



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0076318
(43) 공개일자 2020년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2018-0165298
(22) 출원일자 2018년12월19일
심사청구일자 2018년12월19일

(71) 출원인
인하대학교 산학협력단
인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대 학교)
(72) 발명자
고훈영
경기도 성남시 분당구 장미로 101 현대아파트 82 4동 1101호 (야탑동, 장미마을)
문지수
경기도 부천시 소사구 경인로9번길 59-14 평화빌 라 201호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 벤조옥사제핀 유도체 화합물을 포함하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 벤조옥사제핀 유도체 화합물을 포함하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 화합물은 종래 TGR5 수용체 작용제로서 사용된 리토콜릭산보다 GLP-1 분비를 촉진하는 TGR5 수용체에 대한 활성이 우수하여 비만 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

서상이

충청북도 영동군 황간면 상마산1길 14-9

송현주

대전광역시 대덕구 신탄진로 819 (신탄진동)

이창용

인천광역시 미추홀구 용정공원로 33, 107동 701호
(용현동, SK Sky VIEW)

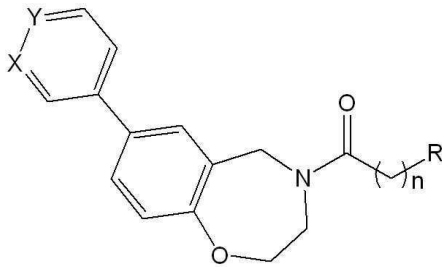
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

X 및 Y는 탄소 또는 질소이며;

R은 치환 또는 비치환된 C_4-C_6 아릴, 치환 또는 비치환된 C_4-C_{10} 헤테로아릴이고,

이때, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 나이트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 트리할로젠메틸, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

n은 0 또는 1의 정수; 이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은

(2,4-다이플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 1);

(4-클로로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 2);

(2-플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 3);

(2,6-다이플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 4);

퓨란-3-일(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 5);

(6-브로모피리딘-3-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 6);

(6-클로로피리딘-3-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 7);

(2-클로로-6-플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 8);

2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 9);

2-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 10);

2-(4-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 11);

2-(3-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 12);

- 2-(2-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 13);
- 2-(2-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 14);
- 2-(4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 15);
- 1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온(화합물 16);
- 2-(3-브로모페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 17);
- 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 18);
- 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 19);
- 2-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 20);
- 2-(4-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 21);
- 2-(3-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 22);
- 2-(피리딘-2-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 23);
- 2-(피리딘-3-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 24);
- 2-(피리딘-4-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 25);
- 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 26);
- 2-(2,6-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 27);
- 1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(3-티오펜리)에탄온(화합물 28);
- 2-(3,5-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 29);
- (8-클로로-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 30);
- 2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 31);
- 2-(4-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 32);
- 2-(3-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 33);
- 2-(2-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 34);
- 2-(2-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 35);
- 2-(4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 36);
- 1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온(화합물 37);
- 2-(3-브로모페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 38);
- 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 39);
- 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 40);

합물 40);

2-(4-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 41);

2-(3-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 42);

2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 43);

2-(2,6-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 44);

2-(3,5-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 45);

2-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 46);

2-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 47);

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 48); 및

2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 49);

으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 TGR5 수용체에 대한 활성을 증가시키는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가하여 약제학적 투여형으로 제형화되는 것을 특징으로 하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 벤조옥사제핀 유도체 화합물을 포함하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 급속한 산업화와 소득 수준의 향상, 식습관 및 식생활 등의 생활패턴이 빠르게 서구화가 진행됨에 따라 암, 당뇨병, 심혈관계 질환, 비만 등으로 대표되는 각종 성인병 환자가 급격히 증가하고 있는 추세이다.

[0003] 일반적으로, 비만(obesity)은 섭취한 에너지중 소비하고 남은 것이 중성지방으로 전환되어 주로 복부와 피하지방조직의 지방세포(adipocyte)에 축적되는 일종의 질병으로서, 성인 남성의 경우 체지방지수(BMI, body mass index) 25kg/m^2 이상, 성인 여성의 경우 30kg/m^2 이상을 말한다.

[0004] 비만은 유전적, 영양학적, 환경적, 사회적 요인 등 다양한 원인들에 의해 나타나는 복잡한 증후군으로, 그 자체가 일상생활의 지장을 초래하는 질병이기도 하지만, 질병 자체의 의미보다는 비만으로 인해 여러 가지 합병증을 유발하게 된다는 것에 더욱 문제의 심각성이 있다.

[0005] 비만으로 인하여, 혈액 내의 콜레스테롤 또는 중성지방의 양이 증가되는 고지혈증을 유발하여 고혈압, 심혈관계 질환 및 뇌졸중 등의 치명적인 질병으로 발전할 수 있고, 말초조직(Kelley, D. E. et al., Diabetes, 49(5),

677-683, 2000)과 복부지방조직에서의 중성지방 축적(Kelley, D. E. et al., Am J Physiol Endocrinol Metab., 278(5), E941-948, 2000)의 증가로 인슐린 저항성이 유발되어 제2형 당뇨병을 발생시킬 수도 있으므로, 장기적인 관리와 치료가 절대적으로 필요하다. 또한, 동양인의 경우, 서양인에 비해 체질량 지수는 적어도 복부 비만이 심하여 고혈압, 당뇨병, 고지혈증과 같은 동맥관련 질환으로 인한 합병증에 대한 감수성이 높기 때문에 비만 관리가 더욱 중요시된다.

