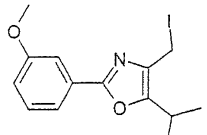
디에틸 케톤을 디에틸 에테르 중의 이소아밀 니트라이트 및 HCl과 반응시켜 펜탄-2,3-디온 2-옥시미를 수득한다(참조: G. Buechi, J. Galindo, J.Org.Chem. (1991) 56(8), 2605-2606). 후자를 아세트산 중의 p-메틸벤즈알데히드 및 HCl과 반응시켜 5-에틸-4-메틸-2-p-톨릴옥사졸 3-옥사이드를 수득한다(참조: P. M. Weintraub, J. Med. Chem. (1972) 15(4), 419-420). 이 화합물을 클로로포름 중의 포스포릴 클로라이드로 비등시켜 4-클로로메틸-5-에틸-2-p-톨릴옥사졸을 수득한다(참조: M. S. Malamas, R. P. Carlson, D. Grimes, R. Howell, K. Glaser, I. Gunawan, J. A. Nelson, M. Kanzelberger, U. Shah, D. A. Hartman, J. Med. Chem. (1996) 39(1), 237-245). 이 화합물을 아세트산 중의 요오드화나트륨과 환류 가열하여 5-에틸-4-요오도메틸-2-p-톨릴옥사졸을 수득한다(참조: A., Zlatkov., P. Peikov, J., Rodriguez-Alvarez, N., Danchev, I. Nikolova, J., Mitkov, Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther. (2000) 35(10), 941-948).

다음 구성 단위는 표 3a 내지 3c에 제시된 전구체로부터 합성법에 유사하게 수득된다:

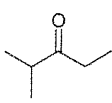
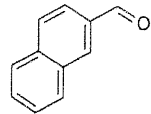
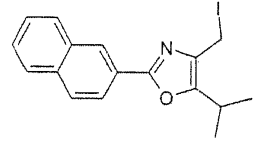
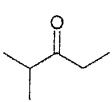
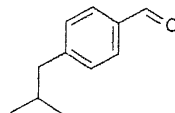
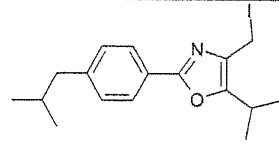
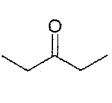
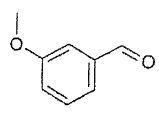
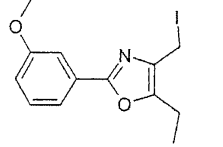
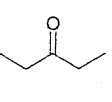
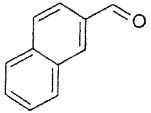
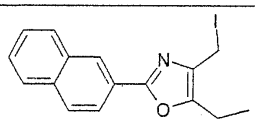
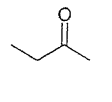
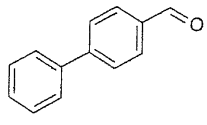
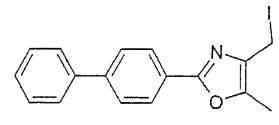
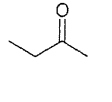
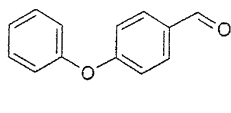
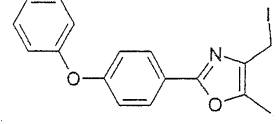
[표 3a]

번호	케톤	알데히드	생성물
1			
2			
3			
4			
5			

[표 3b]

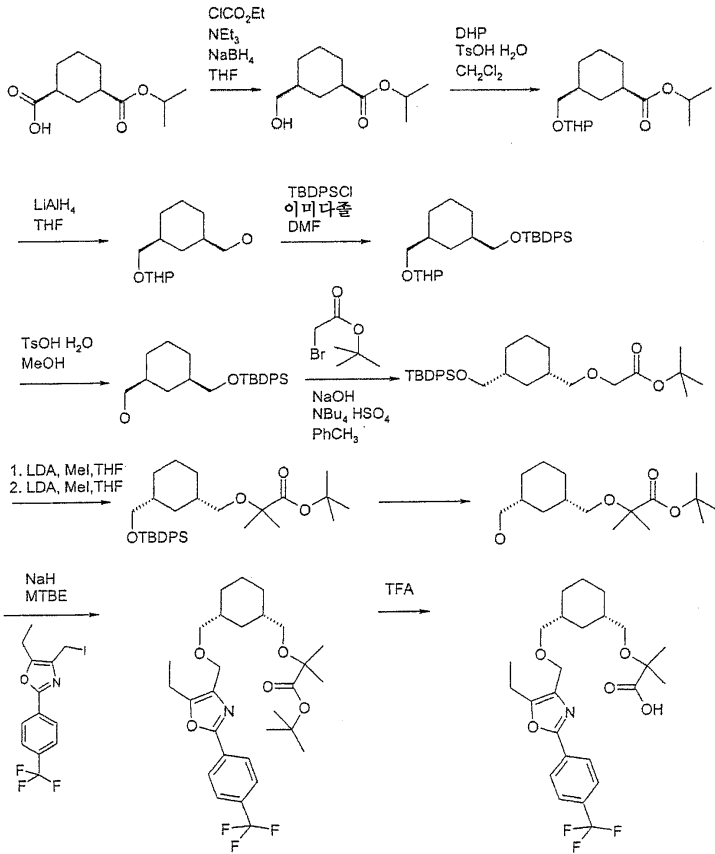
6			
7			
8			
9			
10			
11			

[표 3c]

