

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0022840  
(43) 공개일자 2014년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 209/54 (2006.01) A61K 31/402 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7027122

(22) 출원일자(국제) 2012년03월13일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2013년10월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/054307

(87) 국제공개번호 WO 2012/123432  
국제공개일자 2012년09월20일

(30) 우선권주장  
11158386.0 2011년03월16일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인  
에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자  
훈지케르 다니엘  
스위스 체하-4313 모엘린 부에르클리스트라쎄 14  
나이드하르트 베르너  
프랑스 에프-68220 하젠탈-르-바스 뤼 두 스테인  
러 9

(74) 대리인  
제일특허법인

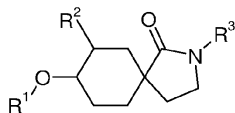
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **당뇨병을 치료하기 위한 호르몬 감수성 리파제 저해제로서의 2급-하이드록시사이클로헥실 유도체**

### (57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물 및 이 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서, R¹, R² 및 R³은 본원에 기재된 바와 같다.

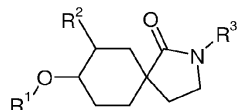
당뇨병 및 대사 증후군 같은 질환을 치료하기 위한, 호르몬 감수성 리파제(HSL)의 저해제로서의 화합물의 용도도 개시되어 있다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알콕시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로알콕시알킬, 할로사이클로알킬, 할로사이클로알킬알킬, 할로사이클로알콕시 또는 할로사이클로알콕시알킬이고;

R<sup>3</sup>은 페닐, 피리딘일, 피라진일, 피리미딜 또는 피리다진일, 또는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로겐, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 페닐, 피리딘일, 피라진일, 피리미딜 및 피리다진일이다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬 또는 할로알콕시인 화합물.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 알킬, 알콕시, 할로알킬 또는 할로알콕시인 화합물.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 알킬, 알콕시 또는 할로알콕시인 화합물.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시 또는 트라이플루오로에톡시인 화합물.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시 또는 트라이플루오로에톡시인 화합물.

### 청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 알킬 또는 할로알콕시인 화합물.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필 또는 트라이플루오로에톡시인 화합물.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 및 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 알킬인 화합물.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 아이소프로필인 화합물.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 아이소프로필인 화합물.

#### 청구항 12

제 1 항 내지 제 4 항 및 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 할로알콕시인 화합물.

#### 청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 및 제 12 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 트라이플루오로에톡시인 화합물.

#### 청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 페닐, 또는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지

3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시, 2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸, 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸 및 1-벤질옥시-2,2,2-트라이플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 18

제 1 항 내지 제 16 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 할로알콕시 및 알콕시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시 및 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸로부터 독립적으로 선택되는 1개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 20

제 1 항 내지 제 16 항 및 제 18 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 1개의 할로알콕시로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 4-트라이플루오로메톡시페닐 또는 4-트라이플루오로에톡시페닐인 화합물.

#### 청구항 22

제 1 항 내지 제 16 항 및 제 18 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 1개의 알콕시할로알킬로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 23

제 1 항 내지 제 19 항 및 제 22 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 1개의 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항중 어느 한 항에 있어서,

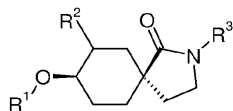
$R^1$ 이 수소인 화합물.

#### 청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 화합물인 화합물:

화학식 Ia

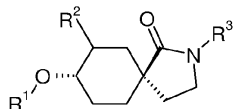


## 청구항 26

제 1 항 내지 제 24 항중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 Ib의 화합물인 화합물:

화학식 Ib



## 청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항중 어느 한 항에 있어서,

라세미-(5S, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5S, 7S, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-7-에톡시-8-하이드록시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

(5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-메톡시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-프로폭시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5S, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5S, 7S, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-7-에톡시-8-하이드록시-2-(4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

(5R, 7R, 8R)

및

(5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로

[4.5] 데칸-1-온;

(5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

(5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(벤질옥시)-2,2,2-트라이플루오로에틸)페닐)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온; 및

(5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항중 어느 한 항에 있어서,

라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

(5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온; 및

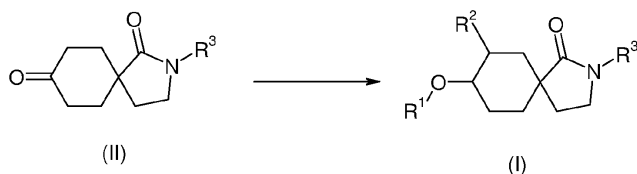
(5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 29

하기 (a), (b), (c) 또는 (d)를 포함하는, 제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

(a) 환원제의 존재하에서 화학식 II의 화합물의 반응

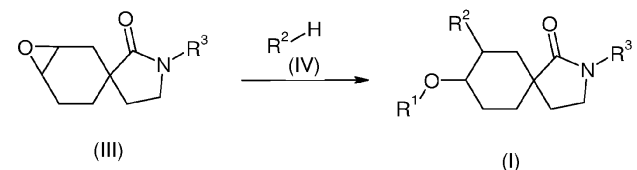


[상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 수소이고;

$R^3$ 은 제 1 항에 정의된 바와 같다];

(b) 화학식 IV의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물의 반응



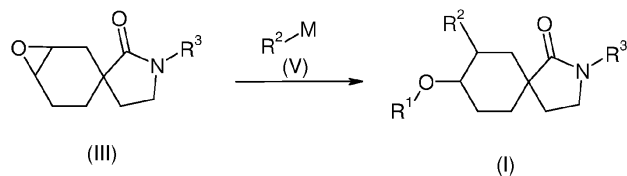
[상기 식에서,

$R^1$ 은 수소이고;

$R^2$ 는 알콕시, 사이클로알콕시, 할로알콕시 또는 할로사이클로알콕시이고;

$R^3$ 은 제 1 항에 정의된 바와 같다];

(c) 화학식 V의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물의 반응



[상기 식에서,

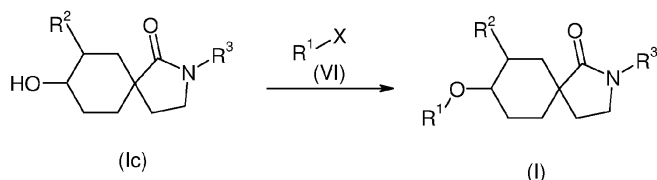
$R^1$ 은 수소이고;

$R^2$ 는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 알콕시알킬, 사이클로알콕시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 할로사이클로알킬, 할로사이클로알킬알킬 또는 할로사이클로알콕시알킬이고;

$R^3$ 은 제 1 항에 정의된 바와 같고;

M은 MgCl, MgBr 또는 Li이다]

(d) 화학식 VI의 화합물의 존재하에서 화학식 Ic의 화합물의 반응



[상기 식에서,

$R^1$ 은 알킬 또는 사이클로알킬이고;

$R^2$ 는 제 1 항에서 정의된 바와 같고;

$R^3$ 은 제 1 항에 정의된 바와 같고;

X는 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트이다].

### 청구항 30

제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

### 청구항 31

제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료 불활성 담체를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 32

효소인 호르몬-감수성 리파제와 관련된 장애에 의해 야기되는 질병을 치료 또는 예방하기 위한 제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

### 청구항 33

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물의

용도.

#### 청구항 34

제 33 항에 있어서,

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하기 위한 용도.

#### 청구항 35

제 33 항 또는 제 34 항에 있어서,

당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 용도.

#### 청구항 36

제 33 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 있어서,

유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 용도.

#### 청구항 37

제 33 항에 있어서,

심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 용도.

#### 청구항 38

제 33 항 또는 제 37 항에 있어서,

비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 용도.

#### 청구항 39

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 40

제 39 항에 있어서,

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 용도.

#### 청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서,

당뇨병을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 용도.

#### 청구항 42

제 39 항 내지 제 41 항중 어느 한 항에 있어서,

유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 용도.

#### 청구항 43

제 39 항에 있어서,

심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 용도.

#### 청구항 44



제 39 항 또는 제 43 항에 있어서,

비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 용도.

**청구항 45**

제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 있어서,

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 화합물.

**청구항 46**

제 45 항에 있어서,

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하기 위한 화합물.

**청구항 47**

제 45 항 또는 제 46 항에 있어서,

당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 화합물.

**청구항 48**

제 45 항 내지 제 47 항중 어느 한 항에 있어서,

유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 화합물.

**청구항 49**

제 45 항에 있어서,

심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 화합물.

**청구항 50**

제 45 항 또는 제 49 항에 있어서,

비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 화합물.

**청구항 51**

제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 방법.

**청구항 52**

제 51 항에 있어서,

당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하는 방법.

**청구항 53**

제 51 항 또는 제 52 항에 있어서,

당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법.

**청구항 54**

제 51 항 내지 제 53 항중 어느 한 항에 있어서,

유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 55

제 51 항에 있어서,

심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 56

제 51 항 또는 제 55 항에 있어서,

제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 57

제 1 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 있어서,

제 29 항에 따른 방법에 따라 제조되는 화합물.

#### 청구항 58

앞서 기재된 바와 같은 발명.

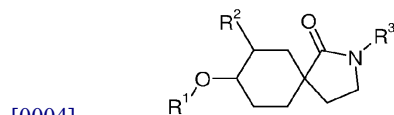
### 명 세 서

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 포유동물에서 치료 또는 예방에 유용한 유기 화합물, 구체적으로는 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료하기 위한 호르몬 감수성 리파제(HSL)의 저해제에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 하기 화학식 I의 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0003] [화학식 I]



[0005] 상기 식에서,

[0006] R<sup>1</sup>은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0007] R<sup>2</sup>는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알콕시알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 할로알콕시알킬, 할로사이클로알킬, 할로사이클로알킬알킬, 할로사이클로알콕시 또는 할로사이클로알콕시알킬이고;

[0008] R<sup>3</sup>은 페닐, 피리딘일, 피라진일, 피리미딜 또는 피리다진일, 또는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 페닐, 피리딘일, 피라진일, 피리미딜 및 피리다진일이다.