[0006] GLP-1(glucagon like peptide-1)은 30개의 아미노산으로 이루어진 펩티드 호르몬이다. TGR5(Takeda G-protein-coupled receptor 5) 활성화에 의해 장내분비세포로부터 분비되는 GLP-1은 췌장에서 포도당 의존적 인슐린 분비 자극, 인슐린 유전자 발현 증진, 췌장 베타세포 증식(proliferation) 및 생존(survival) 증진 효과, 글루카곤 분비 저해 효과, 혈당 강하 등을 통해 당뇨병 치료 효과를 나타내는데 관여한다. 또한, 위장이 비워지는 속도를 늦추고, 식욕을 억제하며, 포만감을 증진시키고, 음식 섭취를 억제하는데 관여하여 비만 치료 효과를 나타내는 것으로도 알려져 있다(Seino, Y. et al., J Diabetes Investig., 1(1-2), 8-23, 2010)

[0007] GLP-1의 분비를 촉진하는 수용체로는 GPBAR1(G protein-coupled bile acid receptor 1 or TGR5)이 대표적이며, 이는 간, 골격근육, 장, 갈색 지방조직, 단핵구(monocytes) 등의 세포막에 존재하는 GPCR(G protein-coupled receptor)이다(Londregan, A. T. et al., Bioorg Med Chem Lett., 23(5), 1407-1411, 2013).

[0008] 담즙산 및 담즙산 유도체 등은 TGR5와 결합하여 TGR5 작용제(agonist)로 작용하는데, TGR5가 활성화되면 세포내 cAMP 농도를 증가시켜서 PKA(protein kinase A)의 활성을 증가시킨다. PKA의 활성화는 TGR5가 존재하는 조직에 특이적으로 대사 및 포도당 및 에너지 항상성 등의 조절에 중요한 역할을 한다. 즉, TGR5가 활성화되면 장내분비세포로부터 GLP-1의 분비를 증가시키고, 간세포의 세포막에 존재하는 TGR5가 활성화되면 간세포에서 eNOS(endothelial nitric oxide synthase) 및 NO(nitric oxide)의 생성을 증가시키며, 갈색 지방 조직 및 골격 근육 조직의 세포막에 존재하는 TGR5가 활성화되면 갈색 지방 조직 및 골격 근육 조직에서 D2(type 2 iodothyronine deiodinase)를 활성화시켜, 당뇨병, 비만 등을 치료할 수 있다(Katsuma, S. et al., Biochem Biophys Res Commun., 329(1), 386-390, 2005; Kietel, V. et al., Hepatology, 45(3), 695-704, 2007; Brufau, G. et al., Nutr Metab (Lond)., 7, 73, 2010).

[0009] TGR5의 작용제로는 스테로이드성 작용제와 비스테로이드성 작용제 두 종류로 나누어 볼 수 있다. 스테로이드성 작용제는 리토콜릭 아마이드가 있으며(국제공개특허 제2008-009407호), 비스테로이드성 작용제는 자연적으로 파생된 화합물들(국제공개특허 제2009-146772호)이 있으며, 특히 옥사제핀 화합물이 강력하고 수용체에 선택적으로 작용한다는 것이 알려졌다(유럽공개특허 제01591120호).

[0010] 이에, 본 발명자들은 GLP-1의 분비 촉진에 관여하는 TGR5 작용제의 활성을 연구하는 과정에서, 화학식 1로 표시되는 벤조옥사제핀 유도체 화합물이 TGR5 작용제 활성이 우수함을 확인하여 본 발명을 완성할 수 있었다. 특히, 화학식 1로 표시되는 화합물과 같이 벤조옥사제핀을 기본 구조로 선택하고 페닐카복실산 유도체 혹은 헥테로 고리 화합물과 아마이드 결합한 화합물을 사용함으로써, 기존 화합물보다 TGR5 작용제 활성이 향상됨을 확인하여 비만 치료용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0011] 한편 벤조옥사제핀 유도체 화합물을 포함하는 비만 예방 또는 치료용 조성물과 관련된 종래기술로서, 선행문헌 [Wilson, J. E. et al., Bioorg Med Chem Lett., 26(12), 2947-2951, 2016]에는 벤조옥사제핀 유도체의 항당뇨 활성이 개시되었으며, 한국등록특허 제10-1608927호에는 벤조옥사제핀 유도체의 심혈관계 질환 및 당뇨병을 포함하는 각종 질환의 치료 용도가 개시되었고, 국제공개특허 제2010-118208호에는 벤조옥사제핀 유도체의 항암용 조성물이 개시된 바 있다. 그러나, 본 발명과 같이 화학식 1로 표시되는 벤조옥사제핀 유도체 화합물이 GLP-1 분비를 촉진하는 TGR5 수용체 활성이 우수함을 확인하고, 이를 비만 치료용 조성물로서 사용가능함을 언급한 이전 보고는 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1608927호, 이온 채널 조절제로서의 융합 벤조옥사제피논, 2016년 03월 29일, 등록.

(특허문헌 0002) 유럽공개특허 제01591120호, RECEPTOR AGONISTS, 2005년 11월 02일, 공개.