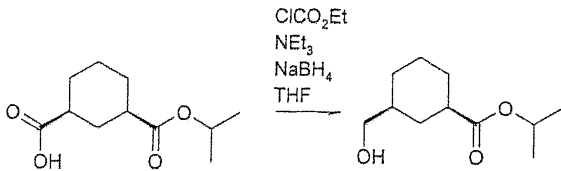
12			
13			
14			
15			
16			
17			

실시예 1

2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸-4-일메톡시메틸]-사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피온산



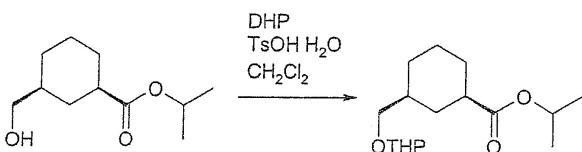
이소프로필 (1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥산카복실레이트



140g의 (1S,3R)-3-이소프로폭시카보닐사이클로헥산카복실산을 THF에 용해시키고, 100ml의 트리에틸아민을 가한다. -10℃에서 68.4ml의 에틸 클로로포르메이트를 적가하고, 현탁액을 밤새 교반시킨다. 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 55g의 수소화붕소나트륨을 0℃에서 가하고, 현탁액을 실온에서 추가로 6시간 동안 교반시킨다. 추가의 25g의 수소화붕소나트륨을 가하고, 현탁액을 밤새 교반시킨다. 물을 가하고, 용액을 2시간 동안 교반시킨다. 상을 분리하고, 수성 상을 MTBE로 추출하고, 합한 유기 상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO4로 건조시키고 농축시킨다. 105g의 이소프로필 (1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥산카복실레이트를 무색 오일로서 수득한다.

C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (200.28): LCMS (ESI): 201.2 [MH<sup>+</sup>].

이소프로필 (1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥산카복실레이트

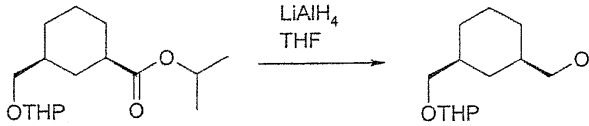


100g의 이소프로필 (1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥산카복실레이트 및 46.2g의 디하이드로피란을 500ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 0℃에서, 4.75g의 톨루엔설폰산 일수화물을 가한다. 용액을 밤새 교반시킨 다음, 포화된 중탄산

나트륨 용액을 가한다. 유기 상을 분리하고, MTBE로 희석시키고, 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켜 140g의 이소프로필 (1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥산카복실레이트를 갈색 오일로서 수득한다.

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (284.4); MS (CI<sup>+</sup>): 285 (5) [MH<sup>+</sup>], 201 (100) [MH<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O], 85 (77).

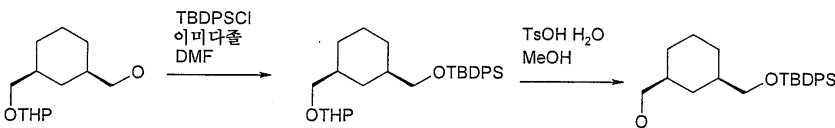
(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메탄올



60.6g의 이소프로필 (1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥산카복실레이트를 100ml의 THF에 용해시키고, 0℃에서 300ml의 THF 중의 수소화리튬알루미늄 16.2g의 현탁액에 적가한다. 전구체가 TLC에 의해 더이상 검출되지 않을 때까지 혼합물을 실온에서 교반시킨다. 50ml의 10N KOH를 0℃에서 혼합물에 가한다. 상기 용액 회색 침전물을 경사 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 증해시켜 여과한다. 합한 여액을 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 실리카 젤 상에서 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)하여 30.7g의 (1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로-헥실메탄올을 황색 오일로서 수득한다.

C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (228.17); MS (CI<sup>+</sup>): 229.4 (24) [MH<sup>+</sup>], 145.4 (9) [MH<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O], 85.2 (100).

(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)-사이클로헥실메탄올

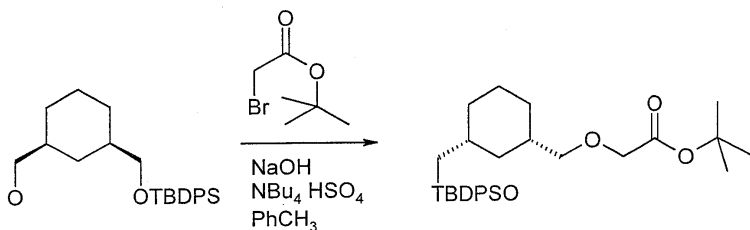


36.2g의 (1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메탄올을 190ml의 DMF 및 130ml의 톨루엔에 용해시키고, 27.0g의 이마다졸을 가한다. 0℃에서, 47.9g의 3급 부틸디페닐클로로실란을 적가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용액을 농축시키고, 잔사를 MTBE 및 물에 용해시키고, 수성 상을 MTBE로 1회 더 추출하고, 합한 유기 상을 물로 2회, 염화나트륨 포화 용액으로 1회 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 농축시킨다. 이로 인해 3급 부틸디페닐-[(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메톡시]실란을 정량적 수율로 황색 오일로서 수득한다.

