

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07C 235/20  
A61K 31/16

(11) 공개번호 10-2005-0089065  
(43) 공개일자 2005년09월07일

(21) 출원번호 10-2005-7011714

(22) 출원일자 2005년06월21일

번역문 제출일자 2005년06월21일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/005602

(87) 국제공개번호 WO 2004/056748

국제출원일자 2003년12월19일

국제공개일자 2004년07월08일

(30) 우선권주장 0229931.1 2002년12월21일 영국(GB)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 린드스테트 알스터마크 에바-로테  
스웨덴 에스-431 83 몬달 아스트라제네카 알 앤 디 몬달  
올손 안나 크리스티나  
스웨덴 에스-431 83 몬달 아스트라제네카 알 앤 디 몬달  
리 란나  
스웨덴 에스-431 83 몬달 아스트라제네카 알 앤 디 몬달  
아우렐 칼-요한  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알 앤 디 쇠더탈제  
미니디스 안나  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알 앤 디 쇠더탈제  
요우세피-살라크테 에스마일  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알 앤 디 쇠더탈제  
달스트롬 미카엘 울프 요한  
스웨덴 에스-431 83 몬달 아스트라제네카 알 앤 디 몬달

(74) 대리인 강승옥  
김성기

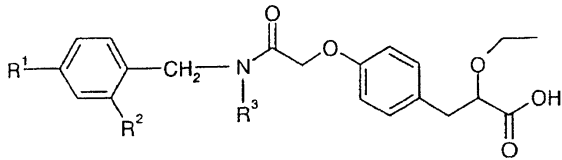
심사청구 : 없음

(54) 치료제

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 S 거울상 이성체, 이러한 화합물의 제조 방법, 인슐린 내성과의 관련 유무와 상관 없는 지질 이상(이상지혈증)을 비롯한 임상적 병태의 치료에서의 이의 용도, 이의 치료적 사용 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물을 제공한다:

화학식 I



상기 화학식에서, R<sup>1</sup>은 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고, R<sup>2</sup>는 H 또는 플루오로이며, R<sup>3</sup>는 C<sub>2-4</sub> 알킬기이다.

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 특정의 신규한 (2S)-3-(4-{2-[아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산 유도체, 이러한 화합물의 제조 방법, 인슐린 내성과의 관련 유무와 상관 없는 지질 이상(이상지혈증) 및 기타 대사 증후군의 발현을 비롯한 임상적 병태에서의 상기 화합물의 용도, 이들을 치료적으로 사용하는 방법 및 이들을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

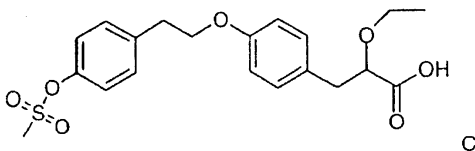
**배경기술**

2형 당뇨병을 포함하는 대사 증후군은 고지혈증, 2형 단백질, 동맥성 고혈압, 중심(내장)비만, 일반적으로 VLDL(매우 저밀도의 지단백질) 증가, 작은 밀집형 LDL 입자 및 HDL(고밀도 지단백) 농도 감소를 특징으로 하는 지단백 레벨 교란으로서 관찰되는 이상지혈증 및 섬유소 분해 감소를 동반하는 인슐린 내성을 비롯한 다수의 증상을 의미한다.

최근의 역학 연구는 인슐린 내성을 갖는 사람은 심혈관 이환 및 사망의 위험이 매우 증가되고, 특히 심근 경색 및 졸중에 걸린다고 보고하였다. 2형 당뇨병에서, 아테롬성 경화증 관련 병태가 전체 사망율의 80%까지 초래한다.

임상 의학에서는 대사 증후군 환자에서 인슐린 감작성을 증가시켜 아테롬성 경화증의 진행 가속을 야기하는 것으로 사료되는 이상지혈증을 치료할 필요가 있음을 인식하고 있다. 그러나, 현재 이것은 잘 정비된 약물요법적 인디케이터를 갖는 보편적으로 허용된 진단이 아니다.

하기 화학식 C의 화합물의 S-거울상 이성체

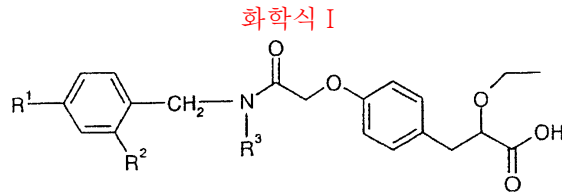


2-에톡시-3-[4-(2-{4-메탄설폰닐옥시페닐}에톡시)페닐]프로판산은 PCT 공개공보 제W0 99/62872호에 개시되어 있다. 이 화합물은 퍼옥시좀 증식제-활성 수용체(PPAR, PPAR에 대하여는 T. M. Willson 등의 *J Med Chem* 2000, 43권, 527)의 조절제로서 보고되었으며, 조합된 PPARα/PPARγ 아고니스트 활성을 가진다(*Structure*, 2001, 9권, 699, P. Cronet 등). 이 화합물은 인슐린 내성과 관련된 병태의 치료에 효과적이다.

놀랍게도, 선택적 PPARα 조절제인 일련의 화합물이 발견되었다.

**발명의 상세한 설명**

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 S 거울상 이성체, 이의 약학적 허용염, 용매화물 및 프로드럭을 제공한다:



상기 화학식에서, R<sup>1</sup>은 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고, R<sup>2</sup>는 H 또는 플루오로이며, R<sup>3</sup>는 C<sub>2-4</sub> 알킬기이다.

본 명세서에서 사용될 때, "프로드럭"은 포유 동물, 특히 인간에서 카르복실산 기 또는 이의 염 또는 컨주게이트로 전환되는 카르복실산 기의 유도체를 포함한다. 이론에 구속되는 바는 아니나, 프로드럭과 관련된 대부분의 활성은 프로드럭이 전환되는 화학식 I의 화합물의 활성에 기인한다고 사료되어진다. 프로드럭은 당업자의 능력내에서 일상적인 방법으로 제조할 수 있다. 카르복시의 다양한 프로드럭은 업계에 공지되어 있다. 이러한 프로드럭의 예에 대하여는 하기를 참조하기 바란다:

- a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard 편집, (Elsevier, 1985) 및 *Methods in Enzymology*. 42: 309-396, K. Widder 등 편집. (Academic Press, 1985);
- b) *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen, 및 H. Bundgaard 편집, 5장 "Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard, 113-191페이지 (1991);
- c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, 등, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); 및
- e) N. Kakeya, 등, *Chem Pharm Bull*, 32:692 (1984).

상기 문헌 a~e는 본원에 참고 문헌으로 포함되어 있다.

생체 분해 가능한 에스테르는 모 분자의 프로드럭의 한 유형이다. 카르복시 기를 포함하는 생체 가수분해 가능한 (또는 분해 가능한) 화학식 I의 화합물의 에스테르는 예컨대 인간 또는 동물에서 가수분해되어 모 산을 생성시키는 약학적 허용 에스테르이다. 카르복시에 대한 적당한 약학적 허용 에스테르는 C<sub>1-6</sub>알콕시메틸 에스테르, 예컨대, 메톡시메틸; C<sub>1-6</sub>알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대, 피발로일옥시메틸; 프탈리드 에스테르; C<sub>3-8</sub>시클로알콕시카르보닐옥시C<sub>1-6</sub>알킬 에스테르, 예컨대, 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르, 예컨대, 5-메틸-1,3-디옥소렌-2-오닐메틸; 및 C<sub>1-6</sub>알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르, 예컨대, 1-메톡시카르보닐옥시에틸을 포함하며, 본 발명 화합물에서 임의의 카르복시 기에 형성될 수 있다.

본 발명의 구체적인 화합물은

(2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산;

(2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판산; 및

(2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판산;

및 이의 약학적 허용염과 용매화물이다.

상기 각 화합물은 개별적으로 또는 예컨대 상기 화합물 중 2, 3, 4개 또는 모두에 대한 임의의 조합으로 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 상기 5 개의 화합물이 단서를 통하여 상기 개시된 바와 같은 화학식 I의 화합물에서 차례로 제외되는 5 개의 구체예를 포함한다. 본 발명은 또한 단서를 통하여 상기 5 화합물의 임의의 조합이 상기 개시한 바와 같은 화학식 I의 화합물로부터 제외되는 구체예를 포함한다.