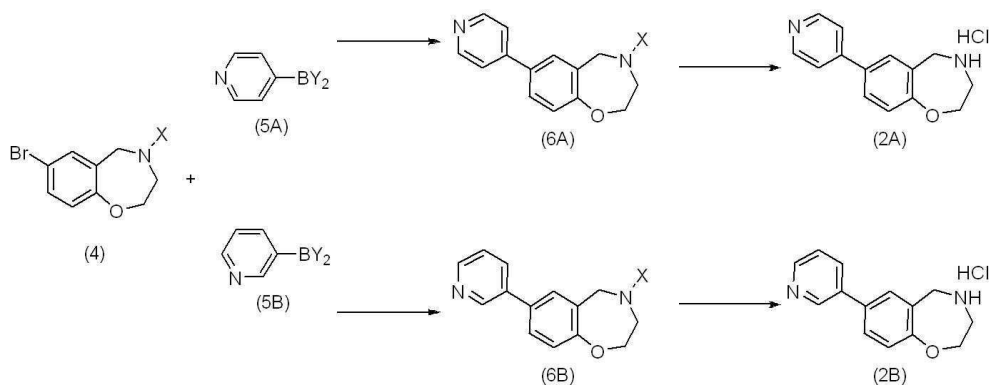
(특허문헌 0003) 국제공개특허 제2010-118208호, BENZOXAZEPIN-4- (5H) -YL DERIVATIVES AND THEIR USE TO

- [0019] X 및 Y는 탄소 또는 질소이며;
- [0020] R은 치환 또는 비치환된 C₄-C₆ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₄-C₁₀ 헤테로아릴이고,
- [0021] 이때, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, 나이트로, 시아노, 아미노, 하이드록시, 트리할로젠메틸, C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;
- [0022] n은 0 또는 1의 정수; 이다.
- [0023] 본 발명에서의 하기 용어는 달리 지시되지 않으면 하기 의미를 가진다. 정의되지 않은 임의의 용어는 당해 분야에서 이해되는 의미를 가진다.
- [0024] 본 발명에서의 "할로젠"은 플루오르(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 요오드(I)를 의미한다.
- [0025] 본 발명에서 사용한 용어 "알킬"은 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 1-메틸프로필 등이 있다.
- [0026] 본 발명에서 사용한 용어 "알콕시"는 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소가 결합된 산소기를 의미한다. 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 1-메틸프로폭시 등이 있다.
- [0027] 본 발명에서 사용한 용어 "아릴"은 공유 파이 전자계를 가지고 있는 적어도 하나의 링을 가지고 있는 방향족치환체를 의미하며, 예를 들어 페닐, 벤질, 나프틸 등이 있다.
- [0028] 상기 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S와 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 방향족 고리화합물을 말하며, 고리에 포함된 헤테로원자의 수 및 종류, 및 탄소수에 따라 피롤일, 퓨란일, 피리딘일, 피리미딘일, 피란일 등이 있다.
- [0029] 본 발명에서 상기 약학적으로 허용 가능한 염이란 바람직한 생물학적 활성을 보유한 화학식 1의 염 또는 복합체를 의미한다. 그러한 염의 예는 이에 한정되지 않지만, 무기산(inorganic acid)[예를 들어, 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 인산(phosphoric acid), 질산(nitric acid) 등]으로 형성되는 산 부가 염, 및 아세트산(acetic acid), 옥살산(oxalic acid), 타르타르산(tartari acid), 호박산(succinic acid), 말산(malic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말레산(maleic acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 벤조산(benzoic acid), 타닌산(tannic acid), 파모산(pamoic acid), 알긴산(alginic acid), 폴리글루타민산(polyglutamic acid), 나프탈렌 술폰산(naphthalene sulfonic acid), 나프탈렌 디술폰산(naphthalene disulfonic acid), 및 폴리-갈락투론산(poly-galacturonic acid)과 같은 유기산(organic acid)으로 형성된 염을 포함한다. 상기 화합물은 또한 당업자에게 알려진 약학적으로 허용 가능한 사차 염으로 투여될 수 있는데, 특히, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, -O-알킬, 톨루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트(예를 들어, 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리코레이트, 말리에이트(maleate), 말레이트(malate), 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 시나모에이트, 만델로에이트 및 디페닐아세테이트)를 포함한다. 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다.
- [0030] 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 라세미 형태 및 광학적인 활성 형태로 존재할 수 있다. 이러한 모든 화합물 및 부분입체이성질체는 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0031] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물을 보다 구체적으로 예시하면,
- [0032] (2,4-다이플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 1);
- [0033] (4-클로로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 2);
- [0034] (2-플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 3);
- [0035] (2,6-다이플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 4);
- [0036] 퓨란-3-일(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 5);
- [0037] (6-브로모피리딘-3-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 6);
- [0038] (6-클로로피리딘-3-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 7);
- [0039] (2-클로로-6-플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물

8);