후자를 400ml의 이소프로판올에 용해시키고, 1.52g의 p-톨루엔설폰산을 가한 후에 실온에서 48시간 동안 교반시킨다. 이어서, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 중성 반응이 pH지로 관찰될 때까지 가한다. 용매를 거의 증류시킨다. 수성 잔사를 물 및 MTBE에 용해시킨다. 수성 상을 분리하고, MTBE로 3회 추출시킨다. 합한 유기 상을 물 및 NaCl 포화 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켜 67g의 (1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메탄올을 황색 오일로서 수득한다.

C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si (382.62): LCMS (ESI): 383.5 [MH<sup>+</sup>].

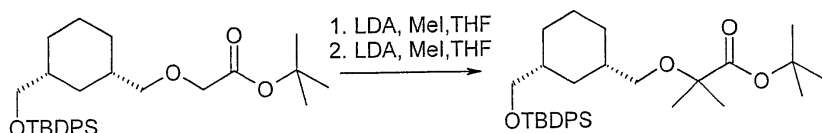
3급 부틸 2-[(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피오네이트



67g의 (1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메탄올, 86.3g의 3급 부틸 브로모아세테이트, 19.8g의 테트라부틸암모늄 비설페이트를 300ml의 톨루엔에 용해시키고, 10℃(빙수욕)에서 73ml의 물 중의 70.8g의 수산화나트륨 용액을 가하고, 혼합물을 10℃에서 18시간 동안 격렬하게 교반시킨다(KPG 패들 교반기). 이어서, MTBE 및 물을 가하고, 상을 분리시킨다. 수성 상을 MTBE로 2회 추출시키고, 합한 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)한다. 이로 인해 60.7g의 3급 부틸 2-[(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피오네이트를 담황색 오일로서 수득한다.

**C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>Si (496.30): LCMS (ESI): 514.49 [M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>]**

3급 부틸 2-[(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피오네이트

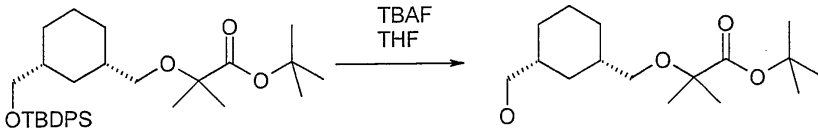


155ml의 리튬 디이소프로필아미드(THF 중의 2M) 용액을 -78℃에서 THF 180ml 중의 60.7g의 3급 부틸 2-[(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로-헥실메톡시]-2-메틸프로피오네이트의 용액에 가하고, 그 동안 온도는 -55℃ 이상으로 상승시키지 않아야 한다. 용액을 이 온도에서 10분 동안 교반시킨 후, 0℃로 가온시키고, 이 온도에서 추가로 15분 동안 교반시키고, 용액을 다시 -78℃로 냉각시키고, 38ml의 메틸 요오다이드를 적가한다. 용액을 0℃로 가온시킨 후, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액 및 에틸 아세테이트를 가한다. 상을 분리시키고, 유기 상을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 세척하고, 합한 수성 상을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출시킨 후, 합한 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축시킨다.

150ml의 리튬 디이소프로필아미드(THF 중의 2M) 용액을 -78℃에서 THF 180ml 중의 이런 방식으로 수득된 잔사 용액에 가하고, 그 동안 온도를 -55℃ 이상으로 상승시키지 않아야 한다. 용액을 이 온도에서 10분 동안 교반시킨 후, -10℃로 가온시키고, 이 온도에서 추가로 15분 동안 더 교반시키고, 용액을 다시 -78℃로 냉각시키고, 38ml의 메틸 요오다이드를 적가한다. 당해 용액을 -10℃로 가온시킨 후, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액 및 에틸 아세테이트를 가한다. 상을 분리시키고, 유기 상을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 세척하고, 합한 수성 상을 에틸 아세테이트로 한번 더 추출시킨 후 합한 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(헵탄/에틸 아세테이트 구배)하여 51.2g의 3급 부틸 2-[(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피오네이트를 갈색 오일로서 수득한다.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 7.57-7.63 (m, 4H); 7.40-7.50 (m, 6H); 3.43-3.49 (m, 2H); 3.11-3.16 (m, 1H); 3.04-3.09 (m, 1H); 1.80-1.86 (m, 1H); 1.65-1.78 (m, 2H); 1.46-1.62 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.26 (s, 6H); 0.74-1.60 (m, 4H); 1.00 (s, 9H); 0.58-0.67 (m, 1H).**

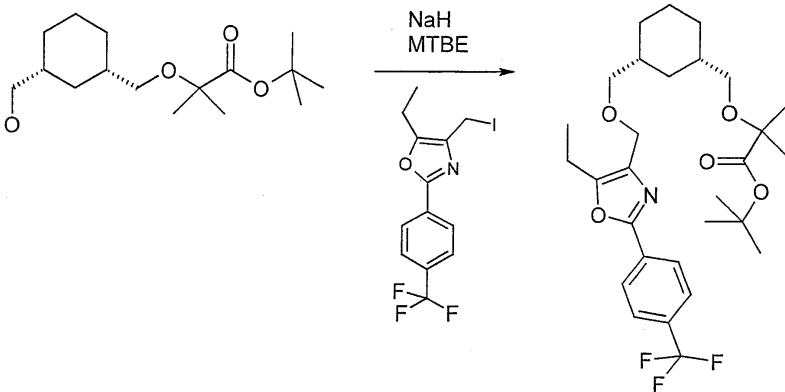
3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트



51.2g의 3급 부틸 2-[(1S,3R)-3-(3급 부틸디페닐실라닐옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피오네이트를 350ml의 THF에 용해시키고, 54.5g의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물을 가한 후, 실온에서 밤새 교반시킨다. 대부분의 THF를 증류시키고, 잔사를 MTBE/물 중에 용해시킨다. 유기 상을 분리시키고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여(헵탄/에틸 아세테이트 구배) 14.4g의 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트를 황색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 4.30-4.36 (m, 1H); 3.23-3.29 (m, 1H); 3.15-3.21 (m, 2H); 3.05-3.13 (m, 1H); 1.53-1.81 (m, 4H); 1.15-1.52 (m, 3H); 1.41 (s, 9H); 1.27 (s, 6H); 0.70-0.86 (m, 2H); 0.49-0.58 (m, 1H).