#### 배경 기술

[0009] 백색 지방 조직(WAT)의 주된 생리학적 역할은 다른 조직에 의해 요구될 때 에너지를 공급하는 것이다. 포유동물에서, 백색 지방 조직은 에너지가 과잉인 기간 동안 트리아실글라이세롤(TAG)의 형태로 연료 예비분을 축적하는 주요 에너지 저장 창고이다. TAG로부터의 유리 지방산(FFA)의 방출은 카테콜아민에 의해 자극되고, 인슐린, 글루카곤 및 에피네프린 같은 호르몬에 의해 조절된다. 트리아글라이세라이드의 호르몬 조절되는 가수분해

를 담당하는 것으로 생각되는 WAT에서의 가장 중요한 효소는 호르몬 감수성 리파제(HSL)이다.

[0010] 순환계에서의 비-에스터화된 지방산(NEFA)의 수준을 높이는 지방 세포 지방분해의 조절 장애는 비만 및 유형 2 당뇨병의 발병을 비롯한 공존 질환과 관련된다. 비만 또는 인슐린 저항성 개체는 증가된 내장 지방 조직 침착을 갖는다. 이들 침착물은 높아진 HSL 단백질 수준을 함유하고 향상된 지방 분해 활성을 나타내는데, 이들이 지방 분해의 인슐린-매개되는 억제에 대해 저항성이기 때문이다. 이는 유리 지방산(FFA)의 혈중 수준을 증가시키고, 이는 간, 췌장 및 근육 같은 WAT 외의 조직에 트라이글라이세라이드를 축적시킴으로 인해 인슐린 저항성을 더 악화시킨다. 따라서, 높아진 HSL 활성으로 인한 FFA의 높아진 혈중 수준은 비만 및 유형 2 당뇨병 개체에서 인슐린 저항성에 기여하고 그를 악화시킨다. HSL을 저해함으로써 악화된 혈중 FFA 및 트라이글라이세라이드 수준을 회복시키면, 간, 근육 및 췌장 같은 WAT 외의 조직에서의 트라이글라이세라이드의 축적을 감소시켜, 간의 글루코즈 생산량을 감소시키고 근육 지방산 산화를 증가시키고  $\beta$ -세포 기능을 개선한다.

[0011] 증가된 FFA는 또한 죽상경화증 및 심근 부전을 비롯한 심혈관 위험의 증가와 관련된다. 뿐만 아니라, 높은 지방 분해 활성 및 높아진 FFA는 고혈압 래트에서 인슐린 저항성 및 고혈압을 높인다. FFA는 간에 모이고 TAG의 생산을 증가시키는데, 이는 분비되는 극저밀도 지단백(VLDL) 내에 포장된다. 따라서, HSL의 활성을 감소시키면 혈액으로의 FFA의 방출을 감소시켜, TAG 합성을 위한 FFA의 간으로의 공급을 제한한다. 그러므로, HSL 저해제는 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알콜성 지방간염(NASH)의 치료로서 유리한 효과를 가질 수 있다.

### 발명의 내용

[0012] 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 이의 염 및 에스터; 및 치료 활성 성분으로서의 이의 용도; 상기 화합물의 제조 방법; 중간체; 약학 조성물; 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터를 함유하는 약제; 질병의 치료 또는 예방, 특히 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염의 치료 또는 예방에서의 상기 화합물, 염 또는 에스터의 용도; 및 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 상기 화합물, 염 또는 에스터의 용도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 용어 "알콕시"는 R'이 알킬기인 화학식 -OR'의 기를 나타낸다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-뷰톡시, 아이소뷰톡시 및 3급-뷰톡시를 포함한다. 구체적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 아이소프로폭시를 포함한다.

[0014] 용어 "알콕시알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 알콕시기로 대체된 알킬기를 나타낸다. 예시적인 알콕시알킬기는 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시프로필 및 에톡시프로필을 포함한다. 구체적인 알콕시알킬기는 메톡시메틸 및 메톡시메틸을 포함한다.

[0015] 용어 "알콕시할로알킬"은 알킬의 수소 원자중 하나 이상이 알콕시기로 대체되고 알킬의 수소 원자중 하나 이상이 할로젠으로 대체된 알킬을 나타낸다. 알콕시할로알킬의 예는 메톡시트라이플루오로에틸 또는 메톡시트라이플루오로프로필을 포함한다. 구체적인 알콕시할로알킬은 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸이다.

[0016] 용어 "알킬"은 탄소 원자 1 내지 12개, 특히 탄소 원자 1 내지 7개, 더욱 특히 탄소 원자 1 내지 4개의 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, 2급-뷰틸 및 3급-뷰틸을 나타낸다. 구체적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필 및 아이소프로필을 포함한다. 더욱 구체적으로 알킬기는 아이소프로필이다.

[0017] 용어 "알킬사이클로알킬"은 사이클로알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 알킬기로 대체된 사이클로알킬기를 나타낸다. 알킬사이클로알킬의 예는 메틸-사이클로프로필, 다이메틸-사이클로프로필, 메틸-사이클로뷰틸, 다이메틸-사이클로뷰틸, 메틸-사이클로펜틸, 다이메틸-사이클로펜틸, 메틸-사이클로헥실 및 다이메틸-사이클로헥실을 포함한다. 구체적인 알킬사이클로알킬기는 메틸-사이클로프로필 및 다이메틸-사이클로프로필을 포함한다.

[0018] 용어 "알킬사이클로알킬알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 알킬사이클로알킬기로 대체된 알킬기를 나타낸다. 알킬사이클로알킬알킬의 예는 메틸-사이클로프로필메틸, 다이메틸-사이클로프로필메틸, 메틸-사이클로프로

로필에틸, 다이메틸-사이클로프로필에틸, 메틸-사이클로뷰틸메틸, 다이메틸-사이클로뷰틸메틸, 메틸-사이클로뷰틸에틸, 다이메틸-사이클로뷰틸에틸, 메틸-사이클로펜틸메틸, 다이메틸-사이클로펜틸메틸, 메틸-사이클로펜틸에틸, 다이메틸-사이클로펜틸에틸, 메틸-사이클로헥실메틸, 다이메틸-사이클로헥실메틸, 메틸-사이클로헥실에틸, 다이메틸-사이클로헥실에틸, 메틸-사이클로헵틸메틸, 다이메틸-사이클로헵틸메틸, 메틸-사이클로헵틸에틸, 다이메틸-사이클로헵틸에틸, 메틸-사이클로옥틸메틸, 다이메틸-사이클로옥틸메틸, 메틸-사이클로옥틸에틸 및 다이메틸-사이클로옥틸에틸을 포함한다.

[0019] 용어 "벤질옥시할로알킬"은 알킬의 수소 원자중 하나가 벤질옥시기로 대체되고 알킬의 수소 원자중 하나 이상이 할로겐으로 대체된 알킬을 나타낸다. 벤질옥시할로알킬의 예는 벤질옥시트라이플루오로에틸 또는 벤질옥시트라이플루오로프로필을 포함한다. 구체적인 벤질옥시할로알킬은 2,2,2-트라이플루오로-1-벤질옥시에틸이다.

[0020] 용어 "사이클로알콕시"는 R'이 사이클로알킬기인 화학식  $-O-R'$ 의 기를 나타낸다. 사이클로알콕시기의 예는 사이클로프로폭시, 사이클로뷰톡시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 사이클로헵틸옥시 및 사이클로옥틸옥시를 포함한다. 구체적인 사이클로알콕시기는 사이클로프로폭시이다.

[0021] 용어 "사이클로알콕시알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 사이클로알콕시기로 대체된 알킬기를 나타낸다. 사이클로알콕시알킬기의 예는 사이클로프로폭시메틸, 사이클로프로폭시에틸, 사이클로뷰톡시메틸, 사이클로뷰톡시에틸, 사이클로펜틸옥시메틸, 사이클로펜틸옥시에틸, 사이클로헥실옥시메틸, 사이클로헥실옥시에틸, 사이클로헵틸옥시메틸, 사이클로헵틸옥시에틸, 사이클로옥틸옥시메틸 및 사이클로옥틸옥시에틸을 포함한다.

[0022] 용어 "사이클로알킬"은 고리 탄소 원자 3 내지 10개의 1가 포화 일환상 또는 이환상 탄화수소기, 특히 고리 탄소 원자 3 내지 8개의 1가 포화 일환상 탄화수소기를 나타낸다. 이환상은 2개의 탄소 원자를 공통으로 갖는 두 포화 탄소환으로 이루어짐을 의미한다. 특정 사이클로알킬기는 일환상이다. 일환상 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰탄일, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 이환상 사이클로알킬의 예는 바이사이클로[2.2.1]헵탄일 또는 바이사이클로[2.2.2]옥탄일이다. 구체적인 일환상 사이클로알킬기는 사이클로프로필이다.

[0023] 용어 "사이클로알킬알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 사이클로알킬기로 대체된 알킬기를 나타낸다. 사이클로알킬알킬의 예는 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로뷰틸프로필 및 사이클로펜틸뷰틸을 포함한다.

[0024] 용어 "할로알콕시"는 알콕시기의 수소 원자중 하나 이상이 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체된 알콕시기를 나타낸다. 할로알콕시의 예는 플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시, 트라이플루오로메틸에톡시, 트라이플루오로다이메틸에톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함한다. 구체적인 할로알콕시기는 트라이플루오로메톡시 및 트라이플루오로에톡시이다. 더욱 구체적인 할로알콕시기는 트라이플루오로메톡시 및 2,2,2-트라이플루오로에톡시이다.

[0025] 용어 "할로알콕시알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 할로알콕시기로 대체된 알킬기를 나타낸다. 할로알콕시알킬의 예는 플루오로메톡시메틸, 다이플루오로메톡시메틸, 트라이플루오로메톡시메틸, 플루오로에톡시메틸, 다이플루오로에톡시메틸, 트라이플루오로에톡시메틸, 플루오로메톡시에틸, 다이플루오로메톡시에틸, 트라이플루오로메톡시에틸, 플루오로에톡시에틸, 다이플루오로에톡시에틸, 트라이플루오로에톡시에틸, 플루오로메톡시프로필, 다이플루오로메톡시프로필, 트라이플루오로메톡시프로필, 플루오로에톡시프로필, 다이플루오로에톡시프로필 및 트라이플루오로에톡시프로필을 포함한다.