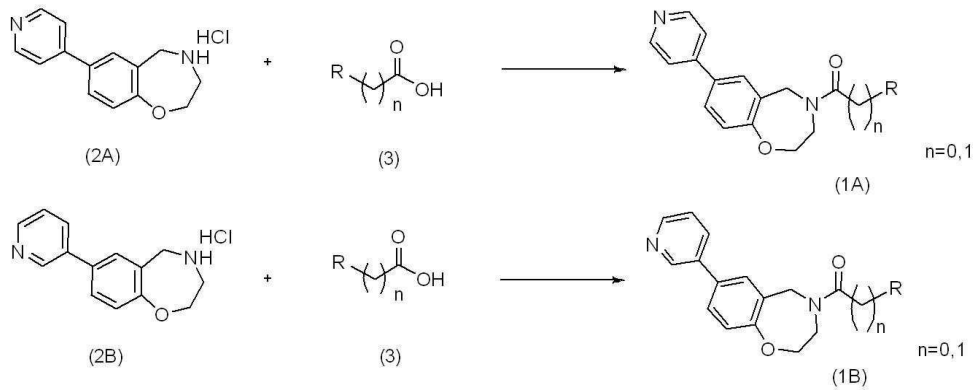
- [0040] 2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 9);
- [0041] 2-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 10);
- [0042] 2-(4-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 11);
- [0043] 2-(3-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 12);
- [0044] 2-(2-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 13);
- [0045] 2-(2-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 14);
- [0046] 2-(4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 15);
- [0047] 1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온(화합물 16);
- [0048] 2-(3-브로모페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 17);
- [0049] 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 18);
- [0050] 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 19);
- [0051] 2-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 20);
- [0052] 2-(4-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 21);
- [0053] 2-(3-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 22);
- [0054] 2-(피리딘-2-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 23);
- [0055] 2-(피리딘-3-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 24);
- [0056] 2-(피리딘-4-일)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 25);
- [0057] 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 26);
- [0058] 2-(2,6-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 27);
- [0059] 1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(3-티오펜리)에탄온(화합물 28);
- [0060] 2-(3,5-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 29);
- [0061] (8-클로로-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온(화합물 30);
- [0062] 2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 31);
- [0063] 2-(4-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 32);
- [0064] 2-(3-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 33);
- [0065] 2-(2-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 34);
- [0066] 2-(2-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 35);

- [0067] 2-(4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 36);
- [0068] 1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온(화합물 37);
- [0069] 2-(3-브로모페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 38);
- [0070] 2-(3-브로모-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 39);
- [0071] 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 40);
- [0072] 2-(4-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 41);
- [0073] 2-(3-나이트로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 42);
- [0074] 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 43);
- [0075] 2-(2,6-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 44);
- [0076] 2-(3,5-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 45);
- [0077] 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 46);
- [0078] 2-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 47);
- [0079] 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 48); 및
- [0080] 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-3-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온(화합물 49); 으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0081] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1 및 2와 같이 아민과 카르복실산의 결합반응에 의해 합성하나, 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 따라 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있는 방법이라면, 제한 없이 본 발명에 포함된다.
- [0082] [반응식 1]



[0083]

[0084] [반응식 2]



[0085]

[0086] 상기 반응식 1에서 화학식 (4)의 X는 아민의 보호기로써 F-moc, 카복시벤질 그룹, p-메톡시벤질 카보닐 그룹, tert-부톡시카보닐 그룹 등이 있으며, 화학식 (5)의 Y는 하이드록시(보로닉 산), 알콕시(보로네이트) 그룹 등이 있다.

[0087] 화학식 (2A), (2B) 물질을 합성하기 위해 탄소-탄소 결합반응에 사용하는 촉매로 팔라듐 클로라이드, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0), 팔라듐 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로세인]다이클로로팔라듐(II) 등이 있고, 염기로는 Na_2CO_3 , $Ba(OH)_2$, K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF, Cs_2CO_3 등이 있다. 반응 온도로는 50 내지 120℃에서 진행가능하나, 바람직하게는 70 내지 90℃에서 진행한다. 반응 시간으로는 1 내지 12시간으로 진행가능하나, 바람직하게는 3 내지 5시간 동안 진행한다.

[0088] 또한, 상기 반응식 2에서 R 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0089] 상기 반응식 2에 따른 아마이드 결합 반응은, 용매에 녹인 상기 화학식 (2A), (2B)로 표시되는 벤조옥사제핀 화합물과 상기 화학식 (3)으로 표시되는 아릴 카복실산 화합물(예. 페닐아세트산 유도체) 또는 헤테로아릴 카복실산 화합물을 질소 기류하에서 함께 교반한 후 염기를 천천히 가하고, 이어서 아마이드 결합 시약을 넣어 상기 화학식 (1A), (1B)로 표시되는 화합물을 얻는다.

[0090] 상기 반응식 2에 따른 아마이드결합 반응에 사용 가능한 용매로는 반응을 저해하지 않은 통상의 유기용매라면 특별히 제한되는 것은 아니나, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란, 다이클로로메탄, 클로로포름을 사용한다.

[0091] 염기로는 트리에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민 등의 알킬아민이나, Na_2CO_3 , K_2CO_3 등이 사용 될 수 있고, 염기는 반응물에 대하여 1 내지 5당량 사용하며 바람직하게는 4당량을 사용한다.

[0092] 아마이드 결합 시약으로는 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 등이 사용 될 수 있고, 아마이드 결합 시약의 사용량은 1 내지 5당량이며, 바람직하게는 1.5당량을 사용한다.

[0093] 반응 온도로는 0 내지 50℃에서 진행가능하며, 반응 시간으로는 1 내지 12시간으로 진행가능하나, 바람직하게는 3 내지 5시간 동안 진행한다.

[0094] 반응이 완결된 후, 판크로마토그래피 등의 통상의 분리방법을 사용하여 순수한 상기 화학식 (1A), (1B)로 표시되는 화합물을 얻는다.

[0095] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 TGR5 수용체에 대한 활성을 증가시키는 것을 특징으로 한다.

[0096] 본 발명에 따른 약학 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화 될 수 있다. "약학적으로 허용 가능"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 또한, 상기 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0097] 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로즈, 수크로스, 소르비톨,

만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아라비아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광물유를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 안정화제, 결합제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제에는 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 미결정셀룰로오스, 수크로스 또는 락토오스, 저치환히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아르산마그네슘, 탈크 같은 활택제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 유동파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용액, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수용액, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질과 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

[0098] 상기 약학 조성물은 상기 화학식 1의 화합물 및 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 화합물은 전체 조성물 총 중량에 대하여 바람직하게는 0.001중량% 내지 50중량%, 더 바람직하게는 0.001중량% 내지 40중량%, 가장 바람직하게는 0.001중량% 내지 30중량%로 하여 첨가될 수 있다.