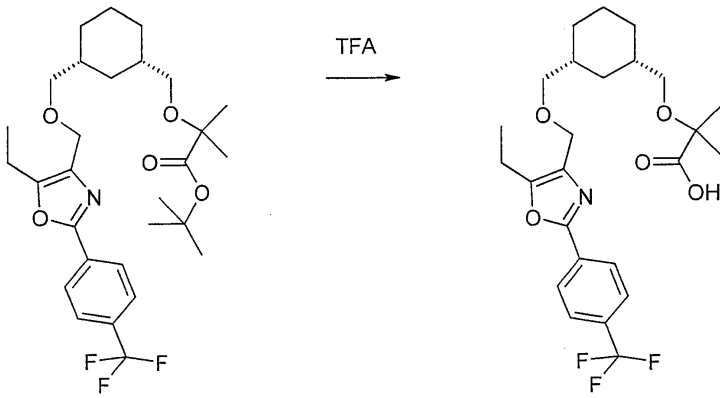
3급 부틸 2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]-사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트



300mg의 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트를 10ml의 MTBE에 용해시키고, 50mg의 수소화나트륨(광유 중의 60%)을 가한다. 가스 방출이 중단된 후, 600mg의 5-에틸-4-요오도메틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸을 가하고, 현탁액을 환류하에 밤새 가열한다. 물 및 MTBE를 첨가한 후, 상을 분리시키고, 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 예비 HPLC로 정제시켜 190mg의 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]-사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트를 황색 오일로서 수득한다.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> (539.64): LCMS (ESI): 540.7 [MH<sup>+</sup>].

2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오산

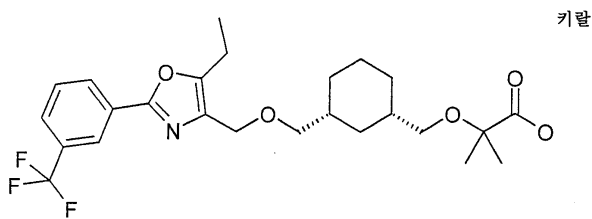


270mg의 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트를 5ml의 디클로로메탄 및 2.5ml의 트리플루오로아세트산에 용해시키고, 밤새 교반시킨다. 이어서, 용액을 완전히 증발시키고, 잔사를 예비 HPLC로 정제시켜 127mg의 2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 황색 오일로서 수득한다.

**C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> (483.22): LCMS (ESI): 484.41 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 2

2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

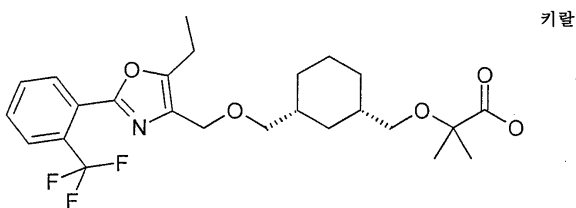


2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 5-에틸-4-요오도메틸-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub> (483.22): LCMS (ESI): 484.42 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 3

2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

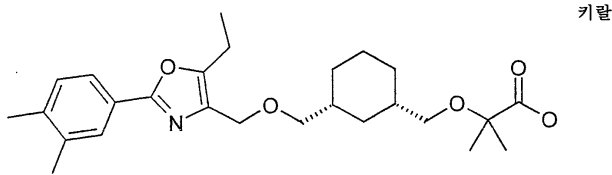


2-((1S,3R)-3-[5-에틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 5-에틸-4-요오도메틸-2-(2-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C25H32F3NO5 (483.22): LCMS (ESI): 484.36 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 4

2-((1S,3R)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

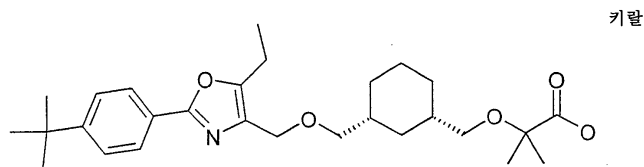


2-((1S,3R)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸-4-요오도메틸옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C26H37NO5 (443.27): LCMS (ESI): 444.42 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 5

2-((1S,3R)-3-[2-(4-3급 부틸페닐)-5-에틸옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

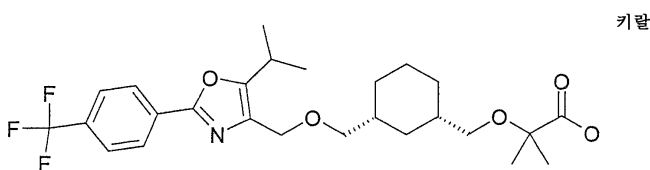


2-((1S,3R)-3-[2-(4-3급 부틸페닐)-5-에틸옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 2-(4-3급 부틸페닐)-5-에틸-4-요오도메틸옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C28H41NO5 (471.30): LCMS (ESI): 472.46 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 6