본 명세서에서 "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염, 염기성 아미노산으로 얻은 염 및 유기 아민으로 얻은 염, 특히 t-부틸아민염으로 얻은 염과 같은 염기성 염을 정의하는 것으로 의도되지만 여기에 한정되지 않는다.

본 발명의 또다른 양상은 다음 중 하나 이상을 제공한다:

(2S)-3-[4-{2-(부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노)-2-옥소에톡시}페닐]-2-에톡시 프로판산 t-부틸암모늄 염;

(2S)-3-(4-{2-[4-클로로벤질](에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산 t-부틸암모늄 염;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산 t-부틸암모늄 염;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판산 t-부틸암모늄 염; 및

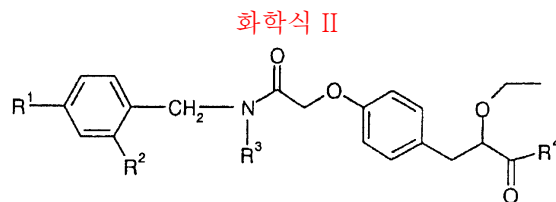
(2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판산 t-부틸암모늄 염.

이들 염은 예컨대 에테르(예, 디소프로필 에테르 또는 t-부틸메틸 에테르) 또는 에스테르(예, t-부틸 아세테이트) 또는 이들의 혼합물과 같은 용매에서 t-부틸아민(예컨대, 산에 대하여 대략 몰 당량)과 산을 반응시키고 예컨대 여과에 의하여 당업자에 공지된 방법으로 염을 분리하여 제조할 수 있다. 또한 본 발명의 특정 화합물은 용매화된(예컨대 수화된) 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명은 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 본 발명의 특정 화합물은 호변 이성체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 호변 이성체를 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

**제조 방법**

본 발명 화합물은 하기 개요한 바와 같이 제조할 수 있다. 그러나, 본 발명은 이들 방법에 한정되지 않는다. 화합물은 또한 선행 기술에서 구조적으로 관련된 화합물에 대하여 기술된 바와 같이 제조할 수도 있다. 반응은 실험 부분에 개시한 바와 같이 또는 표준 절차에 따라 실시할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물의 S-거울상 이성체를 탈보호제와 반응시켜 제조할 수 있다:

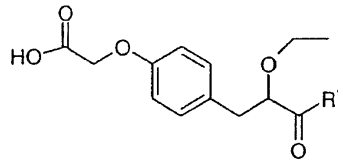


상기 화학식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기 정의된 바와 같고, R<sup>4</sup>는 Greene 및 Wuts의 표준 텍스트 "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3판(1999)에 개시된 바와 같은 카르복실릭 히드록시 기에 대한 보호기이다.

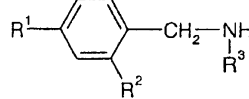
보호기는 또한 왕 수지 또는 2-클로로트리틸 클로라이드 수지와 같은 수지일 수 있다. 보호기는 당업자에 널리 공지된 기술에 따라 제거할 수 있다. 이러한 하나의 보호기는 COR<sup>4</sup>가 에스테르를 나타내도록 R<sup>4</sup>가 예컨대 메톡시 또는 에톡시 또는 아릴알콕시기(예, 벤질옥시)와 같은 C<sub>1-6</sub> 알콕시기를 나타내는 것이다. 이러한 에스테르는 0~100℃의 온도 범위에서 가수분해제(예, THF 및 물의 혼합물 중의 수산화리튬)와 반응하여 화학식 I의 화합물을 생성시킬 수 있다.

화학식 II의 화합물은 예컨대 디클로로메탄과 같은 불활성 용매내 -25~150℃의 온도에서 예컨대 카르보다이미드, 예를 들어, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드와 같은 커플링제 및 임의로 예컨대, 염기성 촉매, 예를 들어, 4-디메틸아미노피리딘의 존재하에 하기 화학식 III의 S-거울상 이성체를 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 III



화학식 IV



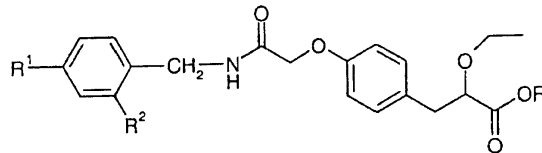
상기 화학식들에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 정의한 바와 같다.

화학식 III 및 IV의 화합물은 실시예에 개시된 방법에 의하여 또는 당업자에 공지된 유사한 방법에 의하여 제조할 수 있다.

화학식 II 및 III은 화학식 I의 화합물의 제조에서 유용한 중간체이며 신규하다고 사료되어진다. 화학식 II 및 III의 화합물은 본원에서 본 발명의 추가의 양상으로서 주장된다. 화학식 II 및 III의 S-거울상 이성체가 바람직하다.

화학식 I의 화합물은 -25~150℃의 온도에서 불활성 용매의 존재하 염기의 존재하에 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키고, 임의로 OR이 보호기일 경우 보호기를 제거함으로써 제조할 수도 있다:

화학식 V

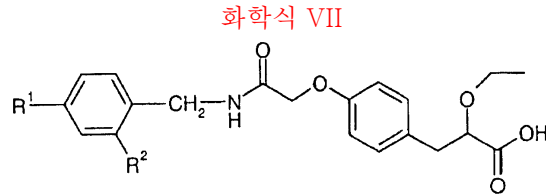


화학식 VI



상기 화학식들에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 정의한 바와 같고, R은 H이거나 OR은 카르복실릭 히드록시 기에 대한 보호기를 나타내며, X는 이탈기이다.

특히 화학식 I의 화합물은 -25~150℃의 온도에서 불활성 용매의 존재하 염기의 존재하에 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:



[화학식 VI]

R<sup>3</sup>X

상기 화학식들에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 정의한 바와 같고, X는 이탈기이다.

보호기 OR 및 탈보호제는 본원에 참고 문헌으로 포함되어 있는 Greene and Wuts의 표준 텍스트 "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3판(1999)에 개시되어 있다. 적당한 보호제는 OR이 C<sub>1-6</sub>알콕시기, 예컨대 메톡시 또는 에톡시기 또는 아릴알콕시기, 예컨대 벤질옥시인 경우를 포함한다. 특히, OR이 C<sub>1-6</sub>알콕시기, 예컨대 에톡시기 또는 아릴알콕시기, 예컨대 벤질옥시이어서 COOR이 에스테르를 나타내는 경우, 이러한 에스테르는 0~100℃ 범위의 온도에서 탈보호제, 예컨대 가수분해제, 예컨대 THF 및 물의 혼합물 중 수산화리튬과 반응할 수 있다.

적당한 염기는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수소화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드, 탄산세슘, 탄산칼륨, 또는 탄산나트륨, 특히 수산화칼륨을 포함한다.

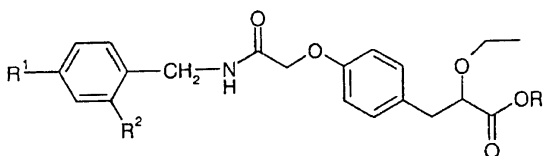
적당한 불활성 용매는 디메틸 설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 또는 톨루엔 또는 이의 혼합물, 특히 디메틸 설폭사이드를 포함한다.

적당하게는 X는 브로모, 클로로, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, O토실, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OC(O)OR, OP(O)(OR)<sub>2</sub> 또는 OSO<sub>2</sub>OR이다. 특히 X는 클로로 또는 브로모이다.

임의로, 예컨대 알킬암모늄 염, 예컨대 테트라알킬암모늄 할라이드 염, 예를 들어 테트라부틸 암모늄 브로마이드와 같은 상 전달 촉매를 사용할 수 있다.

R이 H인 화학식 V의 화합물(또는 화학식 VII의 화합물)은 하기 화학식 V의 화합물을 탈보호제와 반응시켜 제조할 수 있다:

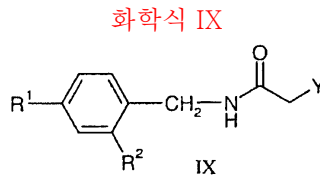
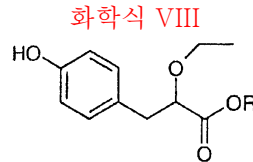
화학식 V



상기 화학식에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의한 바와 같고, OR은 카르복실릭 히드록시 기에 대한 보호기이다.