[0026] 용어 "할로알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체된 알킬기를 나타낸다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 트라이플루오로메틸에틸 및 펜타플루오로에틸을 포함한다. 구체적인 할로알킬기는 트라이플루오로메틸 및 트라이플루오로에틸이다.

[0027] 용어 "할로사이클로알콕시"는 사이클로알콕시기의 수소 원자중 하나 이상이 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 구체적으로는 플루오로 원자로 대체된 사이클로알콕시기를 나타낸다. 할로사이클로알콕실의 예는 플루오로사이클로프로폭시, 다이플루오로사이클로프로폭시, 플루오로사이클로뷰톡시 및 다이플루오로사이클로뷰톡시를 포함한다.

[0028] 용어 "할로사이클로알콕시알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 할로사이클로알콕시로 대체된 알킬기를 나타낸다. 할로사이클로알콕시알킬의 예는 플루오로사이클로프로폭시메틸, 다이플루오로사이클로프로폭시메틸, 플루오로사이클로프로폭시에틸, 다이플루오로사이클로프로폭시에틸, 플루오로사이클로뷰톡시메틸, 다이플루오로

사이클로뷰톡시메틸, 플루오로사이클로뷰톡시에틸 및 다이플루오로사이클로뷰톡시에틸을 포함한다.

- [0029] 용어 "할로사이클로알킬"은 사이클로알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 특히 플루오로 원자로 대체된 사이클로알킬기를 나타낸다. 할로사이클로알킬의 예는 플루오로사이클로프로필, 다이플루오로사이클로프로필, 플루오로사이클로뷰틸 및 다이플루오로사이클로뷰틸을 포함한다.
- [0030] 용어 "할로사이클로알킬알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 할로사이클로알킬로 대체된 알킬기를 나타낸다. 할로사이클로알킬알킬의 예는 플루오로사이클로프로필메틸, 다이플루오로사이클로프로필메틸, 플루오로사이클로프로필에틸, 다이플루오로사이클로프로필에틸, 플루오로사이클로뷰틸메틸, 다이플루오로사이클로뷰틸메틸, 플루오로사이클로뷰틸에틸 및 다이플루오로사이클로뷰틸에틸을 포함한다.
- [0031] 용어 "할로젠"과 "할로"는 본원에서 호환성 있게 사용되며, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 나타낸다. 구체적인 할로젠은 클로로 및 플루오로이다. 더욱 구체적인 할로젠은 플루오로이다.
- [0032] 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 나타낸다.
- [0033] 용어 "하이드록시할로알킬"은 알킬의 수소 원자중 하나 이상이 하이드록시기로 대체되고 알킬의 수소 원자중 하나 이상이 할로젠으로 대체된 알킬을 나타낸다. 하이드록시할로알킬의 예는 하이드록시트라이플루오로에틸, 하이드록시트라이플루오로프로필 및 하이드록시헥사플루오로프로필을 포함한다. 구체적인 하이드록시할로알킬은 2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸이다.
- [0034] 용어 "하이드록시알킬"은 알킬기의 수소 원자중 하나 이상이 하이드록시기로 대체된 알킬기를 나타낸다. 하이드록시알킬의 예는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시메틸프로필 및 다이하이드록시프로필을 포함한다.
- [0035] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하며 생물학적으로나 다른 면으로 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 가리킨다. 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기 산(특히, 염산), 및 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등과 같은 유기 산으로 염을 형성한다. 또한, 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 부가함으로써 염을 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도되는 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하지만, 이들로 국한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유도되는 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 천연에서 발생하는 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 환상 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리미민 수지 등의 염을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 화학식 I의 화합물의 구체적인 약학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드 염, 메테인설폰산 염 및 시트르산 염이다.
- [0036] "약학적으로 허용가능한 에스터"는 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어 생체 내에서 모 화합물로 재전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있음을 의미한다. 이러한 화합물의 예는 메톡시메틸 에스터, 메틸티오메틸 에스터 및 피발로일옥시메틸 에스터 같은 생리학적으로 허용가능하고 대사 면에서 불안정한 에스터 유도체를 포함한다. 또한, 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성시킬 수 있고 대사 면에서 불안정한 에스터와 유사한, 화학식 I의 화합물의 임의의 생리학적으로 허용가능한 등가물은 본 발명의 영역 내에 속한다.
- [0037] 용어 "보호기"(PG)는 합성 화학 분야에서 통상적으로 관련되는 의미에서 화학 반응이 다른 보호되지 않은 반응 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 복수개의 작용기를 갖는 화합물의 반응성 부위를 선택적으로 차단하는 기를 나타낸다. 보호기는 적절한 시점에서 제거될 수 있다. 예시적인 보호기는 아미노-보호기, 카복시-보호기 또는 하이드록시-보호기이다. 구체적인 보호기는 3급-뷰톡시카본일(Boc), 벤질옥시카본일(Cbz), 플루오렌일메톡시카본일(Fmoc) 및 벤질(Bn)이다. 다른 구체적인 보호기는 3급-뷰톡시카본일(Boc) 및 플루오렌일메톡시카본일(Fmoc)이다. 더욱 구체적인 보호기는 벤질기(Bn)이다.
- [0038] 화학식 I의 화합물은 몇 개의 비대칭적인 중심을 함유할 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체, 예컨대 라세미체 같은 거울상 이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분 입체 이성질체, 부분 입체 이성질체의 혼합물, 부분 입체 이성질체의 라세미체 또는 부분 입체 이성질체의 라세미체의 혼합물 형태로 존재할 수 있다.
- [0039] 칸-잉골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 협약에 따라, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 형태일 수 있다.
- [0040] 또한, 본 발명의 실시양태는 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에

스터, 특히 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 더욱 특히 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

- [0041] 본 발명의 다른 실시양태는  $R^2$ 가 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 사이클로알콕시, 할로알킬 또는 할로알콕시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0042] 본 발명의 구체적인 실시양태는  $R^2$ 가 알킬, 알콕시, 할로알킬 또는 할로알콕시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0043] 본 발명의 다른 실시양태는  $R^2$ 가 알킬, 알콕시 또는 할로알콕시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 실시양태는  $R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0045] 본 발명의 다른 실시양태는  $R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시 또는 트라이플루오로에톡시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0046] 본 발명은 또한  $R^2$ 가 알킬 또는 할로알콕시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0047] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는  $R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필 또는 트라이플루오로에톡시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0048] 본 발명의 더욱 구체적인 실시양태는  $R^2$ 가 알킬인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0049] 또한, 본 발명의 실시양태는  $R^2$ 가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 아이소프로필인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0050] 본 발명은 또한  $R^2$ 가 아이소프로필인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0051] 본 발명의 다른 실시양태는  $R^2$ 가 할로알콕시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0052] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는  $R^2$ 가 트라이플루오로에톡시인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0053] 본 발명의 구체적인 실시양태는  $R^3$ 이 페닐, 또는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0054] 본 발명의 실시양태는 또한  $R^3$ 이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0055] 본 발명은 또한  $R^3$ 이 할로알콕시, 하이드록시할로알킬, 알콕시할로알킬 및 벤질옥시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0056] 또한, 본 발명의 실시양태는  $R^3$ 이 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시, 2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸, 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸 및 1-벤질옥시-2,2,2-트라이플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0057] 본 발명의 다른 실시양태는  $R^3$ 이 할로알콕시 및 알콕시할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0058] 본 발명은 또한  $R^3$ 이 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시 및 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸로부터 독립적으로 선택되는 1개의 치환기로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.



[0059] 또한, 본 발명의 실시양태는  $R^3$ 이 1개의 할로알콕시로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

[0060] 본 발명의 실시양태는 또한  $R^3$ 이 4-트라이플루오로메톡시페닐 또는 4-트라이플루오로에톡시페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

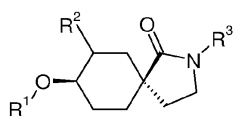
[0061] 본 발명의 다른 실시양태는  $R^3$ 이 1개의 알콕시할로알킬로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

[0062] 본 발명의 특정 실시양태는  $R^3$ 이 1개의 2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸로 치환된 페닐인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

[0063] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는  $R^1$ 이 수소인 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

[0064] 본 발명의 다른 실시양태는 하기 화학식 Ia의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다:

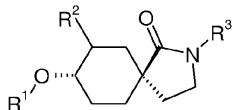
[0065] [화학식 Ia]



[0066]

[0067] 또한, 본 발명의 다른 실시양태는 하기 화학식 Ib의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다:

[0068] [화학식 Ib]



[0069]

[0070] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 구체적인 예는 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

[0071] 라세미-(5S,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0072] 라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0073] 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0074] 라세미-(5R,7R,8R)-7-에톡시-8-하이드록시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0075] 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0076] (5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0077] (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0078] 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-메톡시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0079] 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로폭시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0080] 라세미-(5S,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

[0081] 라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온;

5] 데칸-1-온;

[0082] 라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-(2, 2, 2-트라이플루오로-에톡시)-2-[4-(2, 2, 2-트라이플루오로-에톡시)페닐]-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0083] 라세미-(5R, 7R, 8R)-7-에톡시-8-하이드록시-2-(4-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0084] 라세미-(5R, 7R, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0085] (5R, 7R, 8R) 및 (5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-((R)-2, 2, 2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0086] (5R, 7R, 8R) 및 (5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2, 2, 2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0087] (5R, 7R, 8R) 및 (5S, 7S, 8S)-2-(4-((R)-1-(벤질옥시)-2, 2, 2-트라이플루오로에틸)페닐)-8-하이드록시-7-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0088] (5R, 7R, 8R) 및 (5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2, 2, 2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온.

[0089] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 다른 구체적인 예는 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다:

[0090] 라세미-(5S, 7S, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0091] (5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0092] 라세미-(5S, 7S, 8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-[4-(2, 2, 2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온;

[0093] (5R, 7R, 8R) 및 (5S, 7S, 8S)-8-하이드록시-7-(2, 2, 2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2, 2, 2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5] 데칸-1-온.