2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

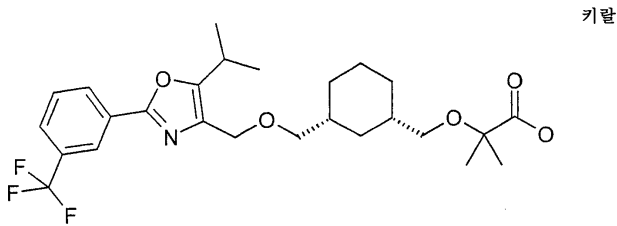


2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C26H34F3NO5 (497.24): LCMS (ESI): 498.41 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 7

2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

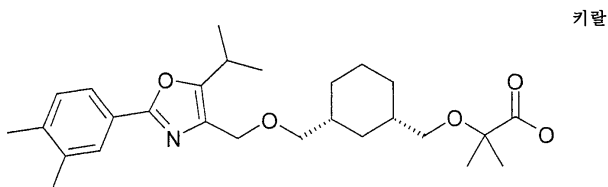


2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C26H34F3NO5 (497.24): LCMS (ESI): 498.35 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 8

2-((1S,3R)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

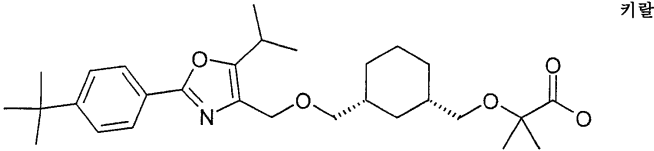


2-((1S,3R)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 2-(3,4-디메틸페닐)-4-요오도메틸-5-이소프로필옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C27H39NO5 (457.28): LCMS (ESI): 458.44 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 9

2-((1S,3R)-3-[2-(4-3급 부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

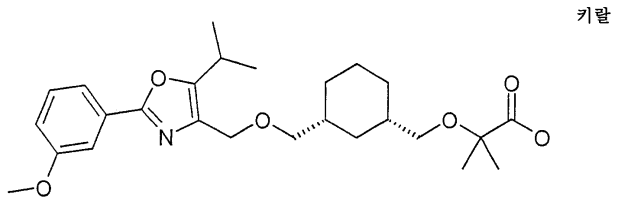


2-((1S,3R)-3-[2-(4-3급 부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 2-(4-3급 부틸페닐)-4-요오도메틸-5-이소프로필옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C29H43NO5 (485.31): LCMS (ESI): 486.23 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 10

2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

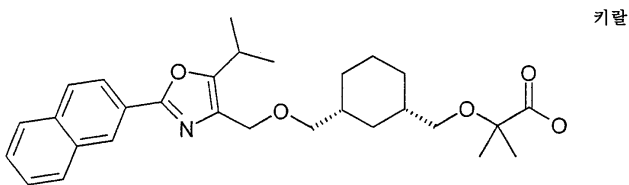


2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

**C26H37NO6 (459.26): LCMS (ESI): 460.42 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 11

2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(나프타-2-일)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

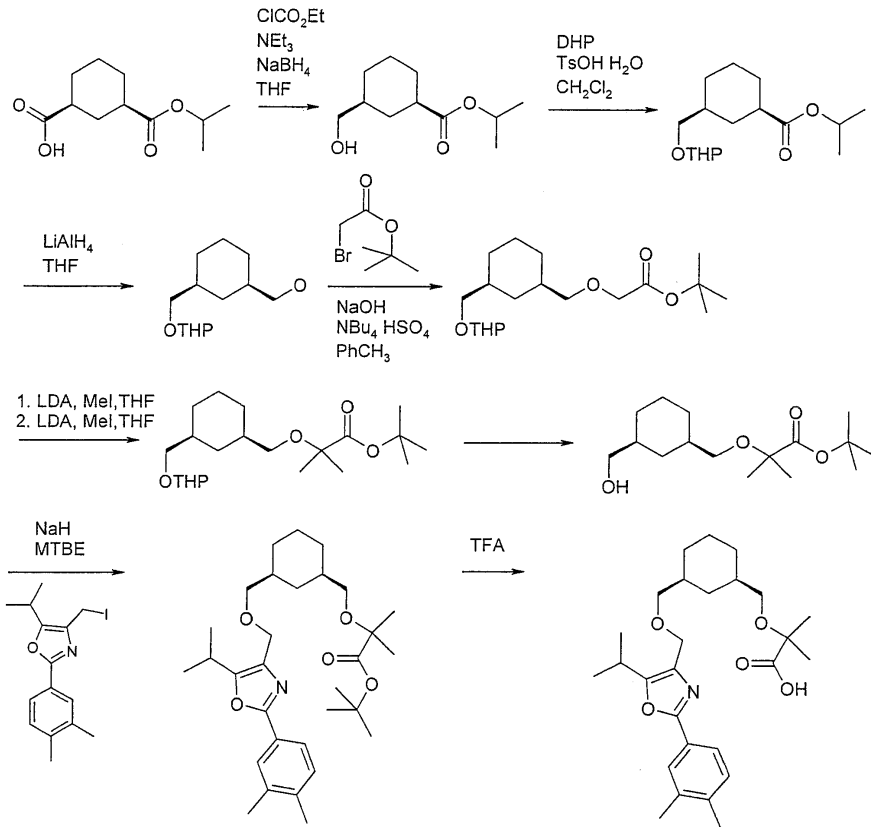


2-((1S,3R)-3-[5-이소프로필-2-(나프트-2-일)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(나프트-2-일)옥사졸로부터 실시예 1과 유사하게 수득한다.