특히, OR은 C<sub>1-6</sub>알콕시기, 예컨대 에톡시기 또는 아릴알콕시기, 예컨대 벤질옥시이어서 COOR이 에스테르를 나타낸다. 이러한 에스테르는 0~100℃의 온도에서 탈보호제, 예컨대 가수분해제, 예를 들어 THF 및 물의 혼합물 중 수산화라튬과 반응할 수 있다.

OR이 카르복실릭 히드록시 기에 대한 보호기를 나타내는 화학식 V의 화합물은 불활성 용매, 예컨대 아세토니트릴 또는 메틸 이소부틸케톤에서 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재하에 0~150℃ 범위의 온도에서 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다:



상기 화학식들에서, OR, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 바와 같고, Y는 이탈기, 예컨대 할로, 특히 클로로이다.

R이 H인 화학식 V의 화합물(화합물 VII), 예컨대

(2S)-3-[4-(2-([2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노)-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산;

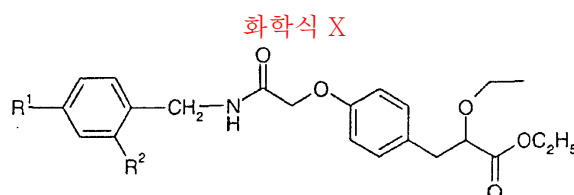
(2S)-3-(4-(2-[4-클로로벤질아미노]-2-옥소에톡시)페닐)-2-에톡시프로판산;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-(4-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)-2-옥소에톡시)페닐]프로판산; 및

(2)-2-에톡시-3-[4-(2-(4-(트리플루오로메틸)벤질아미노)-2-옥소에톡시)페닐]프로판산

은 신규하며, 본원에서 본 발명의 추가의 양상으로서 주장된다. 이들 화합물은 고체라는 이점을 가지므로 필요에 따라 반응 순서 동안 정제 및 분리 기회를 제공한다. 이들 화합물은 또한 PPAR 알파 및/또는 PPAR 감마의 조절제이며 본원에 개시된 증상을 치료하는 데 유용하다고 사료되어진다.

또한, OR이 카르복실릭 히드록시 기에 대한 보호기, 특히 예컨대 C<sub>1-6</sub>알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시 또는 아릴알콕시 기(여기서, 아릴은 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 할로, 예컨대 벤질옥시에 의하여 임의 치환된 페닐임)인 화학식 V의 화합물, 예컨대 하기 화학식 X의 화합물이 주장된다:



상기 화학식에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

또다른 양상에서, 본 발명은 본 발명 방법 중 하나에 의하여 얻어지는 산을 임의로 용매 존재하에 염기와 반응시키고 염을 분리하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공한다.

바람직하게는 본 방법에 의하여 제조되는 화학식 I의 화합물은(2S)-거울상 이성체이다.

마찬가지로 화학식 V 및 X의 바람직한 화합물은(2S)-거울상 이성체이다.

본 발명의 화합물은 종래의 기술을 사용하여 반응 혼합물로부터 분리할 수 있다.

당업자는 대안적인 일부의 경우에서 본 발명의 화합물을 얻기 위하여 더 편리한 방식으로 전술한 개별 방법 단계를 상이한 순서로 실시하거나 및/또는 전체 경로에서 상이한 단계로 개별 반응을 실시할 수 있다(즉, 화학적 변환은 특정 반응과 관련된 것으로의 상이한 중간체에 대하여 실시할 수 있다).

"불활성 용매"란 소정 생성물의 수율에 악영향을 끼치는 방식으로 출발 물질과 반응하지 않는 용매, 시약, 중간체 또는 생성물을 의미한다.

### 약학 제제

본 발명 화합물은 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 경로로 투여하는 것이 통상적이며, 입, 직장, 질, 경피 및/또는 코 경로와 같은 다른 주입 가능한 방식으로 및/또는 흡입을 통하여 유리 산으로서 활성 성분 또는 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기 부가염을 포함하는 약학 제제, 약학적 허용 제형의 형태로 투여될 것이다. 질환 및 치료받을 환자 및 투여 경로에 따라, 조성물은 다양한 용량으로 투여될 수 있다.

인간의 치료적 처치에서 본 발명 화합물의 적당한 일일 용량은 체중 1 kg당 약 0.0001~100 mg, 바람직하게는 0.001~10 mg이다.

경구 제제는 특히 바람직하게는 0.5 mg~500 mg 범위, 예컨대 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg 및 250 mg의 활성 화합물의 용량을 제공하도록 당업자에 공지된 방법으로 제조될 수 있는 정제 또는 캡슐이다.

따라서, 본 발명의 추가의 양상은 본 발명의 임의의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 약학적 허용 보조제, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 제제를 제공한다.

### 약리학적 특성

본 화학식 I의 화합물은 본래적 또는 유도적 인슐린 감작성(인슐린 내성) 감소와 관련된 임상적 병태 및 관련 대사 이상(대사 증후군으로도 알려짐)의 예방 및/또는 치료에 유용하다. 이들 임상적 병태는 일반적 비만, 복부 비만, 동맥성 고혈압, 고인슐린혈증, 고혈당증, 2형 당뇨병 및 인슐린 내성이 특징적으로 나타나는 이상지혈증 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 아테롬 발생성 지단백 프로필로서도 공지된 이러한 이상지혈증은 작은 밀집된 저 밀도의 지단백(LDL) 입자, 표현형 B의 존재하에 온건하게 증가된 에스테르화되지 않은 지방산, 증가된 매우 저밀도의 지단백(VLDL)트리글리세리드 농축 입자, 고 Apo B 레벨, 저 apoAI 입자 레벨과 연관된 저 고밀도 지단백(HDL) 레벨 및 고 Apo B 레벨을 특징으로 한다.

본 발명 화합물은 다른 대사 증후군의 증상이 있거나 없는 조합되거나 혼합된 고지혈증 또는 여러 정도의 고 트리글리세리드혈증 및 식후 이상지혈증 환자의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

본 발명 화합물을 이용한 치료는 항이상지혈증 특성 및 항염증 특성으로 인한 동맥경화증 관련 사망율 및 심혈관 사망율을 낮출 것으로 기대된다. 심혈관 질환은 심근 경색, 울혈성 심부전, 뇌혈관 질환 및 한계가 낮은 말초 혈관 기능부전을 유발하는 여러 내부 기관의 미세혈관병증을 포함한다. 인슐린 감작 효과로 인하여, 화학식 I의 화합물은 임신중의 당뇨병 및 대사 증후군 유래의 2형 당뇨병의 발병을 방지하거나 또는 지연시킬 것으로도 예상된다. 따라서, 신장 질환, 망막 손상 및 하체의 말초 혈관 질환을 야기하는 미세혈관병증과 같은, 당뇨병에서의 만성 과혈당증과 관련된 장기 합병증의 발병은 지

연될 것으로 예상된다. 또한 본 화합물은 인슐린 내성과의 관련 유무와 상관 없는 심혈관계 외부의 여러 병태, 예컨대 노화성 인지 감퇴증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 다발성 경화증과 같은 신경퇴화 질환을 비롯한 다낭성난소증후군, 비만, 암 및 염증성 질환 상태의 치료에 유용할 수 있다. 본 화합물은 건선의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명 화합물은 2형 당뇨병 환자에서 글루코스 레벨을 조절하는 데 유용할 것으로 기대된다.

본 발명은, 화학식 I의 화합물을 이상지혈증, 인슐린 내성 증후군 및/또는(상기 정의된 바와 같은) 대사 질환의 치료 또는 예방이 필요한 포유동물(특히 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 이상지혈증, 인슐린 내성 증후군 및/또는(상기 정의된 바와 같은) 대사 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

본 발명은 본 발명, 화학식 I의 화합물의 유효량을 2형 당뇨병의 치료 또는 예방이 필요한 포유동물(특히 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 2형 당뇨병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

본 발명은 본 발명, 화학식 I의 화합물의 유효량을 아테롬성 경화증의 치료 또는 예방이 필요한 포유동물(특히 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 아테롬성 경화증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

본 발명의 추가의 양상은 화학식 I의 화합물의 약제로서의 용도를 제공한다.