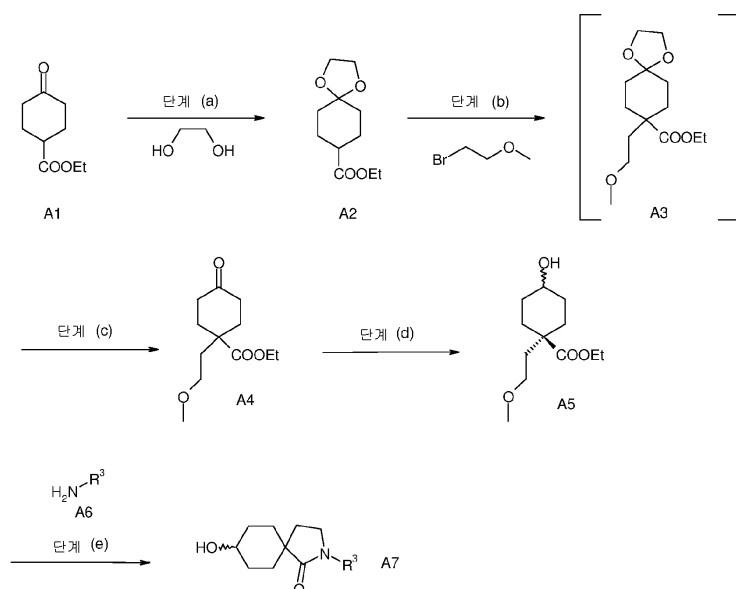
[0094] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 본 발명의 목적이다.

[0095] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조는 연속적인 합성 경로로 또는 집중적인 합성 경로로 수행될 수 있다. 본 발명의 합성은 하기 반응식으로 도시된다. 반응 및 생성되는 생성물의 정제를 수행하는데 요구되는 기술은 당 업자에게 공지되어 있다. 반응 동안 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체의 혼합물이 생성되는 경우에는, 본원에 기재되거나 또는 당 업자에게 공지되어 있는 방법, 예를 들어 키랄 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 이들 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체를 분리할 수 있다. 방법의 하기 기재에 사용되는 치환기 및 지수는 본원에 주어진 의미를 갖는다. 이환상 및 삼환상 주쇄 구조상의 상대적인 형태는 적절한 입체 서술자로 표시되는데, 화합물이 라세미 혼합물로서 수득되는 경우에는 이를 명칭과 함께 서술자 "라세미(rac)"로 표시한다.

[0096] 반응식 1은 본원에 기재되는 방법에 사용되는 몇몇 핵심 중간체의 합성을 개략적으로 기재한다.



[0097] [반응식 1]



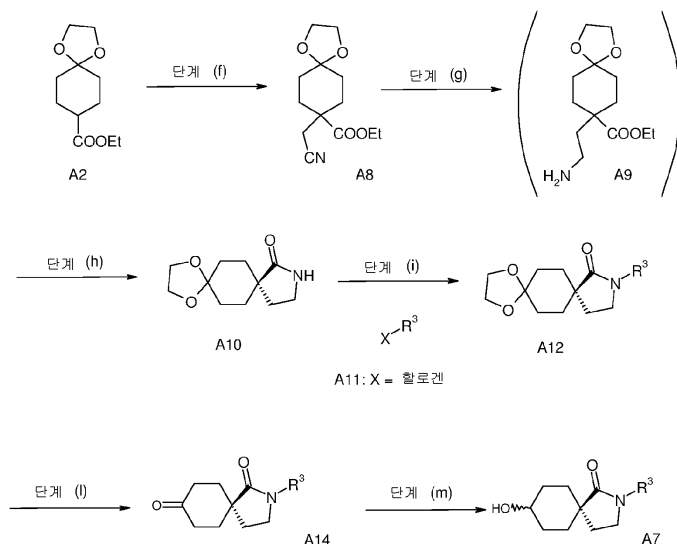
[0098]

[0099] 문헌에 공지되어 있는 방법에 따라 시판중인 케톤(A1)을 예컨대 케탈로서 보호하여(단계 (a)) 화합물(A2)을 생성시킬 수 있다. 이어, THF, DMF, 다이에틸에터 등과 같은 적절한 용매 중에서 리튬 다이아이스프로필아마이드, 리튬 또는 소듐 헥사메틸다이실라제인, 포타슘 3급-부틸레이트 등과 같은 적합한 염기로 처리함으로써 케탈(A2)을 적절한 위치에서 알킬화시킨 다음 적절한 친전자체인 1-브로모-2-메톡시에테인을 부가하여 화합물(A3)을 생성시킨다(단계 (b)). 요구되는 경우 화합물(A3)을 분리할 수 있거나, 또는 반응 단계 (b)의 후처리 동안 케탈기를 제거할 수 있다(단계 (c)). 조질 화합물(A3)을 -15℃ 내지 100℃에서 HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HBr 등과 같은 강력한 무기산 수용액으로 케탈 보호기의 가수분해가 완결될 때까지 처리하여(단계 (c)), 화합물(A4)을 생성시킨다. 중간체(A4)로부터 출발하여, MeOH, EtOH, THF, 다이에틸에터 등과 같은 적절한 용매중에서, -78℃에서 환류 온도에 이르는 다양한 온도에서, 예컨대 NaBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, SMEAH, L-셀렉트라이트 등과 같은 다양한 환원제로 카보닐기를 환원시킴으로써(단계 (d)), 시스 알콜과 트랜스 알콜(A5)의 혼합물을 제조할 수 있다.

[0100]

화합물(A5)을 0℃에서 150℃에 이르는 다양한 온도에서 톨루엔, 벤젠, 클로로폼, 다이옥세인 등과 같은 적합한 용매 중에서 적절한 화합물(A6) 및 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AlCl 같은 적절한 루이스산으로 처리하여 핵심 중간체(A7)를 제공함으로써 반응식 1의 단계 (e)에 개략적으로 기재된 바와 같이 2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온 주쇄의 후속 형성을 달성할 수 있다.

[0101] [반응식 2]



[0102]

[0103] 중간체(A7)를 제공하는 다른 경로가 반응식 2에 개략적으로 기재된다. 이 경우에는, 보호된 출발 물질(A2)을 THF, 에터 등과 같은 적절한 용매 중에서 LDA, LiHMDS, NaH 등과 같은 적합한 염기의 존재하에 적합한  $\alpha$ -할로 아세트나이트릴로 알킬화시켜, 나이트릴(A8)을 제공한다(단계 (f)). 락탐(A10)을 수득하기 위하여, 예를 들어  $\text{PtO}_2$  등과 같은 적합한 촉매의 존재하에서 촉매에 의해 수소화시킴으로써 나이트릴기를 1급 아민으로 환원시킨다(중간체(A9))(단계 (g)). 이 특정 반응 단계에서 원치 않는 부반응을 방지하기 위하여 산 또는 염기 같은 적합한 첨가제가 필요할 수 있다. 반응 단계 (g)에서의 후처리 조건에 따라, 락탐(A10)으로의 환화(단계 (h))가 용이하게 일어날 수 있기 때문에 중간체(A9)를 단리시켜야 하지 않을 수 있다. 예를 들어 강산의 존재에 의해 화합물(A9)의 환화가 억제되는 경우에는, 염기에 의해 아민기를 유리시켜 실온에서 또는 가열하에 단계 (h)를 특별하게 수행하는 것이 적절하다. 중간체(A10)에 있어서는, 다양한  $\text{R}^3$  기를 락탐 질소에 도입할 수 있다(단계 (i)). 구리 또는 팔라듐 촉매에 의해 촉진되는 중간체(A11)와의 커플링 반응[중간체(A12)를 제공함]으로 이러한 변형이 가능하다. 이러한 변형은 전통적인 골드버그(Goldberg) 반응이다(이 방법에 대해서는 예를 들어 부흐발트(Buchwald) 등의 문헌 JACS 2002, 124, 페이지 7421을 참조한다). 적절한 중간체(A11)를 사용하는 적합한 조건은 예를 들어 CuI 및 예컨대 DMF 같은 용매 중에서 리간드로서 N,N'-다이메틸에틸렌다이아민 및 염기로서  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ; 또는 촉매로서 아세트산팔라듐(II) 및 예를 들어 톨루엔 같은 용매 중에서 리간드로서 비스(다이페닐포스피노)-페로센(DPPF) 및 염기로서 3급-부톡시화나트륨을 포함한다.

[0104] 산성 가수분해에 의해, 예를 들어 HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  등과 같은 무기 산 수용액으로 처리함으로써 중간체(A12)를 케톤(A14)으로 전환시킨다(단계 (l)). 중간체(A4)에 대해 앞서 기재된 바와 같이 화합물(A14)의 케토 카본일기의 후속 환원을 수행하여,시스 알콜과 트랜스 알콜(A7)의 혼합물을 다시 제공한다(단계 (m)).  $-78^\circ\text{C}$ 에서 환류 온도에 이르는 다양한 온도에서 MeOH, EtOH, THF, 다이에틸에터 등과 같은 적절한 용매 중에서 예컨대  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ , SMEAH, L-셀렉트라이드 등과 같은 다양한 환원제로 이 단계를 수행할 수 있다.