[0099] 본 발명에 개시된 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여시간, 투여경로, 약물의 흡수, 분포 및 배설률, 사용되는 다른 약물의 종류 및 처방자의 판단 등에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0100] 본 발명은 벤조옥사제핀 유도체 화합물을 포함하는 비만 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 화합물은 종래 TGR5 수용체 작용제로서 사용된 리토콜릭산보다 GLP-1 분비를 촉진하는 TGR5 수용체에 대한 활성이 우수하여 비만 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

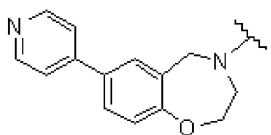
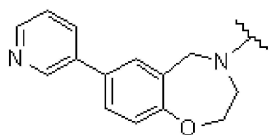
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

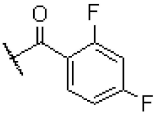
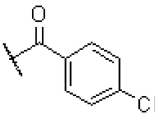
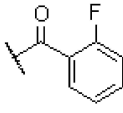
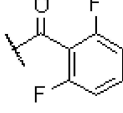
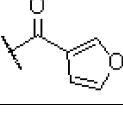
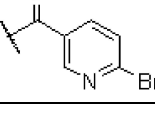
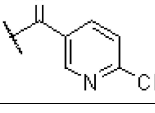
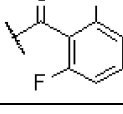
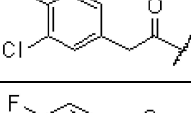
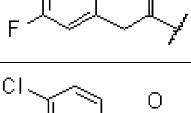
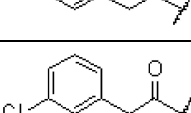
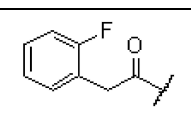
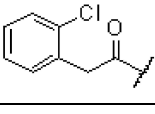
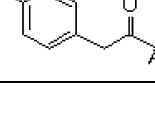
[0101] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

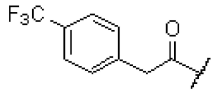
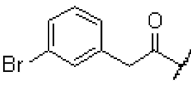
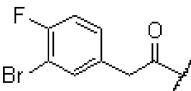
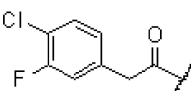
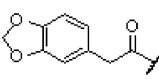
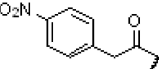
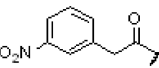
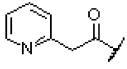
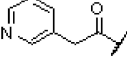
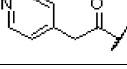
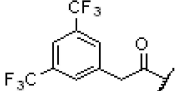
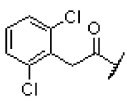
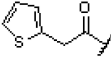
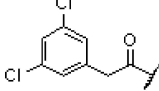
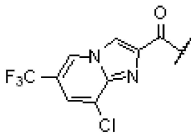
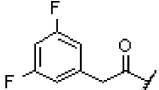
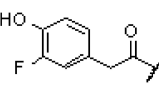
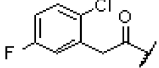
[0102] <실시예 1. 벤조옥사제핀 유도체 화합물의 제조>

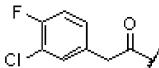
[0103] 본 발명의 벤조옥사제핀 유도체 화합물 1 내지 49의 구조는 하기 표 1과 같으며, 제조 과정 및 화합물의 물리화학적 데이터는 다음과 같다.

표 1

벤조옥사제핀 골격		
페닐아세트산 유도체		

	화합물 1	
	화합물 2	
	화합물 3	
	화합물 4	
	화합물 5	
	화합물 6	
	화합물 7	
	화합물 8	
	화합물 9	화합물 31
	화합물 10	
	화합물 11	화합물 32
	화합물 12	화합물 33
	화합물 13	화합물 34
	화합물 14	화합물 35
	화합물 15	화합물 36

	화합물 16	화합물 37
	화합물 17	화합물 38
	화합물 18	화합물 39
	화합물 19	화합물 40
	화합물 20	
	화합물 21	화합물 41
	화합물 22	화합물 42
	화합물 23	
	화합물 24	
	화합물 25	
	화합물 26	화합물 43
	화합물 27	화합물 44
	화합물 28	
	화합물 29	화합물 45
	화합물 30	
		화합물 46
		화합물 47
		화합물 48