본 발명의 추가의 양상은 화학식 I의 화합물의 인슐린 내성 및/또는 대사 이상의 치료용 약제의 제조에서의 용도를 제공한다.

#### 병용 요법

본 발명 화합물은 고혈압, 고지혈증, 이상지혈증, 당뇨병 및 비만과 같은 아테롬성 경화증의 발병 및 진행과 관련된 이상의 치료에 유용한 또다른 치료제와 병용할 수 있다. 본 발명 화합물은 LDL:HDL의 비를 감소시키는 또다른 치료제 또는 LDL-콜레스테롤의 순환 레벨을 감소시키는 제제와 병용할 수 있다. 당뇨병 환자에서, 본 발명 화합물은 또한 미세혈관병증과 관련된 합병증을 치료하는 데 사용되는 치료제와 병용할 수 있다.

본 발명 화합물은 대사 증후군 또는 2형 당뇨병 및 관련 합병증의 치료를 위한 다른 치료제, 예컨대 비구아나이드 약물, 예를 들어 메트포르민, 펜포르민 및 부포르민, 인슐린(합성 인슐린 유사체, 아밀린) 및 경구 항과혈당증제(이들은 식후 혈당 조절제 및 알파-글루코시다제 억제제로 대별됨)와 병용하여 사용할 수 있다. 알파-글루코시다제 억제제의 예는 아카르보제 또는 보글리보제 또는 미글리톨이다. 식후 혈당 조절제의 예는 레파글리나이드 또는 나테글리나이드이다.

본 발명의 또다른 양상에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 프로드럭은 또다른 PPAR 조절제와 관련하여 투여할 수 있다. PPAR 조절제는 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트 또는 이의 약학적 허용 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 프로드럭을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적당한 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트, 이의 약학적 허용 염, 용매화물, 염의 용매화물 또는 프로드럭은 업계에 널리 공지되어 있다. 이들은 제WO 01/12187호, 제WO 01/12612호, 제WO 99/62870호, 제WO 99/62872호, 제WO 99/62871호, 제WO 98/57941호, 제WO 01/40170호, J Med Chem, 1996,39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10(5), 623-634(특히 화합물은 634 페이지에 열거된 특허 출원에 개시됨) 및 J Med Chem, 2000, 43, 527(이들은 모두 본원에 참고 문헌으로 포함되어 있음)에 개시된 화합물을 포함한다. 특히 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트는 NN622/라가글리타자르, BMS 298585, WY-14643, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 베자피브레이트, 캄피프로질 및 시프로피브레이트; GW 9578, 시글리타존, 트로글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 에글리타존, 프로글리타존, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 및 GW 2433을 의미한다. 특히 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트는(S)-2-에톡시-3-[4-(2-{4-메탄설폰닐옥시페닐}에톡시)-페닐]프로판산 및 이의 약학적 허용 염을 의미한다.

또한, 설포우레아 예컨대 글리메피리드, 글리벤클아미드(글리부리드), 글리클아지드, 글리피지드, 글리퀴돈, 클로로프로파미드, 톨부타미드, 아세트헥사미드, 글리코피라미드, 카르부타미드, 글리보누리드, 글리속세피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미딘, 글리핀아미드, 펜부타미드, 톨실아미드 및 톨라자미드와 함께 본 발명의 조합을 사용할 수 있다. 바람직하게는 설포닐우레아는 글리메피리드 또는 글리벤클아미드(글리부리드)이다. 더 바람직하게는 설포닐우레아는 글리메피리드이다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이 문단에 개시된 1,2 이상의 현존 치료제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 2형 당뇨병 및 관련 합병증의 치료를 위한 다른 현존 치료제의 용량은 업계에 공지되고 예컨대 FDA와 같은 통제 기관에 의하여 사용이 승인되며 FDA가 출판하는 오렌지 북에서 찾아볼 수 있다. 대안적으로, 병용에서 유래되는 유리한 효과로서 더 적은 용량을 사용할 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명 화합물과 콜레스테롤-저하제의 조합을 포함한다. 이

출원에 언급된 콜레스테롤-저하제는 HMG-CoA 환원효소(3-히드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소) 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적당하게는 HMG-CoA 환원효소 억제제는 아토르바스타틴, 베르바스타틴, 세리바스타틴, 델바스타틴, 플루바스타틴, 이타바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 니코스타틴, 니바스타틴, 프레바스타틴 및 심바스타틴으로 구성된 군에서 선택되는 스타틴 또는 이의 약학적 허용 염, 특히 나트륨 또는 칼슘, 또는 이의 용매화물 또는 이러한 염의 용매화물이다. 특별한 스타틴은 아토르바스타틴, 또는 약학적 허용 염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 이의 프로드럭이다. 더 특별한 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘염이다. 그러나, 특히 바람직한 스타틴은 화학명(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)-아미노]-피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에논산, [(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[N-메틸-N-(메틸설포닐)-아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에논산으로도 공지됨]의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염 또는 용매화물, 이러한 염의 용매화물이다. 화합물 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)-아미노]-피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에논산, 및 이의 칼슘 및 나트륨염은 유럽 특허 출원, 공개공보 제EP-A-0521471호 및 *Bioorganic and Medicinal Chemistry*,(1997), 5(2), 437-444에 개시되어 있다. 후자의 스타틴은 현재는 로수바스타틴이라는 일반명으로 공지되어 있다.

본 출원에서, "콜레스테롤-저하제"는 또한 에스테르, 프로드럭 및 대사물(활성 또는 불활성)과 같은 HMG-CoA 환원효소 억제제의 화학적 조절제를 포함한다.

본 발명은 또한, 담즙산 격리제, 예컨대 콜레스피톨 또는 콜레스티라민 또는 콜레스타겔과 조합된 본 발명 화합물을 포함한다.

본 발명은 또한, 회장 담즙산 운송계의 억제제(IBAT 억제제)와 조합된 본 발명 화합물을 포함한다.

IBAT 억제 활성을 포함하는 적당한 화합물은 개시된 바 있으며, 예컨대 제WO 93/16055호, 제WO 94/18183호, 제WO 94/18184호, 제WO 96/05188호, 제WO 96/08484호, 제WO 96/16051호, 제WO 97/33882호, 제WO 98/07449호, 제WO 98/03818호, 제WO 98/38182호, 제WO 99/32478호, 제WO 99/35135호, 제WO 98/40375호, 제WO 99/35153호, 제WO 99/64409호, 제WO 99/64410호, 제WO 00/01687호, 제WO 00/47568호, 제WO 00/61568호, 제WO 00/62810호, 제WO 01/68906호, 제DE 19825804호, 제WO 00/38725호, 제WO 00/38726호, 제WO 00/38727호, 제WO 00/38728호, 제WO 00/38729호, 제WO 01/68906호, 제WO 01/66533호, 제WO 02/32428호, 제WO 02/50051호, 제EP 864 582호, 제EP 489 423호, 제EP 549 967호, 제EP 573 848호, 제EP 624 593호, 제EP 624 594호, 제EP 624 595호 및 제EP 624 596호(이들 특허의 내용은 본원에 참고로 포함되어 있음)에 개시된 화합물을 참조하기 바란다.

본 발명에 사용하기 적당한 특별한 부류의 IBAT 억제제는 벤조티아제핀 및 제WO 00/01687호, 제WO 96/08484호 및 제WO 97/33882호(본원에 참고문헌으로 개시되어 있음)의 청구범위, 특히 1항에 개시된 화합물이다. 다른 적당한 부류의 IBAT 억제제는 1,2-벤조티아제핀, 1,4-벤조티아제핀 및 1,5-벤조티아제핀이다. 추가의 적당한 부류의 IBAT 억제제는 1,2,5-벤조티아디아제핀이다.