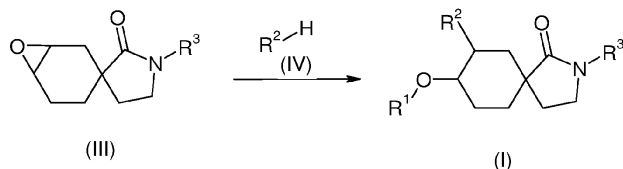


[0111] [상기 식에서,

[0112]  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소이고;

[0113]  $R^3$ 은 본원에서 정의된 바와 같다]

[0114] (b) 하기 화학식 IV의 화합물의 존재하에서 하기 화학식 III의 화합물을 반응시킴(특히 용매, 구체적으로는  $R^2$ -H 중에서 에르븀(III) 트라이플루오로메테인설포네이트의 존재 또는 부재하에서 염기, 구체적으로는 수소화나트륨 및 3급-부톡시화칼륨의 존재하에서):



[0115]

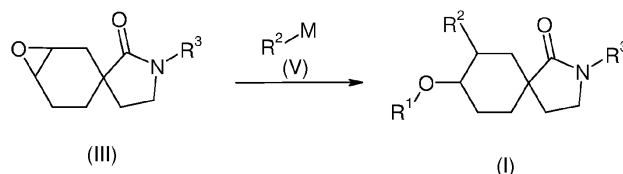
[0116] [상기 식에서,

[0117]  $R^1$ 은 수소이고;

[0118]  $R^2$ 는 알콕시, 사이클로알콕시, 할로알콕시 또는 할로사이클로알콕시, 더욱 구체적으로는 알콕시이고;

[0119]  $R^3$ 은 본원에서 정의된 바와 같다]

[0120] (c) 하기 화학식 V의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물을 반응시킴(특히,  $-78^\circ\text{C}$  내지 환류 온도, 구체적으로는  $-78^\circ\text{C}$  내지  $0^\circ\text{C}$ 로 구성되는 온도에서 용매, 구체적으로는 다이에틸 에터 및 테트라하이드로퓨란 중에서 구리 첨가제, 구체적으로는 CuCN의 존재 또는 부재하에서):



[0121]

[0122] [상기 식에서,

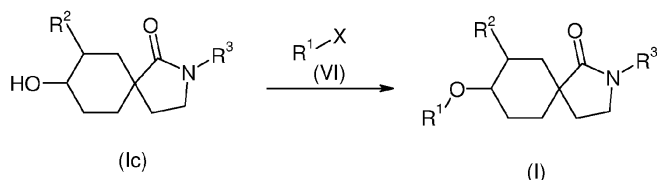
[0123]  $R^1$ 은 수소이고;

[0124]  $R^2$ 는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 알콕시알킬, 사이클로알콕시알킬, 할로알킬, 할로알콕시알킬, 할로사이클로알킬, 할로사이클로알킬알킬 또는 할로사이클로알콕시알킬이고;

[0125]  $R^3$ 은 본원에서 정의된 바와 같고;

[0126] M은 MgCl, MgBr 또는 Li이다]

[0127] (d) 하기 화학식 VI의 화합물의 존재하에서 하기 화학식 Ic의 화합물을 반응시킴(특히,  $-78^\circ\text{C}$  내지 환류 온도로 구성된 온도에서 용매, 구체적으로는 다이클로로메테인, 다이에틸 에터 또는 테트라하이드로퓨란 중에서 염기, 구체적으로는 수소화나트륨 및 3급-부톡시화칼륨의 존재하에서):



[0128]

[0129] [상기 식에서,

- [0130]  $R^1$ 은 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0131]  $R^2$  및  $R^3$ 은 본원에서 정의된 바와 같고;
- [0132] X는 할로젠, 특히 클로로 및 브로모, 메실레이트 또는 토실레이트이다].
- [0133] 또한, 본 발명의 목적은 치료 활성 성분으로서 사용하기 위한 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다,
- [0134] 마찬가지로, 본 발명의 목적은 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물 및 치료 불활성 담체를 포함하는 약학 조성물이다.
- [0135] 또한 본 발명의 목적은 효소인 호르몬-감수성 리파제에 관련된 장애에 의해 야기되는 질병의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0136] 본 발명은 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0137] 본 발명은 특히 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만의 치료 또는 예방을 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0138] 본 발명의 구체적인 실시양태는 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0139] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는 유형 II 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0140] 또한, 본 발명의 실시양태는 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염의 치료 또는 예방을 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0141] 본 발명의 구체적인 실시양태는 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염의 치료 또는 예방을 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0142] 본 발명은 또한 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0143] 본 발명은 특히 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0144] 본 발명의 구체적인 실시양태는 당뇨병을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0145] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는 유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0146] 또한, 본 발명의 실시양태는 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0147] 본 발명의 구체적인 실시양태는 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물의 용도이다.
- [0148] 본 발명은 구체적으로 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다.
- [0149] 본 발명의 특정 실시양태는 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0150] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.

- [0151] 또한, 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는 유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0152] 또한, 본 발명의 구체적인 실시양태는 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0153] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하기 위한 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0154] 또한, 본 발명의 목적은 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증, 비만, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0155] 또한, 본 발명의 구체적인 목적은 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 당뇨병, 대사 증후군, 이상지질혈증, 죽상경화증 또는 비만을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0156] 본 발명의 구체적인 실시양태는 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0157] 본 발명의 다른 구체적인 실시양태는 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 유형 II 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0158] 또한, 본 발명의 실시양태는 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 심혈관 질환, 심근 부전, 염증, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0159] 또한, 본 발명의 다른 실시양태는 상기 기재된 화학식 I에 따른 화합물 효과량을 투여함을 포함하는, 비알콜성 지방간 질환 또는 비알콜성 지방간염을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0160] 본 발명의 추가적인 목적은 상기 기재된 임의의 한 방법에 따라 제조되는 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 포함한다.
- [0161] 분석 절차
- [0162] 인간의 전체 길이의 호르몬 감수성 리파제-His<sup>6</sup>의 생성:
- [0163] 1) 클로닝: 시판되는 인간 뇌 폴리A+RNA로부터 cDNA를 준비하고, 중첩 PCR의 템플레이트(template)로서 사용하여 3'-His6 태그를 갖는 전체 길이의 인간의 HSL ORF를 생성시켰다. 이 전체 길이 삽입물을 pFast-BAC 벡터 내로 클로닝시키고, 몇 개의 단클론의 DNA-서열을 확인하였다. 3'-His6 태그를 갖는 올바른 전체 길이의 클론으로부터의 DNA를 사용하여 이.콜라이(E. coli) 균주 DH10BAC를 형질전환시켰다. 생성되는 백미드(bacmid) DNA를 사용하여 단백질 생성을 위한 적정된 바쿨로바이러스 원료를 생성시켰다. 추가적인 C-말단 His6-태그로, 코딩된 HSL의 서열을 스위스프로트(Swissprot) 엔트리 Q05469에 맞춘다.
- [0164] 2) 단백질 정제: 배양: 5.5L, 인간의 전체 길이의 HSL-His<sup>6</sup>을 발현하는 최고 5개의 세포, 48시간, 25 μM E-64를 함유함. 세포 계수:  $1.78 \times 10^{10}$  개 세포/ml, 90% 생존율.
- [0165] 세포를 해동시켰다. 얼음 상에서, 10% 글라이세올, 25mM 트리스-Cl, 300mM NaCl, 10mM 이미다졸, 10mM 2-머캅토에탄올, 2 μg 펩스타틴/ml, 2 μg 류펩틴/ml, 2 μg 안티팬(antipain)/ml를 함유하는, pH 8.0, 4℃의 염기 완충액에, 475ml의 최종 부피로 세포를 현탁시켰다( $3.75 \times 10^7$  개 세포/ml). 3×30초에서 위생 처리하고, 루브롤(Lubrol) PX를 0.2%의 최종 농도로 첨가한 다음, 4℃에서 15분간 교반하고 원심분리시켰다(25k×g, 60분, 4℃). 미리 세척하고 평형 상태로 만든 Ni-NTA 아가로스[퀴아젠(Qiagen) 30210] 60ml와 가용성 단백질을 혼합한 다음, 4℃에서 45분간 반복적으로 뒤집고 5분동안 1000rpm으로 원심분리시킨 다음 수지를 5분간 침전되도록 두었다. 상청액을 제거하고, 0.2% 루브롤 PX를 함유하는 염기 완충액 5부피를 사용하여 원심분리 용기 내에서 수지를 세척하였다. 원심분리를 다시 수행한 다음, 상청액을 따라버렸다. 일회용 필터 단위장치[날지(Nalge) 450-0080]에서 0.8 μm 막 위로 수지를 붓고, 0.2% 루브롤 PX를 함유하는 염기 완충액 5부피로 세척하였다. 이어, 60mM 이미다졸을 함유하는 염기 완충액(pH 7.5, 4℃) 30부피로 이를 세척하였다. 수지를 완충액으로 반복해서 뒤집음으로써(30분, 4℃), 25mM 트리스-Cl, 300mM NaCl, 200mM 이미다졸, 10mM 2-머캅토에탄올 5부피(pH 7.5, 4℃)로 단백질을 용리시켰다. 0.2 μm 막 일회용 필터 단위장치[밀리포어(Millipore) SCGP U02 RE] 상에 수지를



포획시키고, 용리액을 용기에 수거하였다. 30k MWC0 원심분리 필터 장치[사토리우스 비바사이언스 비바셀 (Sartorius Vivascience Vivacell) 100, VC1022]를 이용하여 용리액을 20ml까지 농축시켰다. 이어, 이를 4℃에서 하룻밤동안 10% 글라이세롤, 25mM 트리스-Cl, 300mM NaCl, 0.2mM EDTA, 0.2mM DTT(pH 7.5, 4℃) 2L에 대해 2회 투석시켰다. 0.22 $\mu$ m 일회용 필터 단위장치(밀리포어 SCGP00525)를 사용하여 단백질을 여과하였다. 280=0.67cm<sup>-1</sup>mg<sup>-1</sup>을 이용하여 280nm에서의 흡광도로부터 단백질 농도를 계산하였다. 수득량은 총 235mg이었다. 단백질을 -80℃에서 저장하였다.

[0166] 인간의 호르몬-감수성 리파제(HSL) 효소 저해 분석:

[0167] 기질로서 2,3-다이머캅토-1-프로판올 트라이뷰틸레이트[알드리치(Aldrich), 미주리주 세인트 루이스 소재]를 사용하여 비색 분석에 의해 HSL 효소 활성을 측정하였다. 전형적으로는, 4℃에서 균질한 현탁액이 될 때까지 초음파 처리함으로써 100mM MOPS(pH 7.2, 0.2mg/ml 지방산-비함유 BSA)중 1.5mM 2,3-다이머캅토-1-프로판올 트라이뷰틸레이트(DMPT)를 제조하였다. 시험 화합물(DMSO중 2mM 원료)을 DMSO 중에서 연속해서 3배 희석시켰다. 1.5mM DMPT 함유 용액에 화합물 용액을 24배 희석시켰고, 384개-웰 미소적정판[코닝 코스터(Corning Costar)]에 웰 1개당 18 $\mu$ l를 첨가하였다. 웰 1개당 12 $\mu$ l의 인간 HSL(15ug/ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 37℃에서 20분간 항온 처리하였다. DMSO+1.2% SDS 및 0.6% 트리톤(Triton) X-100중 12mM 다이티오-비스-(2-나이트로벤조산)(DTNB) 6 $\mu$ l를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분간 항온 처리하였다. 인비전 리더(Envision Reader)[퍼킨엘머 라이프 앤드 어널리티컬 사이언시즈(PerkinElmer Life and Analytical Sciences), 코넥티컷주 셸튼 소재] 상에서 405nm에서의 흡광도를 판독함으로써 생성물 생성을 모니터링하였다.