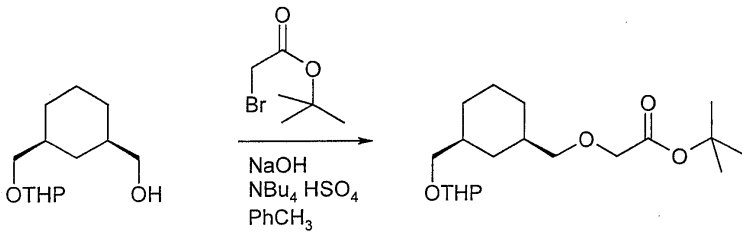
**C29H37NO5 (479.27): LCMS (ESI): 480.44 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 12

2-((1R,3S)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산



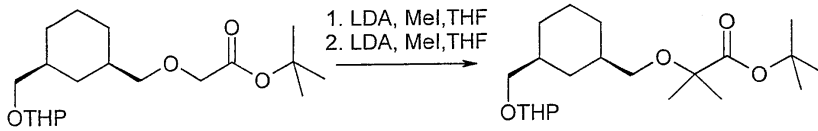
3급 부틸 [(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메톡시]아세테이트



51g의 [(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실]메탄올, 151.5g의 3급 부틸 브로모아세테이트, 23.22g의 테트라부틸암모늄 비설페이트를 380ml의 톨루엔에 용해시키고, 10℃(빙수욕)에서, 143ml의 물 중의 89.36g의 수산화나트륨 용액을 가하고, 혼합물을 10℃에서 실온에서 18시간 동안 격렬하게 교반시킨다(KPG 패들 교반기). 이어서, MTBE 및 물을 가하고, 상을 분리시킨다. 수성 상을 MTBE로 2회 추출시키고, 합한 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피한다(헵탄/에틸 아세테이트 구배). 이로 인해, 56.1g의 3급 부틸 [(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메톡시]아세테이트를 담황색 오일로서 수득한다.

1H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta$  = 4.49-4.53 (m, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.67-3.74 (m, 1H); 3.37-3.46 (m, 2H); 3.20-3.27 (m, 2H); 3.09-3.17 (m, 1H); 1.65-1.88 (m, 5H); 1.35-1.62 (m, 7H); 1.15-1.30 (m, 1H); 1.41 (s, 9H); 0.78-0.91 (m, 2H); 0.56-0.68 (m, 1H).

3급 부틸 2-메틸-2-[(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-프로피오네이트

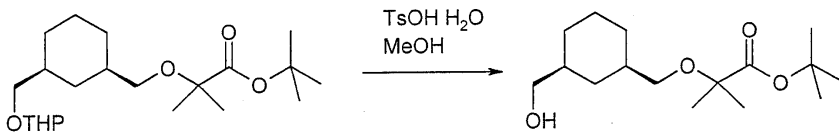


147ml의 리튬 디소프로필아미드 용액(THF 중의 2M)을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 450ml의 THF 중의 50.4g의 3급 부틸 [(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-아세테이트의 용액에 가하고, 그 동안 온도는  $-55^{\circ}\text{C}$  이상으로 승온시켜서는 안된다. 당해 용액을 이 온도에서 10분 동안 교반시킨 다음  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고, 이 온도에서 15분 동안 더 교반시키고, 용액을 다시  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 28.9ml의 메틸 요오다이드를 적가한다. 당해 용액을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온시킨 다음,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액 및 에틸 아세테이트를 가한다. 상을 분리하고, 유기 상을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액으로 세척하고, 합한 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 추출한 다음, 합한 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시킨다.

리튬디소프로필아미드(THF 중의 2M)를  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 550ml의 THF 중의 이러한 방식으로 수득된 잔사 용액에 가하고, 그 동안 온도는  $-55^{\circ}\text{C}$  이상으로 승온시켜서는 안된다. 당해 용액을 이 온도에서 10분 동안 교반시킨 다음,  $-10^{\circ}\text{C}$ 로 가온시키고, 이 온도에서 15분 동안 더 교반시키고, 당해 용액을  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 다시 냉각시키고, 34.3ml의 메틸 요오다이드를 적가한다. 당해 용액을  $-10^{\circ}\text{C}$ 로 가온시킨 다음,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액 및 에틸 아세테이트를 가한다. 상을 분리시키고, 유기 상을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액으로 세척하고, 합한 수성 상을 에틸 아세테이트로 1회 더 추출한 다음, 합한 유기 상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여(헵탄/에틸 아세테이트 구배), 31.4g의 3급 부틸 2-메틸-2-[(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로헥실메톡시]-프로피오네이트를 갈색 오일로서 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 4.49-4.53$  (m, 1H); 3.67-3.74 (m, 1H); 3.39-3.46 (m, 2H); 3.05-3.17 (m, 3H); 1.65-1.86 (m, 6H); 1.35-1.62 (m, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.15-1.30 (m, 1H); 1.26 (s, 6H); 0.77-0.91 (m, 2H); 0.55-0.67 (m, 1H).