IBAT 활성을 갖는 한 특히 적당한 화합물은 (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-1,1-디옥시도-5-페닐-2,3,4,5-테트라히드로-1,4-벤조티아제핀-8-일β-D-글루코피라노시드루손산(EP 864 582)이다. 다른 적당한 IBAT 억제제는 하기 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭을 포함한다:

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)카르바모일]메틸)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N'-(카르복시메틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-1'-페닐-1'-[N'-(2-설포에틸)카르바모일]메틸)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-1'-페닐-1'-[N'-(2-설포에틸)카르바모일]메틸)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-카르복시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(5-카르복시펜틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-( $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-2-플루오로벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-((R)-1-[N''-(R)-(2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]-2-히드록시에틸}카르바모일)벤질}카르바모일메톡시}-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;$

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-( $\alpha$ -[N'-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-( $\alpha$ -[N'-( $\alpha$ -((메톡시)(메틸)포스포릴메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(히드록시)(메틸)포스포릴]에틸}카르바모일)벤질}카르바모일메톡시}-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;$

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-메틸티오-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(메틸)(에틸)포스포릴]에틸}카르바모일)-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시}-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;$

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(메틸)(히드록시)포스포릴]에틸}카르바모일)-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시}-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;$

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[(R)-N'-(2-메틸설피닐-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메톡시-8-[N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오-에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시부틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N((S)-1-카르복시프로필]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-설포에틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시에틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-[N-((S)-2-히드록시-1-카르복시에틸]카르바모일]프로필}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R/S)- $\alpha$ -{N-[1-(R)-2-(S)-1-히드록시-1-(3,4-디히드록시페닐)프로프-2-일]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 및

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

본 발명의 추가의 양상은, 임의로 약학적 허용 희석제 또는 담체와 함께 하기에서 선택된 제제 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 중 하나 이상을 동시, 순차 또는 별도 투여하면서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량을 임의로 약학적 허용 희석제 또는 담체와 함께 치료가 필요한 온혈 동물, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는 병용 치료를 제공한다.

CETP(콜레스테릴 에스테르 전달 단백질)억제제, 예컨대, 본원에 참고문헌으로 포함되어 있는 제WO 00/38725호 7페이지 22줄 내지 10페이지 17줄에 개시된 것;

콜레스테롤 흡수 길항제, 예컨대 SCH 58235와 같은 아제티디논 및 본원에 참고문헌으로 포함되어 있는 제US 5,767,115호에 개시된 것;

MTP(마이크로솜 전달 단백질)억제제, 예컨대 본원에 참고문헌으로 포함되어 있는 Science, 282, 751-54, 1998에 개시된 것;

니코틴산 유도체(서방 및 조합 생성물 포함), 예컨대 니코틴산(니아신), 아시피복스 및 니세리트롤;

피토스테롤 화합물, 예컨대 스타놀;

프로부콜;

오메가-3 지방산, 예컨대 Omacor™;

항비만 화합물, 예컨대 올리스타트(EP 129,748) 및 시부트라민(GB 2,184,122 및 US 4,929,629);

항고혈압 화합물, 예컨대 엔지오텐신 전환 효소(ACE)억제제, 엔지오텐신 II 수용체 길항제, 안드레날린성 차단제, 알파 안드레날린성 차단제, 베타 안드레날린성 차단제, 예컨대 메토프롤롤, 혼합 알파/베타 안드레날린성 차단제, 안드레날린성 자극제, 칼슘 채널 차단제, AT-1 차단제, 살우레틱, 디우레틱 또는 혈관확장제;

CB 1 길항제 또는 역작용제, 예컨대 제WO01/70700호 및 제EP 65635호에 개시된 것;

아스피린;

멜라민 농축 호르몬(MCH) 길항제;

PDK 억제제; 또는

핵 수용체 조절제, 예컨대 LXR, FXR, RXR 및 ROR알파.

화학식 I의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 활성 대사물질을 포함하는 입자상 ACE 억제제 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭은 알라세프릴, 알라트리오프릴, 알티오프릴 칼슘, 안코베닌, 베나제프릴, 베나제프릴 히드로클로라이드, 베나제프릴라트, 벤조일갑토프릴, 카프토프릴, 카프토프릴-시스테인, 카프토프릴-글루타디온, 세라나프릴, 세라노프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 실라자프릴라트, 텔라프릴, 텔라프릴-이산, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 에나프릴, 에피카프토프릴, 포록시미틴, 포스페노프릴, 포세노프릴, 포세노프릴 나트륨, 포시노프릴, 포시노프릴 나트륨, 포시노프릴라트, 포시노프릴산, 글리코프릴, 헤모르핀-4, 이드라프릴, 이미다프릴, 인돌라프릴, 인돌라프릴라트, 리벤자프릴, 리시노프릴, 리시우민 A, 리시우민 B, 믹산프릴, 모엑시프릴, 모엑시프릴라트, 모벨티프릴, 무라케인 A, 무라케인 B, 무라케인 C, 펜토프릴, 페린도프릴, 페린도프릴라트, 피발로프릴, 피보프릴, 퀴나프릴, 퀴나프릴 히드로클로라이드, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 라미프릴라트, 스피라프릴, 스피라프릴 히드로클로라이드, 스피라프릴라트, 스피로프릴, 스피로프릴 히드로클로라이드, 테모카프릴, 테모카프릴 히드로클로라이드, 테프로티드, 트란돌라프릴, 트란돌라프릴라트, 우티바프릴, 자비시프릴, 자비시프릴라트, 조페노프릴 및 조페노프릴라트를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명에 사용되기 위한 바람직한 ACE 억제제는 라미프릴, 라미프릴라트, 리시노프릴, 에날라프릴 및 에날라프릴라트이다. 본 발명에 사용되기 위한 더 바람직한 ACE 억제제는 라미프릴 및 라미프릴라트이다.

화학식 I의 화합물과 병용하기 위한 바람직한 엔지오텐신 II 길항제, 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물, 프로드럭은 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 로사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄 및 에프로사르탄을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 화학식 I의 화합물과 병용하기 위한 특히 바람직한 엔지오텐신 II 길항제, 이의 약학적 유도체는 칸데사르탄 및 칸데사르탄 실렉세틸이다.

따라서, 본 발명의 추가의 특징은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량을 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량과 동시에, 순차 또는 분리 투여로 투여하는 것을 포함하는, 2형 당뇨병 및 관련 합병증의 치료가 필요한 온혈동물, 예컨대 인간에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.

따라서, 본 발명의 추가의 특징은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량을 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량과 동시, 순차 또는 분리 투여로 투여하는 것을 포함하는, 고지혈증의 치료가 필요한 온혈동물, 예컨대 인간에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.

따라서, 본 발명의 추가의 특징은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 및 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭과 약학적 허용 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 추가의 특징은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 및 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명의 추가의 특징은, a) 제1 제형에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭; b) 제2 제형에 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 및 c) 제1 및 제2 제형을 함유하는 용기 수단을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명의 추가의 특징은, a) 제1 제형에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭과 약학적 허용 희석제 또는 담체; b) 제2 제형에 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 및 c) 제1 및 제2 제형을 함유하는 용기 수단을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명의 또다른 특징은, 온혈동물, 예컨대 인간에서 대사 증후군 또는 2형 당뇨병 및 이의 합병증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 및 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

본 발명의 또다른 특징은, 온혈동물, 예컨대 인간에서 고지혈증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭 및 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

본 발명의 추가의 특징은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량 및 임의로 약학적 허용 희석제 또는 담체를, 본원의 조합 부분에 개시한 다른 화합물 중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭의 유효량 및 임의로 약학적 허용 희석제 또는 담체와 함께 이러한 치료가 필요한 온혈동물, 예컨대 인간에게 동시, 순차 또는 분리 투여로 투여하는 것을 포함하는 병용 치료를 제공한다.

## 실시에

$^1\text{H}$  NMR 및  $^{13}\text{C}$  NMR 측정을, 각각 300, 400, 500 및 600 MHz의  $^1\text{H}$  진동수 및 각각 75, 100, 125 및 150 MHz의  $^{13}\text{C}$  진동수에서 작동하는 Varian Mercury 300 또는 Varian UNITY plus 400, 500 또는 600 분광분석기에서 실시하였다. 델타 스케일( $\delta$ ) 상에서 측정하였다.

달리 언급되지 않는 한, 화학적 이동은 내부 표준으로서 용매와 함께 ppm으로 나타낸다.