[0168] 세포 분석:

[0169] 하기 분석을 이용하여 완전한 세포(지방 세포)에서의 지방 분해를 억제하는 화합물의 효과를 측정하였다.

[0170] 200 $\mu$ l 성장 배지(DMEM/10% 송아지 혈청/1×항생제-항진균제)에서 3T3-L1 지방 전구 세포를 웰 1개당 세포 20,000개의 밀도로 96개-웰 적정판에 접종하여 풍부해질(confluent) 때까지 배양하였다. 풍부해진지 48시간 후에, 배지를 제거하고 세포를 분화 배지(DMEM/10% FBS/1×항생제-항진균제, 추가: 1 $\mu$ M IBMX 포스포다이에스테라제의 IBMX(3-아이소뷰틸-1-메틸잔틴) 저해제, 1 $\mu$ M 텍사메타손, 1 $\mu$ M 로시글리타존, 10ug/ml 인슐린)로 세포를 지방 세포로 분화시켰다. 세포를 상기 배지에서 3일간 배양한 다음, 배지를 분화 후 배지(DMEM/10% FBS, 추가: 10ug/ml 인슐린)로 바꾸고 세포를 추가로 3일동안 배양하였다. 이어, 배치를 유지 배지(DMEM/10% FBS)로 바꾸었다. 사용할 때까지 세포에 매 3일마다 유지 배지를 공급하였다. 96개-웰 적정판에서 분화를 개시한지 9일 내지 14일 후에 지방 분해 분석을 수행할 수 있다.

[0171] 지방 분해 분석은 다음과 같이 실행하였다. 지방 세포를 200 $\mu$ l 크랩스 링거 바이카본에이트 헤페스(Krebs Ringer Bicarbonate Hepes) 완충액(KRBH)/3% BSA로 2회 세척하였다. 시험 화합물은 DMSO중에서 10mM이었고, DMSO 중에서 5mM로 먼저 희석시켰다. 이어, 이들을 DMSO 중에서 연속적으로 5배 희석시켰다(5mM 내지 320pM). 이어, 각 화합물을 KRBH/3% BSA(0.5% DMSO 최종) 중으로 200배 희석시켰다. 생성되는 용액은 최종 25 $\mu$ M 내지 1.6pM이다. 희석된 화합물 150 $\mu$ l를 각 웰에첨가하고(삼중으로), 세포를 37℃에서 30분간 예비 배양시켰다. 포스콜린(Forskolin)(최종 50 $\mu$ M)을 웰에 첨가하고 세포를 37℃에서 120분동안 배양하였다. 글라이세롤 분석을 위해 새로운 96개-웰 적정판에 100 $\mu$ l를 수거하였다. 글라이세롤 결정 키트[시그마(Sigma)]를 사용하여 생성된 글라이세롤의 양을 결정하였다.

실시예	HSL 인간 IC50 (uM)
1	0.067
2	0.0162
3	0.189
4	0.198
5	0.0664
6	0.158

실시예	HSL 인간 IC50 (uM)
7	0.0421
8	0.343
9	0.0733
10	0.0037
11	0.0024
12	0.35

실시예	HSL 인간 IC50 (uM)
13	0.994
14	0.422
15	0.136
16	0.175
17	1.067
18	0.185

[0172]

[0173] 상기 기재된 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스터는 0.0001uM 내지 1000uM의 IC<sub>50</sub> 값을 가지며, 특정 화합물은 0.001uM 내지 500uM의 IC<sub>50</sub> 값을 가지며, 다른 특정 화합물은 0.001uM 내지 5uM의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다. 상기 HSL 효소 저해 분석을 이용함으로써 이들 결과를 얻었다(uM은 마이크로몰을 의미한다).

[0174] 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약제(예를 들어 약학 제제의 형태)로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 예컨대 경구(예를 들어, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태), 비강(예를 들어, 비강 스프레이의 형태) 또는 직장(예를 들어, 좌약의 형태) 같이 신체 내로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 예컨대 근육내 또는 정맥내(예를 들어, 주사 용액의 형태) 같이 비경구 투여될 수도 있다.

[0175] 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 제조하기 위하여 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 보조제를 사용하여 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 가공할 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등을 예컨대 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 보조제로서 사용할 수 있다.

[0176] 연질 젤라틴 캡슐용으로서 적합한 보조제는 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 성분 및 액체 폴리올 등이다.

[0177] 용액 및 시럽의 제조에 적합한 보조제는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로즈, 전화당, 글루코즈 등이다.

[0178] 주사 용액에 적합한 보조제는 예컨대 물, 알콜, 폴리올, 글라이세롤, 식물유 등이다.

[0179] 좌약에 적합한 보조제는 예컨대 천연 오일 또는 경화된 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

[0180] 또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 점도-증가 성분, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충제, 마스킹제 또는 산화 방지제도 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료 면에서 가치 있는 성분을 함유할 수 있다.

[0181] 투여량은 광범위한 한도 내에서 변할 수 있고, 물론 각각의 특정 경우에 개별적인 조건에 맞춰진다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 1일 투여량은 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 20mg, 바람직하게는 체중 1kg당 약 0.5mg 내지 4mg(예컨대, 1인당 약 300mg)(바람직하게는 예컨대 동량으로 구성될 수 있는 1회 내지 3회의 개별적인 투여량으로 분할되어)이 적합하다. 그러나, 표시되는 경우 본원에 주어진 상한이 초과될 수 있음이 명백하다.

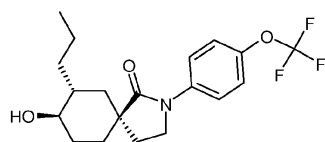
[0182] 이후, 한정하고자 하지 않는 실시예에 의해 본 발명을 예시한다.

[0183] 제조예가 거울상 이성질체의 혼합물로서 획득되는 경우에는, 본원에 기재된 방법에 의해 또는 예컨대 키랄 크로마토그래피 또는 결정화 같은 당 업자에게 공지되어 있는 방법에 의해 순수한 거울상 이성질체를 분리할 수 있다.

[0184] 실시예

[0185] 실시예 1

[0186] 라세미-(5S,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[0187] 단계 1: 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 에틸 에스터

[0189] 에틸-사이클로헥산온-4-카복실레이트(54.8g)를 톨루엔(120mL)에 용해시켰다. 이어, 에틸렌 글라이콜(24.8mL) 및 톨루엔-4-설폰산 일수화물(612mg)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤동안 환류시키고 물을 딥스타크(Dean-Stark) 장치로 공비 제거하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 얼음/물 증으로 부어넣은 다음 2M NaOH 수용액으로 pH 9까지 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 후, 여과하고 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헵테인증 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 잔류물을 정제하여, 표제 화합물을 담황색 액체로서 획득하였다 (39.5g, 57%). MS (ESI)=215.3 (MH<sup>+</sup>).



- [0190] 단계 2: 1-(2-메톡시-에틸)-4-옥소-사이클로헥세인카복실산 에틸 에스터
- [0191] -5℃에서(얼음/메탄올 욕) 45분간에 걸쳐 THF(200mL)중 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 에틸 에스터(39.5g)의 용액을 THF(300mL)중 리튬다이아이소프로필아마이드(THF중 2M, 184.3mL)의 용액에 적가하였다. 0℃에서 2.5시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, 2-브로모에틸-메틸에터(34.6mL)를 30분간에 걸쳐 적가하였다. 실온에서 12시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, HCl 수용액(25%, 300mL)을 45분간에 걸쳐 적가하여 pH 1에 도달시켰다. 실온에서 2시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 황색 액체로서 수득하였다(25.2g, 60%). MS (EI)=288.0 (M<sup>+</sup>).
- [0192] 단계 3: 시스/트랜스-4-하이드록시-1-(2-메톡시-에틸)-사이클로헥세인카복실산 에틸 에스터
- [0193] 1-(2-메톡시-에틸)-4-옥소-사이클로헥세인카복실산 에틸 에스터(1.60g)를 2-프로판올(25mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 소듐 보로하이드라이드(331mg)를 10분간에 걸쳐 3회 분량으로 첨가하였다. 0℃에서 2시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 용매를 증발시켰다. 표제 화합물을 담황색 액체로서 3/1의 적절한 비의 시스 및 트랜스 부분 입체 이성질체의 분리될 수 없는 혼합물로서 수득하였다(1.58g, 98%). 이 혼합물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (EI)=230.0 (M<sup>+</sup>).
- [0194] 단계 4: 8-하이드록시-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온
- [0195] 4-(트라이플루오로메톡시)-아닐린(3.05mL, CAS 등록 번호 461-82-5)을 톨루엔(80mL)중 시스/트랜스-4-하이드록시-1-(2-메톡시-에틸)-사이클로헥세인카복실산 에틸 에스터(3.49g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 이어, 다이메틸알루미늄클로라이드(헵테인중 1M, 30.3mL)를 20분간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 4.5시간동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 얼음/물에 부어넣은 후, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(3.96g, 79%). MS (ESI)=330.1 (MH<sup>+</sup>).
- [0196] 단계 5: 2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자-스피로[4.5]데크-7-엔-1-온
- [0197] 8-하이드록시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온(1.0g), 이미다졸(438mg) 및 트라이페닐포스핀(2.72g)을 아르곤 하에서 다이클로로메테인(30mL)에 용해시켰다. 다이클로로메테인(25.0mL)중 요오드(1.59g)의 용액을 10분간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하고 실온에서 20시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 염기성화시켰다. 이어, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 조질 물질을 정제하여, 2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자-스피로[4.5]데크-7-엔-1-온 및 8-아이오도-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온의 분리될 수 없는 혼합물을 수득하였다(1.06g).
- [0198] 이 혼합물을 테트라하이드로퓨란(10mL)에 용해시키고, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU, 441mg)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 18시간동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 1M HCl 용액으로 산성화시켰다. 이어, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 조질 물질을 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(676mg). MS (ESI)=312.1 (MH<sup>+</sup>).
- [0199] 단계 6: 라세미-(1R,3R,6S)-1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온 및 라세미-(1S,3R,6R)-1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온