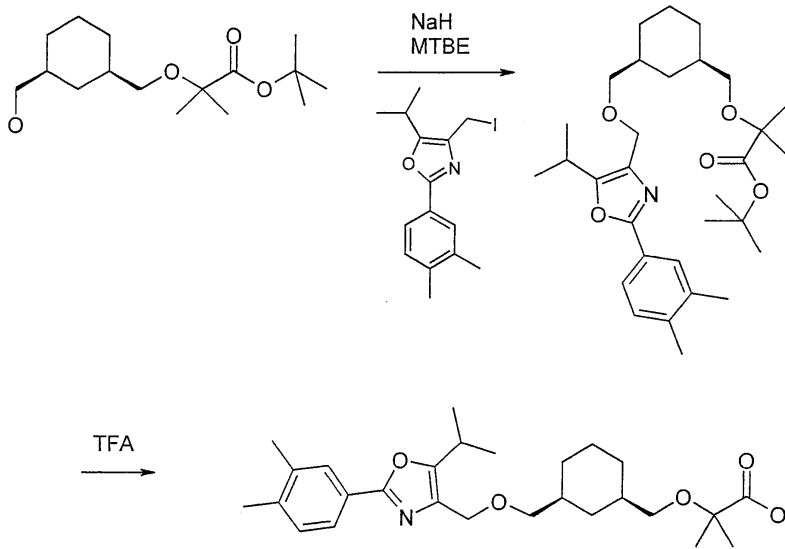
3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트



31.4g의 3급 부틸 2-메틸-2-[(1R,3S)-3-(테트라하이드로피란-2-일옥시메틸)사이클로-헥실메톡시]프로피오네이트를 115ml의 이소프로판올에 용해시키고, 1.61g의 p-톨루엔설폰산 일수화물을 가한 후, 실온에서 78동안 교반시킨다. 이어서,  $\text{NaHCO}_3$  포화 용액을 중성 반응이 pH지로 관찰될 때까지 가한다. 용매를 거의 증류시킨다. 수성 잔사를 물 및 MTBE에 용해시킨다. 수성 상을 분리시키고, MTBE로 3회 추출시킨다. 합한 유기 상을 물 및  $\text{NaCl}$  포화 용액으로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여(헵탄/에틸 아세테이트 10/1), 14.9g의 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트를 황색 오일로서 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 4.32$  (t,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H); 3.67-3.74 (m, 2H); 3.05-3.12 (m, 2H); 1.76-1.83 (m, 1H); 1.66-1.75 (m, 2H); 1.15-1.50 (m, 4H); 1.41 (s, 9H); 1.27 (s, 6H); 0.71-0.88 (m, 2H); 0.48-0.57 (m, 1H).

2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

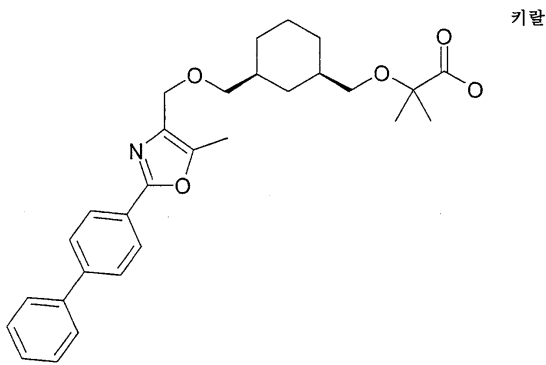


100mg의 3급 부틸 2-((1R,3S)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트를 2ml의 MTBE에 용해시키고, 21mg의 수소화나트륨(광유 중의 60%)을 가한다. 가스 방출이 감퇴된 후, 248mg의 2-(3,4-디메틸페닐)-4-요오도메틸-5-이소프로필옥사졸을 가하고, 용액을 환류하에 밤새 가열한다. 물을 가한 후, 상을 분리시키고, 유기 상을 키젤커 카트리지(Separtis) 상에서 건조시키고, 여액을 농축시킨다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA(3:1)에 용해시키고, 밤새 정치시킨다. 용액을 완전히 농축시키고, 잔사를 예비 HPLC로 정제시켜 31mg의 2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 수득한다.

C27H39NO5 (457.62): LCMS (ESI): 458.32 [MH<sup>+</sup>].

실시예 13

2-[(1R,3S)-3-(2-비페닐-4-일-5-메틸옥사졸-4-일메톡시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피온산



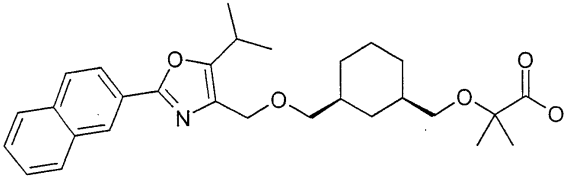
2-[(1R,3S)-3-(2-비페닐-4-일-5-메틸옥사졸-4-일메톡시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 2-비페닐-4-일-4-요오도메틸-5-메틸옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

C29H35NO5 (477.25): LCMS (ESI): 478.30 [MH<sup>+</sup>].