## 약어

DMSO 디메틸 설펍사이드

THF 테트라히드로푸란

Pd/C 목탄상 팔라듐

DMAP 디메틸아미노피리딘

t 삼중선

s 단일선

d 이중선

q 사중선

m 다중선

bs 광역 단일선

dm 다중선의 이중선

bt 광역 삼중선

dd 이중선의 이중선

실시예 1

(2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산

(i) 에틸 (2S)-3-{4-[2-(벤질옥시)-2-옥소에톡시]페닐}-2-에톡시프로판노에이트

아세트니트릴(200 mL)중 에틸 (2S)-2-에톡시-3-(4-히드록시페닐)프로판노에이트(23.8 g, 100 mmol, WO99/62872 호에 개시된 바와 같이 제조)의 용액에 무수 탄산칼륨(31.9 g, 231 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질 브로모아세테이트(17.4 mL, 110 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 불용성 염을 여과 제거하고, 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(300 mL)에 흡수시키고 유기 상을 수성 NaHCO<sub>3</sub>(3 x 100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 상에서 용출제로서 염화메틸렌으로 정제하고 순수한 분획을 22.4 g(58%)의 황색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6.

(ii) {4-[(2S)-2,3-디에톡시-3-옥소프로필]페녹시}아세트산

새로 증류한 THF(290 mL) 중 에틸 (2S)-3-{4-[2-(벤질옥시)-2-옥소에톡시]페닐}-2-에톡시프로판노에이트(22.33 g, 57.8 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 3.1 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 대기압하에 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 16.6 g (97%)의 담황색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7

(iii) N-부틸-N-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아민

메탄올(100 mL) 중 n-부틸아민 (1.46 g, 20.0 mmol) 및 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(3.84 g, 20.0 mmol)의 용액에 아세트산(4.6 mL, 80 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(1.51 g, 24.0 mmol)를 첨가하고 용액을 실온에서 3일간 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 수성 1 M KOH(125 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)에 흡수시키고 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하고 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 70 g/150 mL) 상에서 용출액으로서 헵탄 중 에틸 아세테이트(33-100% 구배)를 사용하여 정제하고 순수한 분획을 수거하여 저 점도의 1.28 g (26%)의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (t, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.1, 20.6, 32.4, 47.0, 49.3, 112.8 (m), 121.1 (m), 123.5 (q), 130.5-131.6 (m), 130.8 (m), 132.0 (d), 160.8 (d).

(iv) 에틸 (2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판오에이트

염화메틸렌(20 mL) 중 {4-[2-(2S)-2,3-디에톡시-3-옥소프로필]페녹시}아세트산(0.593 g, 2.00 mmol) 및 N-부틸-N-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아민(0.598 g, 2.40 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.80 mL, 4.6 mmol) 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(0.674 g, 2.10 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 염화메틸렌(100 mL)으로 희석하고 유기 상을 2 M의 HCl (3 x 75 mL), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2 x 75 mL) 및 염수(75 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 20 g/70 mL) 상에서 용출액으로서 염화메틸렌 중 메탄올 (0-2% 구배)를 사용하여 정제하여 0.785 g (74%)의 옅은 황백색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84-0.97 (m, 3H), 1.11-1.19 (m, 3H), 1.19-1.40 (m, 5H), 1.45-1.65 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.72 및 4.74 (2s, 2H, 회전 이성체), 6.70 및 6.86 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.10 및 7.17 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.21-7.40 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.8, 14.3, 15.2, 20.2, 29.2, 30.9, 38.5, 42.1 (d), 44.6 (d), 46.2, 47.5, 60.9, 66.3, 67.6, 68.3, 80.4, 113.0 (m), 114.3, 114.6, 121.4 (m), 123.3 (q), 128.5 (m), 129.1 (d), 130.6, 130.6, 130.7, 131.0 (d), 131.0-132.2 (m), 156.6, 156.8, 160.3 (d), 160.5 (d), 168.5, 168.6, 172.6. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 많음)

(v) (2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판산

아세트니트릴 (70 mL) 중 에틸 (2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판오에이트(0.748 g, 1.42 mmol)의 용액에 수성 0.10 M LiOH (35 mL) 및 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 5% HCl로 중화시킨 후, 용매 부피를 진공에서 감소시키고 잔류하는 수성 상을 5% HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 0.688 g (97%)의 담황색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84-0.96 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.45-1.66 (m, 2H), 2.88-3.11 (m, 2H), 3.29-3.46 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.73 및 4.75 (2s, 2H, 회전 이성체), 6.70 및 6.86 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.12 및 7.18 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.22-7.41 (m, 3H), 8.66 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.8, 15.1, 20.1, 29.2, 30.8, 38.0, 42.2 (d), 44.6 (d), 46.3, 47.5, 66.8, 67.4, 68.1, 79.8, 113.0 (m), 114.4, 114.6, 121.4 (m), 123.3 (q), 128.3 (m), 129.1 (d), 130.2, 130.7, 130.8, 131.0 (d), 131.0-132.2 (m), 156.7, 156.9, 160.3 (d), 160.5 (d), 168.8, 168.9, 175.6. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다).

### 실시예 2

#### (2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산

##### (i) 에틸 (2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트

염화메틸렌(10 mL) 중 {4-[(2S)-2,3-디에톡시-3-옥소프로필]페녹시}아세트산(0.270 g, 0.91 mmol) 및 N-(4-클로로벤질)-N-에틸아민(0.150 g, 0.88 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.34 mL, 1.9 mmol) 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(0.320 g, 1.00 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 염화메틸렌(40 mL)으로 희석하고 유기 상을 5% HCl(50 mL), 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ (50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 50 g/150 mL) 상에서 용출액으로서 염화메틸렌/에틸 아세테이트 10:1을 사용하여 0.24 g (61%)의 무색 오일을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.05-1.24 (m, 9H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.56 및 4.58 (2s, 2H, 회전 이성체), 4.64 및 4.73 (2s, 2H, 회전 이성체), 6.75 및 6.88 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.24 및 7.30 (2d, 2H, 회전 이성체).

##### (ii) (2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산

THF(30 mL) 중 에틸 (2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로파노에이트(0.240 g, 0.54 mmol)의 용액에 수성 0.10 M의 LiOH(15 mL)를 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 5% HCl로 중화한 후, 용매 부피를 진공에서 감소시키고 잔류하는 수성 상을 5% HCl로 산성화하고 염화메틸렌(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 2 g/15 mL) 상에서 용출액으로서 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 0.138 g (61%)의 담황색 오일을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.05-1.21 (m, 6H), 2.94 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.57 및 4.58 (2s, 2H, 회전 이성체), 4.66 및 4.73 (2s, 2H, 회전 이성체), 6.74 및 6.87 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.24 및 7.30 (d, 2H), 7.98 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.3, 13.9, 15.1, 38.0, 41.2, 41.5, 47.6, 49.8, 66.7, 67.4, 68.0, 79.8, 114.5, 114.6, 128.3, 128.8, 129.1, 129.5, 130.2, 130.7, 133.3, 133.6, 135.0, 135.7, 156.7, 156.9, 168.4, 168.4, 175.5. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다)

### 실시예 3

#### (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산

##### (i) N-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아세트아미드

-10°C에서 DMF(75 mL) 및 아세트산(10.0 g, 52.3 mmol) 중 4-(트리플루오로메톡시)벤질아민(3.46 g, 57.6 mmol)의 용액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(20.2 g, 62.8 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(20.0 mL, 115 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(200

mL)를 첨가하고 유기 상을 물(100 mL), 0.25 M NaOH(100 mL), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL), 물(100 mL), 0.5 M HCl(100 mL) 및 물(100 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 11.2 g (92%)의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.03 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.83 (bs, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.31 (d, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.9, 42.8, 120.5 (q), 121.1, 129.0, 137.3, 148.4, 170.6.

(ii) N-에틸-N-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아민

N-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아세트아미드(10.4 g, 44.6 mmol)를 THF(100 mL)에 용해시키고 -10°C로 냉각하였다. 보란(디메틸 에테르중 디메틸설파이드 착체의 2 M 용액 56 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -10°C에서 15분간 교반한 다음 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시킨 다음 실온으로 냉각하였다. 0°C에서 10%의 HCl(30 mL)을 조심스럽게 첨가하여 반응물을 퀀칭하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물(200 mL) 및 디에틸 에테르(200 mL)에 흡수시키고 상을 분리하였다. 디에틸 에테르 상을 진공하에 농축시켜 1.9 g (21%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.28 (t, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.86 (bs, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (d, 2H).