		화합물 49
---	--	--------

- [0105] **화합물 1. (2,4-다이플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**
- [0106] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(30mg, 0.13mmol, 1당량)에 다이클로로메테인 1.5ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(113.2μl, 0.65mmol, 5당량), 2,4-다이플루오로벤조일 클로라이드(17.20μl, 0.14mmol, 1.1당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 1(33.4mg, 수율 70.12%)을 얻었다.
- [0107] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.76-3.78(t, 1H), 4.12-4.27(m, 3H), 4.48(s, 1H), 4.90(s, 1H), 6.78-6.97(m, 1H), 6.92-6.97(m, 1H), 7.14-7.23(1H), 7.30-7.32(d, J=6.25Hz, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.50-7.55(m, 2H), 7.73-7.74(d, J=2.34Hz, 1H), 8.64-8.66(m, 2H);
- [0108] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.3, found 366.12.
- [0109] **화합물 2. (4-클로로페닐)(7-피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**
- [0110] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.22mmol, 1당량)에 다이클로로메테인 1.5ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(192.47μl, 1.11mmol, 5당량), 4-클로로벤조일 클로라이드(30.89μl, 0.24mmol, 1.1당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 2(59.6mg, 수율 73.92%)를 얻었다.
- [0111] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.85(s, 1H), 4.10-4.15(m, 3H), 4.30(s, 1H), 4.53(s, 1H), 4.87(s, 1H), 6.90(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 7.52-7.55(dd, J=8.20, 2.34Hz, 2H), 8.66(s, 1H);
- [0112] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2, found 364.10.
- [0113] **화합물 3. (2-플루오로페닐)(7-피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**
- [0114] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.22mmol, 1당량)에 다이클로로메테인 1.5ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(192.47μl, 1.11mmol, 5당량), 2-플루오로벤조일 클로라이드(29.01μl, 0.24mmol, 1.1당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 3(49.4mg, 수율 64.16%)을 얻었다.
- [0115] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.76-3.78(t, 1H), 4.10-4.27(m, 3H), 4.48(s, 1H), 4.92(s, 1H), 6.71-6.72(d, 1H), 7.07-7.12(t, 1H), 7.14-7.22(m, 2H), 7.29-7.31(m, 1H), 7.34-7.44(m, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 8.56-8.69(dd, J=14.74, 5.77Hz, 2H);
- [0116] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.3, found 348.13.
- [0117] **화합물 4. (2,6-다이플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**
- [0118] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.22mmol, 1당량)에 다이클로로메테인 1.5ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(192.47μl, 1.11mmol, 5당량), 2,6-다이플루오로벤조일 클로라이드(17.61μl, 0.24mmol, 1.1당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 4(80.3mg, 수율 99.18%)를 얻었다.
- [0119] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.75-3.77(t, 1H), 4.12-4.14(t, 1H), 4.22-4.26(m, 2H), 4.47(s, 1H), 4.92(s,

1H), 6.92-7.00(ddd, J=14.36, 7.62, 7.32Hz, 2H), 7.15-7.19(dd, J=8.40, 6.45Hz, 1H), 7.30-7.31(d, J=5.86Hz, 1H), 7.34-7.38(m, 1H), 7.44-7.50(m, 1H), 7.52-7.55(m, 2H), 8.65-8.66(m, 2H);

[0120] ESI-MS m/z calcd for $C_{21}H_{16}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 367.2, found 366.12.

[0121] **화합물 5. 퓨란-3-일(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**

[0122] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 퓨란-3-카복실산(31.94mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 판 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 5(55mg, 수율 90%)를 얻었다.

[0123] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.10(br.s., 2H), 4.22(br.s., 2H), 4.80(br.s., 2H), 6.55(s, 1H), 7.14-7.16(d, J=8.20Hz, 1H), 4.47-4.53(m, 5H), 7.67(s, 1H), 8.64-8.65(d, J=5.86Hz, 2H);

[0124] ESI-MS m/z calcd for $C_{19}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 320.1, found 321.12.

[0125] **화합물 6. (6-브로모피리딘-3-일)(7-(피리딘-4-일)2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**

[0126] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 6-브로모닉오티닉산(57.57mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 판 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 6(64.8mg, 수율 83%)을 얻었다.

[0127] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.87(br.s., 1H), 4.08-4.15(m, 2H), 4.30(br.s., 1H), 4.53(br.s., 1H), 4.87(br.s., 1H), 8.92(br.s., 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.52-7.54(m, 2H), 7.68-7.71(m, 1H), 8.40-8.41(d, J=4.30Hz, 1H), 8.63-8.65(d, J=5.86Hz, 2H);

[0128] ESI-MS m/z calcd for $C_{20}H_{16}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 411.1, found 409.04.

[0129] **화합물 7. (6-클로로피리딘-3-일)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**

[0130] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 6-클로로닉오티닉산(44.90mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 판 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 7(62.5mg, 수율 89.9%)을 얻었다.

[0131] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.87(br.s., 1H), 4.09-4.16(m, 2H), 4.31(br.s., 1H), 4.53(br.s., 1H), 4.88(br.s., 1H), 6.92(br.s., 1H), 7.15-7.21(m, 1H), 7.41-7.49(m, 1H), 7.53-7.57(m, 4H), 8.30-8.40(m, 1H), 8.65-8.66(d, J=5.86Hz, 2H);

[0132] ESI-MS m/z calcd for $C_{20}H_{16}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 367.1, found 365.09.

[0133] **화합물 8. (2-클로로-6-플루오로페닐)(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)메탄온**

[0134] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-클로로-6-플루오로벤조익 산(49.75mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다.

반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 8(65.4mg, 수율 90%)을 얻었다.

[0135] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.69-3.71(t, 1H), 4.23-4.26(m, 2H), 4.43(s, 1H), 4.89-4.99(m, 1H), 5.30(s, 1H), 7.02-7.09(m, 1H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.49-7.56(m, 2H), 8.61-8.66(dd, $J=14.45$, 6.25Hz, 2H).

[0136] **화합물 9. 2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**

[0137] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(3,4-다이클로로페닐)아세트산(58.44mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 9(70.5mg, 수율 89.7%)을 얻었다.