[0200] 2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-7-엔-1-온(300mg)을 아르곤 하에서 다이클로로메테인(15.0mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 얼음 욕에서 0℃로 냉각시키고, 다이클로로메테인(15.0mL)중 3-클로로퍼벤조산(70%, 249mg)의 용액을 5분간에 걸쳐 적가하였다. 0℃에서 2시간동안, 이어 실온에서 20시간동안 계속 교반하였다. 이어, 아황산수소나트륨 용액(38 내지 40%, 10mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분동안 다시 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 염기성화시켰다. 이어, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 용매를 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트중 헵테인의 구배)에 의해 조질 물질을 정제하여 하기 두 부분 입체 이성질체를 순수한 형태로 수득하였다:

[0201] 트랜스 에폭사이드 라세미-(1R,3R,6S)-1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온, R<sub>f</sub>=0.48(실리카겔, 헵테인/에틸 아세테이트 1:1): 백색 고체 153mg. MS (ESI)=328.3 (MH<sup>+</sup>).

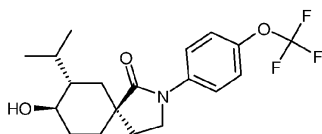
[0202] 시스 에폭사이드 라세미-(1S,3R,6R)-1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온, R<sub>f</sub>=0.25(실리카겔, 헵테인/에틸 아세테이트 1:1): 백색 고체 158mg. MS (ESI)=328.3 (MH<sup>+</sup>).

[0203] 단계 7: 라세미-(5S,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온

[0204] 무수 시안화제일구리(30.1mg)를 25mL들이 3-구 플라스크에 넣은 다음 배기시키고 아르곤으로 3회 퍼지시켰다. 이어, 테트라하이드로퓨란(2.0mL)을 첨가하고, 슬러리를 아세톤/CO<sub>2</sub>-욕에서 -78℃로 냉각시켰다. 별도의 10mL들이 3-구 플라스크에서 -30℃에서 30분동안 계속 교반하면서, n-부틸리튬(헥세인중 1.6M, 220 μL)을 첨가함으로써 테트라하이드로퓨란(2.0mL)에 용해된 티오펜(30.1mg)으로부터 2-티엔일리튬을 제조하였다. 이어, -78℃에서 2-티엔일리튬의 용액을 CuCN 슬러리에 첨가하였다. -78℃에서 10분동안 계속 교반하였다. 다이에틸 에터중 프로필마그네슘 클로라이드 용액(2M, 176 μL)을 5분간에 걸쳐 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하였다. -78℃까지 재냉각시킨 후, 테트라하이드로퓨란(2.0mL)중 시스 에폭사이드 라세미-(1S,3R,6R)-1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온(100mg)의 용액을 5분간에 걸쳐 적가하였다. -78℃에서 15분동안 계속 교반하였다. 혼합물을 45분간 0℃로, 이어 16시간동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 산성화시켰다. 이어, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 2회의 후속 플래시 크로마토그래피(헵테인중 에틸 아세테이트의 구배, 이어 다이클로로메테인중 아세토나이트릴의 구배)에 의해 조질 물질을 2회 정제시켜, 표제 화합물인 라세미-(5S,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온을 무색 액체로서 수득하였다(18mg). MS (ESI): 372.2 (MH<sup>+</sup>).

[0205] 실시예 2

[0206] 라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

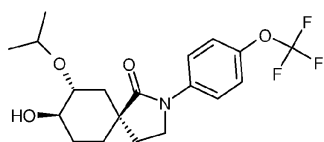


[0207]

[0208] 적절한 그리냐드 시약으로서 아이소프로필마그네슘 브로마이드를 사용함으로써, 시스 1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-스피로[7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온으로부터, 실시예 1의 단계 7과 유사하게, 이 물질을 수득하였다. 라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온을 담회색 고체로서 수득하였다. MS (ESI): 372.2 (MH<sup>+</sup>).

[0209] 실시예 3

[0210] 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

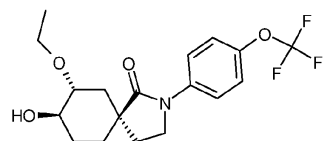


[0211]

[0212] 아르곤 하에 2-프로판올(2.0mL)중 시스 에폭사이드 (1S,3R,6R)-1'-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온(50mg, 실시예 1, 단계 6에서 수득됨)의 용액에 에르븀(III)-트라이플루오로메테인-설포네이트(9.4mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액으로 염기성화시켰다. 이어, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 2회의 후속 플래시 크로마토그래피(다이클로로메테인중 아세토나이트릴의 구배, 이어 헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 조질 물질을 정제시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(28mg). MS (ESI): 388.3 (MH<sup>+</sup>).

[0213] 실시예 4

[0214] 라세미-(5R,7R,8R)-7-에톡시-8-하이드록시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

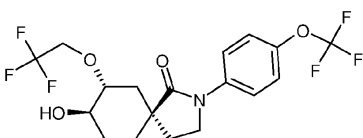


[0215]

[0216] 이 물질을 실시예 3과 유사한 방식으로 무색 고체로서 수득하였다(31mg). MS (ESI): 374.2 (MH<sup>+</sup>).

[0217] 실시예 5

[0218] 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

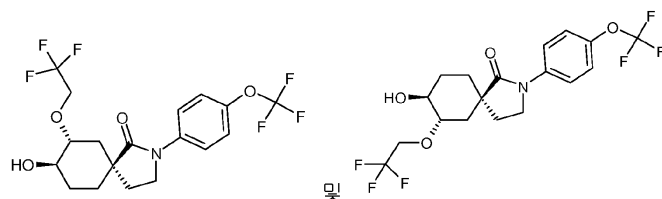


[0219]

[0220] 이 물질을 실시예 3과 유사한 방식으로 무색 고체로서 수득하였다(55mg). MS (ESI): 428.2 (MH<sup>+</sup>).

[0221] 실시예 6 및 7

[0222] (5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



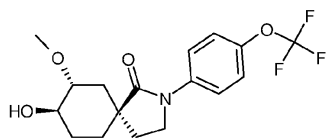
[0223]

[0224] 예비 HPLC[키랄팩(Chiralpack) AD, 헵테인중 30% 아이소프로판올]에 의해 라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온(25mg, 실시예 6에서 수득됨)을 분할시켜, (5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡

시-페닐)-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온(7mg), MS (ESI): 428.2 ( $MH^+$ ), 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-(4-트라이플루오로메톡시-페닐)-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온(7mg), MS (ESI): 428.2 ( $MH^+$ )를 담황색 고체로서 수득하였다.

**실시예 8**

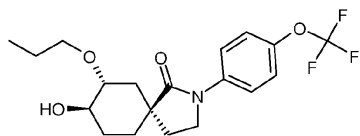
라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-메톡시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



이 물질을 실시예 3과 유사한 방식으로 무색 고체로서 수득하였다(74mg). MS (ESI): 360.3 ( $MH^+$ ).

**실시예 9**

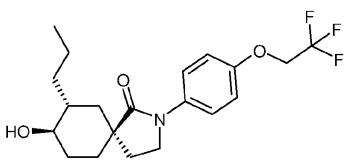
라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로폭시-2-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



이 물질을 실시예 3과 유사한 방식으로 무색 고체로서 수득하였다(44mg). MS (ESI): 388.3 ( $MH^+$ ).

**실시예 10**

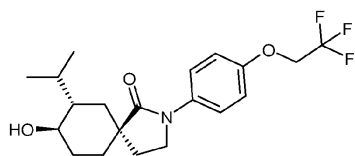
라세미-(5S,7R,8R)-8-하이드록시-7-프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



반응 단계 4에서 4-(트라이플루오로메톡시)-아닐린을 4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-아닐린(CAS 등록 번호 57946-61-9)으로 대체하여 실시예 1의 단계 1 내지 7과 유사한 방식으로 이 물질을 제조하였다. 무색 고체 (157mg). MS (ESI): 386.3 ( $MH^+$ ).

**실시예 11**

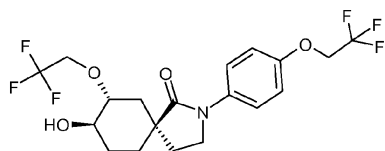
라세미-(5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로필-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



이 물질을 실시예 10과 유사한 방식으로 무색 고체로서 수득하였다(147mg). MS (ESI): 386.2 ( $MH^+$ ).

**실시예 12**

라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로-에톡시)-페닐]-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[0243]

[0244]

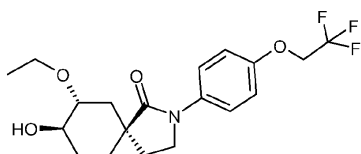
반응 단계 4에서 4-(트라이플루오로메톡시)-아닐린을 4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-아닐린(CAS 등록 번호 57946-61-9)으로 대체하여 실시예 1의 단계 1 내지 7과 유사하게, 또한 최종 반응 단계에서는 실시예 3과 유사하게, 이 물질을 제조하였다. 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(56mg). MS (ESI): 442.3 (MH<sup>+</sup>).

[0245]

### 실시예 13

[0246]

라세미-(5R,7R,8R)-7-에톡시-8-하이드록시-2-(4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[0247]

[0248]

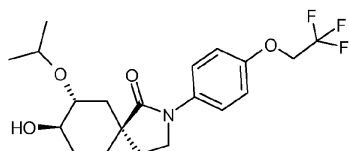
반응 단계 4에서 4-(트라이플루오로메톡시)-아닐린을 4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-아닐린(CAS 등록 번호 57946-61-9)으로 대체하여 실시예 1의 단계 1 내지 7과 유사하게, 또한 최종 반응 단계에서는 실시예 3과 유사하게, 이 물질을 제조하였다. 무색 고체(68mg). MS (ESI): 388.3 (MH<sup>+</sup>).