(iii) 에틸 (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판오에이트

염화메틸렌(20 mL) 중 {4-[(2S)-2,3-디에톡시-3-옥소프로필]페녹시}아세트산(0.593 g, 2.00 mmol) 및 N-에틸-N-[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아민(0.438 g, 2.00 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.80 mL, 4.6 mmol) 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(0.674 g, 2.10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 염화메틸렌(40 mL)으로 희석하고 유기 상을 5% HCl(50 mL), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(50 mL), 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 50 g/150 mL) 상에서 용출액으로서 염화메틸렌/에틸 아세테이트 10:1을 사용하여 0.57 g (58%)의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.08-1.28 (m, 9H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.60 및 4.62 (2s, 2H, 회전 이성체), 4.66 및 4.74 (2s, 2H, 회전 이성체), 6.74 및 6.89 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.08-7.27 (m, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.4, 14.0, 14.4, 15.2, 38.6, 41.1, 41.5, 47.5, 49.7, 61.0, 66.3, 67.7, 68.3, 80.4, 114.5, 114.6, 121.2, 121.5, 128.3, 129.5, 130.6, 130.7, 130.7, 135.6, 136.1, 148.6, 156.9, 168.1, 168.2, 172.6. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다. 삼불화 탄소는 기록하지 않음).

(iv) (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산

THF(50 mL) 중 에틸 (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판오에이트(0.560 g, 1.13 mmol)의 용액에 수성 0.10 M LiOH(25 mL)를 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 5%의 HCl로 중화한 다음, 용매 부피를 진공하에 감소시키고, 잔류하는 수성 상을 5%의 HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 진공에서 농축시켰다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 10 g/70 mL) 상에서 용출액으로서 에틸 아세테이트로 정제하여 0.457 g (87%)의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.08-1.23 (m, 6H), 2.96 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.60 및 4.62 (2s, 2H, 회전 이성체), 4.67 및 4.75 (2s, 2H, 회전 이성체), 6.75 및 6.89 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.09-7.27 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.4, 14.0, 15.2, 37.8, 41.2, 41.6, 47.5, 49.7, 67.0, 67.6, 68.2, 79.8, 114.6, 114.8, 121.2, 121.5, 128.3, 129.5, 129.9, 130.8, 130.8, 135.4, 136.0, 148.7, 148.8, 156.9, 157.0, 168.3, 168.3, 174.2. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다. 삼불화 탄소는 기록하지 않음).

#### 실시예 4

##### (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판산

##### (i) 에틸 (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐] 프로파노에이트

염화메틸렌(10 mL) 중 {4-[ (2S)-2,3-디에톡시-3-옥소프로필]페녹시}아세트산(0.296 g, 1.00 mmol) 및 N-에틸-N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]아민(0.213 g, 1.05 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.40 mL, 2.3 mmol) 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(0.337 g, 1.05 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성되는 용액을 염화메틸렌(90 mL)으로 희석하고 유기 상을 5%의 HCl(2 x 50 mL), 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ (2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 50 g/150 mL) 상에서 용출액으로서 염화메틸렌 중 메탄올(0-1% 구배)을 사용하여 정제하여 0.339 g (70%)의 무색 오일을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06-1.24 (m, 9H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.64, 4.67, 및 4.74 (3s, 4H, 회전 이성체), 6.71 및 6.88 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.10 및 7.17 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.30 (d, 2H), 7.52 및 7.57 (2d, 2H, 회전 이성체).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.3, 13.9, 14.3, 15.1, 38.5, 41.2, 41.7, 47.8, 49.9, 60.8, 66.2, 67.6, 68.2, 80.3, 114.4, 114.5, 125.5 (m), 125.8 (m), 127.1, 128.2, 129.2-130.6 (m), 130.5, 130.6, 130.6, 141.0, 141.5, 156.6, 156.8, 168.1, 168.2, 172.5. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다. 삼불화 탄소는 기록하지 않음).

##### (ii) (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐] 프로판산

아세트니트릴(32 mL) 중 에틸 (2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐] 프로파노에이트(0.308 g, 0.64 mmol)의 용액에 수성 0.10 M LiOH (16 mL)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 5% HCl로 중화한 후, 용매 부피를 진공에서 감소시키고 잔류하는 수성 상을 물 및 수성 0.10 M LiOH(총 부피 100 mL까지, pH~10)로 희석시키고 디에틸 에테르(2 x 100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 5% HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 5% HCl(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 0.279 g (96%)의 무색 오일을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.08-1.24 (m, 6H), 2.88-3.12 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.66, 4.67, 4.69, 및 4.76 (4s, 4H, 회전 이성체), 6.72 및 6.89 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.12 및 7.19 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.32 (d, 2H), 7.53 및 7.58 (2d, 2H, 회전 이성체), 8.08 (bs, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.3, 13.9, 15.1, 38.0, 41.4, 41.9, 48.0, 50.1, 66.8, 67.5, 68.1, 79.8, 114.5, 114.7, 125.6 (m), 125.9 (m), 127.2, 128.2, 129.2-130.6 (m), 130.2, 130.7, 130.8, 140.8, 141.3, 156.7, 156.9, 168.6, 168.6, 175.5. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다. 삼불화 탄소는 기록하지 않음).

#### 실시예 5

##### (2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판산

##### (i) 에틸 (2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로파노에이트

염화메틸렌(20 mL) 중 {4-[(2S)-2,3-디에톡시-3-옥소프로필]페녹시}아세트산(0.593 g, 2.00 mmol) 및 N-부틸-N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]아민(0.486 g, 2.10 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.80 mL, 4.6 mmol) 및 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(0.674 g, 2.10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성되는 용액을 염화메틸렌(80 mL)으로 희석하고 유기 상을 5% HCl(3 x 50 mL), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(2 x 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 미리 충전한 실리카 겔 칼럼(Isolute® SPE Column, 70 g/150 mL) 상에서 용출액으로서 염화메틸렌 중 메탄올(0-1% 구배)로 정제하고 순수한 분획을 수거하여 0.355 g (35%)의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.82-0.93 (m, 3H), 1.09-1.17 (m, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.64, 4.68, 및 4.75 (3s, 4H, 회전 이성체), 6.72 및 6.87 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.10 및 7.17 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.29 (d, 2H), 7.51 및 7.56 (2d, 2H, 회전 이성체).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.5, 14.0, 14.9, 19.9, 29.0, 30.5, 38.3, 45.9, 46.7, 48.1, 50.1, 60.6, 66.0, 67.3, 67.9, 80.1, 114.2, 114.3, 125.3 (m), 125.6 (m), 126.9, 127.9, 128.8-130.5 (m), 130.2, 130.3, 130.4, 141.0, 141.4, 156.5, 156.7, 168.1, 172.2. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다. 삼불화 탄소는 기록하지 않음).

(ii) (2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산

아세트니트릴(30 mL) 중 에틸 (2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시) 페닐]-2-에톡시프로판오에이트(0.311 g, 0.61 mmol)의 용액에 수성 0.10 M LiOH(15 mL)를 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 5% HCl로 산성화하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고 합한 유기 상을 5% HCl(100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 0.232 g (79%)의 무색 오일을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84-0.94 (m, 3H), 1.10-1.19 (m, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.66, 4.69 및 4.76 (3s, 4H, 회전 이성체), 6.72 및 6.88 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.12 및 7.19 (2d, 2H, 회전 이성체), 7.30 (d, 2H), 7.53 및 7.59 (2d, 2H, 회전 이성체), 8.27 (bs, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.8, 15.1, 20.1, 29.2, 30.7, 38.0, 46.3, 47.0, 48.4, 50.4, 66.7, 67.4, 68.1, 79.8, 114.5, 114.6, 125.6 (m), 125.9 (m), 127.1, 128.2, 129.2-130.5 (m), 130.2, 130.7, 130.8, 140.8, 141.2, 156.7, 156.9, 168.8, 175.6. (피크의 수는 회전 이성체로 인한 탄소 원자 수보다 크다. 삼불화 탄소는 기록하지 않음).