[0138] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.66(s, 1H), 3.79(s, 1H), 3.88-3.90(t, $J=4.69$ Hz, 1H), 4.05-4.10(m, 2H), 4.18-4.21(m, 1H), 4.64(s, 1H), 4.75(s, 1H), 7.00-7.04(dt, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.10-7.18(m, 1H), 7.24-7.26(dd, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.35-7.37(d, $J=0.73$ Hz, 1H), 7.41-7.43(dd, $J=4.76$, 1.28Hz, 1H), 7.49-53(m, 2H), 8.62-8.68(m, 2H);

[0139] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1, found 412.07.

[0140] **화합물 10. 2-(3,4-다이플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**

[0141] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(3,4-다이플루오로페닐)아세트산(49.06mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 10(68.7mg, 수율 95%)을 얻었다.

[0142] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.65(s, 1H), 3.76(s, 1H), 3.87-3.88(d, $J=4.69$ Hz, 1H), 4.02-4.09(m, 2H), 4.17-4.20(d, $J=4.69$ Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 4.73(s, 1H), 6.87-6.89(m, 1H), 6.98-7.11(m, 2H), 7.15-7.18(d, 1H), 7.43-7.45(d, 1H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.62-7.63(d, 1H), 8.61-8.67(m, 2H);

[0143] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1, found 387.6

[0144] **화합물 11. 2-(4-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**

[0145] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(4-클로로페닐)아세트산(48.62mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 11(65.7mg, 수율 91.2%)을 얻었다.

[0146] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.69(s, 1H), 3.81(s, 1H), 3.88(m, 1H), 4.02-4.04(dd, $J=5.22$, 3.75Hz, 1H), 4.06-4.08(d, $J=4.76$ Hz, 1H), 4.19-4.21(t, $J=2.29$ Hz, 1H), 4.62(s, 1H), 4.75(s, 1H), 7.05-7.07(m, 1H), 7.09-7.11(d, $J=8.24$ Hz, 1H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.18-7.19(m, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.41-7.42(dd, $J=4.58$, 1.65Hz, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.65(d, $J=2.20$ Hz, 1H), 8.63-8.68(m, 2H);

[0147] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.2, found 364.10.

- [0148] **화합물 12. 2-(3-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**
- [0149] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(3-클로로페닐)아세트산(48.62mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 12(65.9mg, 수율 91.5%)를 얻었다.
- [0150] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.68(s, 1H), 3.80(s, 1H), 3.85-3.87(t, 1H), 4.01-4.03(m, 1H), 4.04-4.06(m, 1H), 4.17-4.19(t, 1H), 4.61(s, 1H), 4.72(s, 1H), 7.03-7.08(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.13-7.16(m, 2H), 7.20-7.21(m, 1H), 7.42-7.44(d, $J=6.25\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.51(m, 2H), 8.61-8.66(dd, 2H);
- [0151] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.3, found 378.11.
- [0152] **화합물 13. 2-(2-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**
- [0153] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(2-플루오로페닐)아세트산(43.93mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 13(52.7mg, 수율 76.5%)을 얻었다.
- [0154] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.72(s, 1H), 3.84(s, 1H), 4.05-4.08(q, $J=4.27\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.20(m, 1H), 4.63(s, 1H), 4.74(s, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 7.08-7.11(m, 1H), 7.16-7.18(m, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.64-7.65(d, $J=2.38\text{Hz}$, 1H), 8.62-8.68(m, 2H);
- [0155] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1, found 362.14.
- [0156] **화합물 14. 2-(2-클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**
- [0157] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(2-클로로페닐)아세트산(48.62mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 14(60.4mg, 수율 83.9%)를 얻었다.
- [0158] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.82(s, 1H), 3.91-3.95(m, 2H), 4.07-4.09(t, 2H), 4.81-4.20(m, 1H), 4.61(s, 1H), 4.76(s, 1H), 7.09-7.11(d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.24(m, 4H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.42(d, $J=2.34\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.46(d, $J=6.25\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.64(d, $J=2.34\text{Hz}$, 1H), 8.61-8.66(m, 2H);
- [0159] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.3, found 378.11.
- [0160] **화합물 15. 2-(4-플루오로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**
- [0161] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(4-플루오로페닐)아세트산(43.93mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 15(65.7mg, 수율 95.4%)를 얻었다.

- [0162] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.69(s, 1H), 3.80(s, 1H), 3.87-3.89(t, 1H), 3.98-4.00(t, 1H), 4.05-4.07(t, 1H), 4.18-4.21(t, 1H), 4.63(s, 1H), 4.74(s, 1H), 6.93-7.00(m, 2H), 7.12-7.18(m, 3H), 7.42-7.44(d, $J=6.23\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.65-7.66(d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H), 8.63-8.68(dd, 2H);
- [0163] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.4, found 362.14.
- [0164] **화합물 16.**
1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온
- [0165] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산(58.18mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드록실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 16(68.1mg, 수율 86.9%)을 얻었다.
- [0166] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.77(s, 1H), 3.88-3.91(m, 2H), 4.05-4.09(m, 2H), 4.19-4.22(m, 1H), 4.64(s, 1H), 4.75(s, 1H), 7.10-7.19(m, 1H), 7.30-7.34(t, 2H), 7.42-7.43(d, 1H), 7.48-7.55(m, 4H), 7.57-7.65(d, 1H), 8.63-8.68(m, 2H).
- [0167] **화합물 26. 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**
- [0168] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)아세트산(77.56mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드록실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 26(80.1mg, 수율 87.7%)을 얻었다.
- [0169] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.82(s, 1H), 3.94-3.96(m, 2H), 4.07-4.09(m, 1H), 4.15-4.17(m, 1H), 4.19-4.21(m, 1H), 4.70(s, 1H), 4.76(s, 1H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.28-7.29(m, 1H), 7.40-7.42(d, 1H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.61-7.66(t, 2H), 7.76(s, 1H), 8.60-8.65(dd, 2H);
- [0170] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.2, found 412.14.
- [0171] **화합물 27. 2-(2,6-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온**
- [0172] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-(2,6-다이클로로페닐)아세트산(58.44mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드록실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 27(68.3mg, 수율 86.9%)을 얻었다.
- [0173] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.00(s, 1H), 4.05-4.07(m, 2H), 4.15-4.18(m, 2H), 4.27-4.30(m, 1H), 4.75-4.76(m, 2H), 7.08-7.14(m, 1H), 7.19-7.22(m, 1H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.31-7.33(d, 1H), 7.47-7.50(m, 2H), 7.54-7.58(m, 1H), 8.59-8.65(m, 2H);
- [0174] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.3, found 412.07.