실시예 14

2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(나프트-2-일)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

키랄



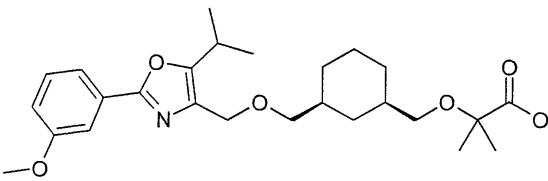
2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(나프트-2-일)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(나프트-2-일)옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C29H37NO5 (479.27): LCMS (ESI): 480.30 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 15

2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

키랄



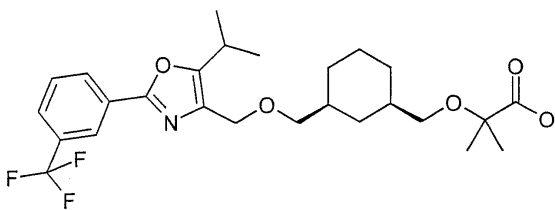
2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3-메톡시페닐)옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C25H35NO6 (445.56): LCMS (ES<sup>-</sup>): 444.14 [M-H<sup>+</sup>].**

실시예 16

2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

키랄

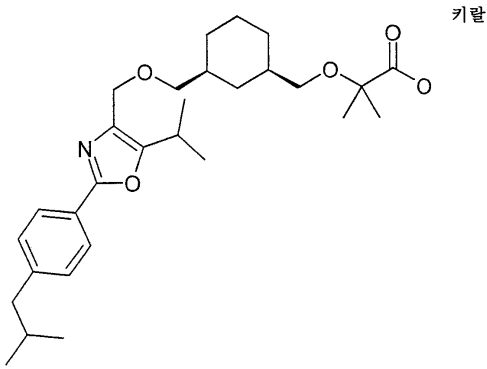


2-((1R,3S)-3-[5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-이소프로필-2-(3-트리플루오로메틸페닐)옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C26H34F3NO5 (497.24): LCMS (ESI): 498.42 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 17

2-((1R,3S)-3-[2-(4-이소부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

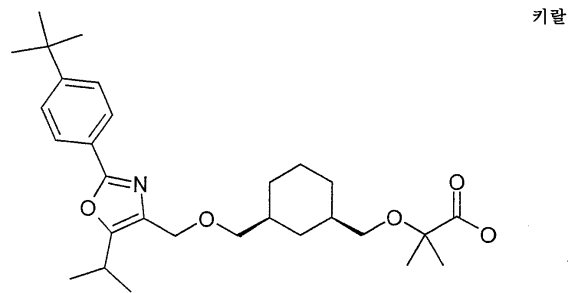


2-((1R,3S)-3-[2-(4-이소부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-2-(4-이소부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C29H43NO5 (485.67): LCMS (ESI): 486.42 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 18

2-((1R,3S)-3-[2-(4-3급 부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

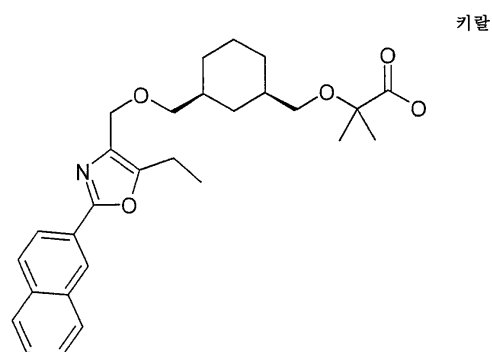


2-((1R,3S)-3-[2-(4-3급 부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-2-(4-3급 부틸페닐)-5-이소프로필옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C29H43NO5 (485.67): LCMS (ESI): 486.34 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 19

2-((1R,3S)-3-(5-에틸-2-나프탈렌-2-일-옥사졸-4-일메톡시메틸)사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산

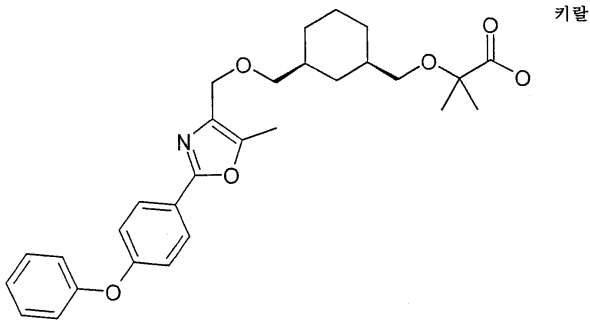


2-[(1R,3S)-3-(5-에틸-2-나프탈렌-2-일옥사졸-4-일메톡시메틸)사이클로헥실메톡시]-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 5-에틸-4-요오도메틸-2-나프탈렌-2-일-옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C28H35NO5 (465.59): LCMS (ESI): 466.31 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 20

2-메틸-2-((1R,3S)-3-[5-메틸-2-(4-페녹시페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시}프로피온산

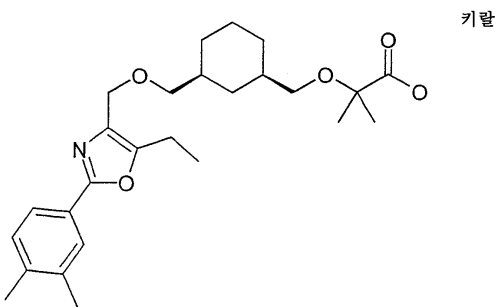


2-메틸-2-((1R,3S)-3-[5-메틸-2-(4-페녹시페닐)옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시}프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 4-요오도메틸-5-메틸-2-(4-페녹시페닐)옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C29H35NO6 (493.61): LCMS (ESI): 494.29 [MH<sup>+</sup>].**

실시예 21

2-((1R,3S)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산



2-((1R,3S)-3-[2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸옥사졸-4-일메톡시메틸]사이클로-헥실메톡시)-2-메틸프로피온산을 3급 부틸 2-((1S,3R)-3-하이드록시메틸사이클로헥실메톡시)-2-메틸프로피오네이트 및 2-(3,4-디메틸페닐)-5-에틸-4-요오도메틸옥사졸로부터 실시예 12와 유사하게 수득한다.

**C26H37NO5 (443.59): LCMS (ES-): 442.20 [M-H<sup>+</sup>].**