생물학적 활성

본 발명 화합물을 제WO03/051821호에 개시된 분석에서 테스트하였다. 화학식 I의 화합물은 PPARα에 대하여 0.1μmol/l 미만의 EC<sub>50</sub>을 가지며, 특정 화합물은 0.01μmol/l 미만의 EC<sub>50</sub>을 가진다. 또한, 특정 화합물에서, EC<sub>50</sub>(PPARγ) : EC<sub>50</sub>(PPARα)의 비는 150:1보다 크다. 이러한 비는 화합물의 약리학적 활성 및 이들의 치료적 프로필에 대하여 중요하다고 사료되어진다.

또한, 본 발명 화합물은 개선된 DMPK(약물 대사 및 약동학)를 보이는데, 예컨대 이들은 시험관내에서 개선된 대사 안정성을 보인다. 화합물은 또한 유망한 독성학 프로필을 가진다. 인간 PPAR 알파에 대한 실시예의 EC<sub>50</sub>은 다음과 같다:

실시예 1 0.001μmol/l;

실시예 2 0.003μmol/l;

실시예 3 0.003μmol/l;

실시에 4 0.005 $\mu$ mol/l; 및

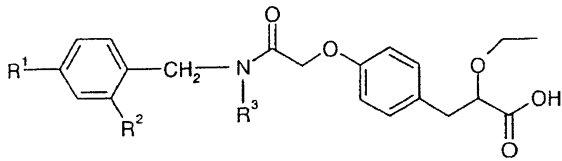
실시에 5 0.003 $\mu$ mol/l.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물의 S 거울상 이성체, 이의 약학적 허용 염, 용매화물 및 프로드럭:

화학식 I



상기 화학식에서, R<sup>1</sup>은 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시이고, R<sup>2</sup>는 H 또는 플루오로이며, R<sup>3</sup>는 C<sub>2-4</sub> 알킬기이다.

청구항 2.

(2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산;

(2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판산; 및

(2S)-3-[4-(2-{부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판산

에서 선택되는 화합물, 이의 약학적 허용염 및 용매화물.

청구항 3.

(2S)-3-[4-(2-{부틸[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산 및 이의 약학적 허용염.

청구항 4.

(2S)-3-(4-{2-[(4-클로로벤질)(에틸)아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산 및 이의 약학적 허용염.

청구항 5.

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-(에틸[4-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노)-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산 및 이의 약학적 허용염.

**청구항 6.**

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-(에틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노)-2-옥소에톡시)페닐]프로판산 및 이의 약학적 허용염.

**청구항 7.**

(2S)-3-[4-(2-(부틸[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노)-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시프로판산 및 이의 약학적 허용염.

**청구항 8.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 약학적 허용 보조제, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물.

**청구항 9.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을, 인슐린 내성과의 관련 유무와 상관 없는 지질 이상(이상지혈증)의 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인슐린 내성과의 관련 유무와 상관 없는 지질 이상(이상지혈증)의 치료 또는 예방 방법.

**청구항 10.**

인슐린 내성과의 관련 유무와 상관 없는 지질 이상(이상지혈증)의 치료용 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

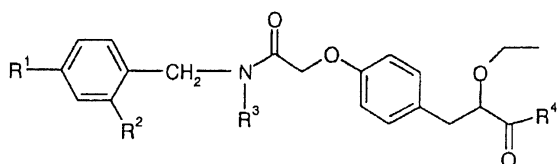
**청구항 11.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물의 유효량을, 2형 당뇨병의 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 2형 당뇨병의 치료 또는 예방 방법.

**청구항 12.**

하기 화학식 II의 화합물의 S-거울상 이성체를 탈보호제와 반응시키는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 II

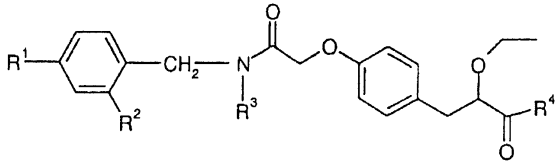


상기 화학식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에서 정의된 바와 같고, R<sup>4</sup>는 카르복실릭 히드록시기에 대한 보호기를 나타낸다.

**청구항 13.**

하기 화학식 II의 화합물:

화학식 II

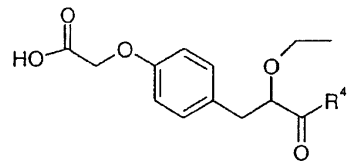


상기 화학식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에서 정의된 바와 같고, R<sup>4</sup>는 카르복실릭 히드록시기에 대한 보호기를 나타낸다.

**청구항 14.**

하기 화학식 III의 화합물:

화학식 III

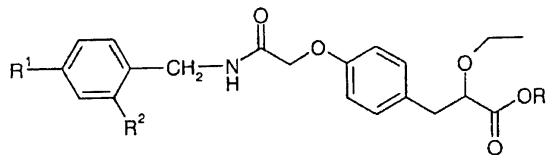


상기 화학식에서, R<sup>4</sup>는 카르복실릭 히드록시기에 대한 보호기를 나타낸다.

**청구항 15.**

-25~150℃ 범위의 온도에서 불활성 용매와 염기의 존재하에 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키고, 임의로 OR이 보호기를 나타낼 경우 보호기를 제거하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 V



화학식 VI

R<sup>3</sup>X

상기 화학식들에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에서 정의된 바와 같고, R은 H이거나 또는 OR은 카르복실릭 히드록시기에 대한 보호기이며, X는 이탈기이다.

**청구항 16.**

(2S)-3-[4-(2-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-2-에톡시 프로판산;

(2S)-3-(4-{2-[4-클로로벤질아미노]-2-옥소에톡시}페닐)-2-에톡시프로판산;

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{4-(트리플루오로메톡시)벤질아미노}-2-옥소에톡시)페닐]-프로판산; 및

(2S)-2-에톡시-3-[4-(2-{4-(트리플루오로메틸)벤질아미노}-2-옥소에톡시)페닐]프로판산에서 선택되는 화학식 V의 화합물.

**청구항 17.**

고혈압, 고지혈증, 이상지혈증, 당뇨병 및 비만과 같은 아테롬성 경화증의 발병 및 진행과 관련된 질환의 치료에 유용한 또다른 치료제와 함께 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 18.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 또다른 PPAR 조절제와 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 19.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 콜레스테롤 저하제와 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 20.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 HMG-Co A 환원효소 억제제와 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 21.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 아토르바스타틴 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물, 결정질 형태 또는 프로드럭과 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 22.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 로수바스타틴 또는 이의 약학적 허용염과 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 23.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물을 IBAT 억제제와 함께 포함하는 약학 조성물.

**청구항 24.**

제23항에 있어서, IBAT 억제제가

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)카르바모일]메틸)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(카르복시메틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-1'-페닐-1'-[N'-(2-설포에틸)카르바모일]메틸)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-1'-페닐-1'-[N'-(2-설포에틸)카르바모일]메틸)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-카르복시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(5-카르복시펜틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-( $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-2-플루오로벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-((R)-1-[N''-(R)-(2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]-2-히드록시에틸}카르바모일)벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;$

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-( $\alpha$ -[N'-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-( $\alpha$ -[N'-(에톡시)(메틸)포스포릴메틸]카르바모일)벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3-부틸-3-에틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(히드록시)(메틸)포스포릴]에틸}카르바모일)벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-메틸티오-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(메틸)(에틸)포스포릴]에틸}카르바모일)-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(메틸)(히드록시)포스포릴]에틸}카르바모일)-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[R)-N'-(2-메틸설피닐-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메톡시-8-[N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오-에틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시부틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N((S)-1-카르복시프로필]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시에틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-[N-((S)-2-히드록시-1-카르복시에틸]카르바모일]프로필}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카르복시프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R/S)- $\alpha$ -{N-[1-(R)-2-(S)-1-히드록시-1-(3,4-디히드록시페닐)프로프-2-일]카르바모일}-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 및

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

중 하나 또는 이의 약학적 허용염, 용매화물 및 이러한 염의 용매화물 또는 프로드럭에서 선택되는 것인 약학 조성물.