[0175] **화합물 28. 1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)-2-(3-티오펜리)에탄온)**

[0176] 7-(피리딘-4-일)-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀(50mg, 0.19mmol, 1당량)에 테트라하이드로퓨란(THF) 2ml로 녹인 후 N,N-다이아이스프로필에틸아민(0.13ml, 0.76mmol, 4당량) 첨가 후 2-티오펜-2-아세트산(40.52mg, 0.28mmol, 1.5당량)와 커플링 시약 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다미드(54.63mg, 0.28mmol, 1.5당량), 하이드로옥실벤조트리아졸(37.65mg, 0.28mmol, 1.5당량)순으로 첨가 후 3시간 반응하였다. 반응 종결하고, 에틸아세테이트로 추출하여, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조한 다음, 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 사용해 정제를 통해서 화합물 28(60.8mg, 수율 91.32%)을 얻었다.

[0177] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.72(s, 1H), 3.82(s, 1H), 3.85-3.87(m, 1H), 3.93-3.95(m, 1H), 4.04-4.06(m, 1H), 4.17-4.19(m, 1H), 4.62(s, 1H), 4.72(s, 1H), 6.91-6.99(m, 1H), 7.04(s, 1H), 7.07-7.16(m, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.43-7.45(d, J=6.25Hz, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.65-7.66(d, J=2.34, 1H), 8.62-8.66(dd, J=12.11, 5.86Hz, 2H).

[0178] ESI-MS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 350.1, found 351.11.

[0179] **<실험예 1. TGR5 수용체 활성 확인>**

[0180] GLP-1의 분비를 촉진하는 수용체인 TGR5 수용체 결합능력 및 수용체 활성을 확인하기 위해 안정성리포트 스크리닝 셀라인(CHO/CREB-luc/TGR5)을 사용하여 측정하였다. 세포는 10%, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 히그로마이신(hygromycin) 및 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418로 보충된 HAM F12 배지에 5% CO_2 인큐베이터에서 37 $^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.

[0181] TGR5 수용체 작용제 스크리닝 실험을 위해, 세포는 12,000 세포의 밀도로 384-백색 플레이트에 배양하고 밤새 안정화 시켰다. 이어서 세포를 5시간 동안 표시된 농도에서 시험 화합물을 함유하는 F-12로 매체를 변경하여 자극하였다. 분석에 앞서, 1X 용해 완충액은 5X 용해 완충액으로부터 제조하고 실온으로 평형화하였다. D-PBS 세척 후에, 1X의 용해 완충액은 적당히 흔들어 주며 5분 동안 처리하였다. 이어서 발광효소 물질 20 μl 를 각 웰에 첨가하고, 발광은 Fusion alpha(PerkinElmer)을 사용하여 측정하였다. 활성(%) 값을 리토콜릭산(CAS no. 434-13-9) 10 μM 의 비교 시료 발광 비율로부터 계산하였다. 상기 과정으로부터 측정된 본 발명 화합물의 TGR5 수용체 활성 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0182]

화합물 번호	Efficacy (%-control @10 μM)	EC ₅₀ (μM)
화합물 1	9.7	-
화합물 2	7.0	-
화합물 3	4.5	-
화합물 4	29.8	-
화합물 5	8.1	-
화합물 6	4.0	-
화합물 7	8.2	-
화합물 8	3.2	-
화합물 9	231.6	0.62
화합물 10	86.3	2.22
화합물 11	109.8	2.41
화합물 12	198.2	0.38
화합물 13	179.4	1.22
화합물 14	185.8	0.85
화합물 15	76.5	2.63
화합물 16	164.8	1.56
화합물 26	95.0	3.55
화합물 27	14.1	-
화합물 28	5.0	-
대조군 (리토콜릭산)	-	11.09

[0183] 상기 표 2를 살펴보면, 본 발명 화합물은 종래 TGR5 수용체 작용제로서 사용된 리토콜릭산보다 TGR5 수용체 활성이 향상됨을 확인할 수 있었고, 특히 화합물 9, 11, 12, 13, 14 및 16의 경우 TGR5 수용체 활성이 현저하게 높아, 비만 치료용 조성물로서 유용하게 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

[0184] <제제예 1. 정제의 제조>

[0185] 본 발명 화합물 9(2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온) 20g을 각각 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0186] <제제예 2. 캡슐제의 제조>

[0187] 본 발명 화합물 9(2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온) 100mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0188] <제제예 3. 주사제의 제조>

[0189] 본 발명 화합물 9(2-(3,4-다이클로로페닐)-1-(7-(피리딘-4-일)-2,3-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)에탄온) 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.