[0249]

### 실시예 14

[0250]

라세미-(5R,7R,8R)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[0251]

[0252]

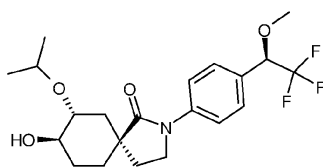
반응 단계 4에서 4-(트라이플루오로메톡시)-아닐린을 4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-아닐린(CAS 등록 번호 57946-61-9)으로 대체하여 실시예 1의 단계 1 내지 7과 유사하게, 또한 최종 반응 단계에서는 실시예 3과 유사하게, 이 물질을 제조하였다. 무색 고체(67mg). MS (ESI): 402.4 (MH<sup>+</sup>).

[0253]

### 실시예 15

[0254]

(5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-아이소프로폭시-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[0255]

[0256]

단계 1: 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 에틸 에스터

[0257]

실시예 1과 유사한 방식으로 에틸-사이클로헥산온-4-카복실레이트(CAS 등록 번호 17159-79-4)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI): 215.3 (MH<sup>+</sup>).

[0258]

단계 2: 8-사이아노메틸-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 에틸 에스터



[0259] -5℃로 유지되는(얼음/메탄올 욕) THF(12mL)중 리튬다이아이소프로필아마이드(THF/헵테인/벤젠중 2M, 4.67mL)의 용액에 THF(8mL)중 1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 에틸 에스터(1.0g)의 용액을 10분간에 걸쳐 적가하였다. 0℃에서 1시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 -5℃로 재냉각시키고, THF(4mL)중 브로모아세토나이트릴(0.65mL, CAS 등록 번호 590-17-0)의 용액을 10분간에 걸쳐 적가하였다. 이어, 실온에서 16시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 1M HCl 수용액(50mL)으로 산성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 합쳐진 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제시켜, 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득하였다(528mg, 45%). MS (ESI): 254.2 (MH<sup>+</sup>).

[0260] 단계 3: 1,4-다이옥사-10-아자-다이스피로[4.2.4.2]테트라데칸-9-온

[0261] 8-사이아노메틸-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 에틸 에스터(525mg)를 메탄올(10mL) 및 아세트산(5mL)에 용해시켰다. 산화백금(IV)(235mg)을 첨가하고, 수소 대기를 도입하였다. 이어, 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 다이칼라이트 스피드 플러스(dicalite speed plus)[에크로스 올거닉스(Across Organics)] 상에서 반응물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음/물에 부어넣고 2M NaOH 수용액으로 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(169mg). MS (ESI): 212.2 (MH<sup>+</sup>).

[0262] 단계 4: 10-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-에틸)-페닐]-1,4-다이옥사-10-아자-다이스피로[4.2.4.2]테트라데칸-9-온

[0263] 실온에서 1,4-다이옥사-10-아자-다이스피로[4.2.4.2]테트라데칸-9-온(352mg, 실시예 13, 단계 3에서 수득됨)을 DMF(22mL)에 용해시켰다. 이어, (R)-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-아이오도페닐)에탄올(755mg, 합성에 대해서는 J. Org. Chem. 2009, 74, 1605-1610 참조), N,N'-다이메틸에틸렌다이아민(대칭)(294mg), 요오드화제일구리(476mg) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.06g)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 4.5시간동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고 더 많은 2,2,2-트라이플루오로-1-(4-아이오도페닐)에탄올(252mg)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간동안 80℃로 재가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 얼음/물에 부어넣은 다음, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(415mg, 62%). MS (ESI): 386.4 (MH<sup>+</sup>).

[0264] 단계 5: 10-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시-에틸)-페닐]-1,4-다이옥사-10-아자-다이스피로[4.2.4.2]테트라데칸-9-온

[0265] 수소화나트륨(광유중 60% 분산액, 311mg)을 아르곤 하에서 DMF(10mL)와 합쳤다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, DMF(15mL)중 10-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시-에틸)-페닐]-1,4-다이옥사-10-아자-다이스피로[4.2.4.2]테트라데칸-9-온(1.50g)을 10분간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 45분간 교반한 다음, 아이오도메테인(663mg)을 10분간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분동안 교반한 후 1.5시간동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔(200mL)으로 한 번 더 증발시켰다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(헵테인중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(1.42g). MS (ESI): 400.2 (MH<sup>+</sup>).

[0266] 단계 6: 2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데케인-1,8-다이온

[0267] 10-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시-에틸)-페닐]-1,4-다이옥사-10-아자-다이스피로[4.2.4.2]테트라데칸-9-온(1.41g)을 테트라하이드로퓨란(35.0mL)에 용해시켰다. 이어, 염산(2M, 21.2mL)을 15분간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4.5시간동안 교반한 다음 얼음/물에 부어넣고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 용액으로 염기성화시켰다. 이어, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 유기 층을 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(헵테인중 에틸 아세테이트의 구

배)에 의해 정제시켜, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(1.25g). MS (ESI): 356.1 ( $MH^+$ ).

**[0268]** 단계 7: 8-하이드록시-2-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시-에틸)-페닐]-2-아자-스피로[4.5]데칸-1-온

**[0269]** 2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데케인-1,8-다이온(1.15g)을 아르곤 하에서 메탄올(30mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 소듐 보로하이드라이드(184mg)를 차가운 반응 혼합물에 3회 분량으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부어넣고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척한 다음,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 고진공하에 건조시키고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 무색 발포체(1.2g), 시스 알콜과 트랜스 알콜의 혼합물. MS (ESI): 358.2 ( $MH^+$ ).

**[0270]** 단계 8: 2-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시-에틸)-페닐]-2-아자-스피로[4.5]데크-7-엔-1-온

**[0271]** 실시예 1, 단계 6과 유사한 방식으로 이 단계를 실행하여, 표제 화합물인 2-[4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시-에틸)-페닐]-2-아자-스피로[4.5]데크-7-엔-1-온을 무색 고체로서 수득하였다(1.0g). MS (ESI): 340.1 ( $MH^+$ ).

**[0272]** 단계 9: (1S,3R,6R) 및 (1R,3S,6S)-1'-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온

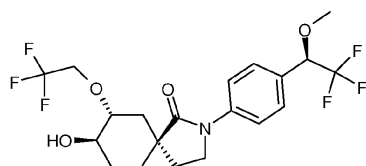
**[0273]** 실시예 1, 단계 7과 유사한 방식으로 이 단계를 수행하여, 표제 화합물인 (1S,3R,6R) 및 (1R,3S,6S)-1'-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-7-옥사스피로[바이사이클로[4.1.0]헵테인-3,3'-피롤리딘]-2'-온을 무색 고체로서 수득하였다(1.0g). MS (ESI): 356.1 ( $MH^+$ ).

**[0274]** 단계 10: (5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시-에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

**[0275]** 실시예 3과 유사한 방식으로 이 단계를 실행하여, 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(94mg). MS (ESI): 416.4 ( $MH^+$ ).

# **[0276]** 실시예 16

**[0277]** (5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-메톡시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온

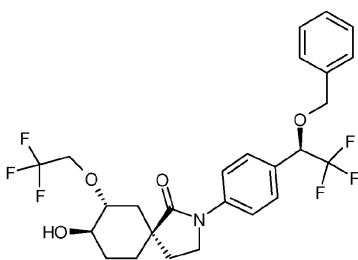


**[0278]**

**[0279]** 이 물질을 실시예 15, 단계 10과 유사한 방식으로 무색 발포체로서 수득하였다(82mg). MS (ESI): 456.3 ( $MH^+$ ).

# **[0280]** 실시예 17

**[0281]** (5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(벤질옥시)-2,2,2-트라이플루오로에틸)페닐)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



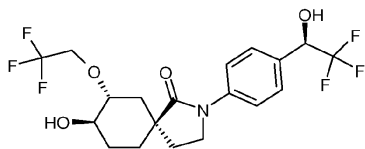
**[0282]**

**[0283]** 메틸화보다는 벤질화를 수행하기 위하여 반응 단계 5에서 아이오도메테인을 벤질브로마이드로 대체하여 실시예

15, 단계 1 내지 9와 유사한 방식으로 이 물질을 제조하였다. 이 순서대로 수행한 결과, 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다(185mg). MS (ESI): 532.1 (MH<sup>+</sup>).

#### [0284] 실시예 18

[0285] (5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-(4-((R)-2,2,2-트라이플루오로-1-하이드록시에틸)페닐)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온



[0286] (5R,7R,8R) 및 (5S,7S,8S)-2-(4-((R)-1-(벤질옥시)-2,2,2-트라이플루오로에틸)페닐)-8-하이드록시-7-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-2-아자스피로[4.5]데칸-1-온(174mg, 실시예 17로부터)을 메탄올(12mL)에 용해시켰다. 활성탄상의 팔라듐(10% Pd, 52mg)을 첨가하고, 혼합물을 수소로 퍼지시켰다(4회). 반응 혼합물을 수소하에 실온에서 3시간동안 교반하였다. 필터 보조제(다이칼라이트, 애크로스 올거닉스) 상에서 여과함으로써 촉매를 제거하고, 추가의 에틸 아세테이트로 세척한 다음 여액을 증발시켰다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(헵테인 중 에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제시켜, 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다(144mg). MS (ESI): 442.3 (MH<sup>+</sup>).

#### [0288] 실시예 A

[0289] 하기 조성의 정제를 제조하기 위한 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물을 그 자체로 공지되어 있는 방식으로 사용할 수 있다:

	정제 1개당
활성 성분	200mg
미정질 셀룰로즈	155mg
옥수수 전분	25mg
활석	25mg
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	20mg
	425mg

#### [0291] 실시예 B

[0292] 하기 조성의 캡슐을 제조하기 위한 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물을 그 자체로 공지되어 있는 방식으로 사용할 수 있다:

	캡슐 1개당
활성 성분	100.0mg
옥수수 전분	20.0mg
락토즈	95.0mg
활석	4.5mg
스테아르산마그네슘	0.5mg
	220.0mg