



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월10일  
(11) 등록번호 10-0816527  
(24) 등록일자 2008년03월18일

(51) Int. Cl.

C07D 409/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2001-0056292  
(22) 출원일자 2001년09월12일  
심사청구일자 2006년07월06일  
(65) 공개번호 10-2003-0026386  
(43) 공개일자 2003년04월03일  
(56) 선행기술조사문헌  
KR100380520 B  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전 유성구 장동 100번지

(주)바이오니아

대전광역시 대덕구 문평동 49-3

(72) 발명자

최중권

대전광역시유성구도룡동현대아파트103동604호

김성수

대전광역시유성구신성동한올아파트101동901호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 17 항

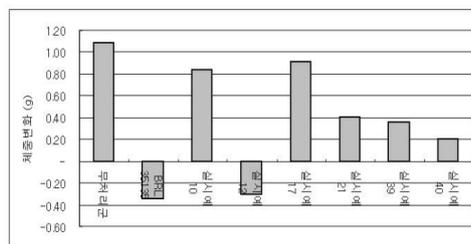
심사관 : 김경미

(54) 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물

(57) 요약

본 발명은 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물, 약학적으로 허용되는 이들의 염 및 이들의 제조방법 및 상기 화합물과 이들의 염을 유효 성분으로서 함유하는 약제 조성물에 대한 것이다.

대표도 - 도2

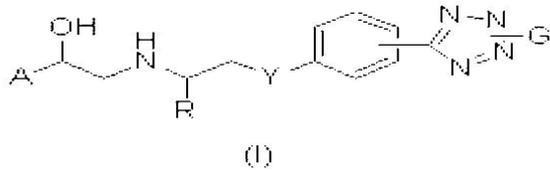


- |                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| (72) 발명자                       | (56) 선행기술조사문헌  |
| <b>하재두</b>                     | W0199429290 A1 |
| 대전광역시유성구도룡동공동관리아파트8동205호       | W0199725311 A1 |
| <b>강승규</b>                     | US 4478849 A   |
| 대전광역시서구월평동312-1진달래Apt103동1401호 | EP 921120 A1   |
| <b>천혜경</b>                     |                |
| 대전광역시유성구전민동청구나래Apt109-402      |                |
| <b>양승돈</b>                     |                |
| 대전광역시유성구용산동96번지                |                |
-

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1의, 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염:  
화학식 1



상기 화학식 1에서,

A는 할로젠 원소 또는 C1의 할로알킬기로 치환되거나 또는 치환되지 아니한 페닐;

사이오펜; 페닐옥시메틸, 나프틸옥시메틸 또는 바이페닐옥시메틸기를 나타내고,

R은 수소, 또는 C1-C4의 알킬기를 나타내며,

Y는  $-(CH_2)_n-$ , n이 0 내지 2의 정수인 메틸렌기이거나, 또는 산소이고,

G는 수소, C1-C2의 알킬, 피리딘유도체, 벤질 및 C3-C4의 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

화학식 1의 화학물의 모든 광학이성질체를 포함한다.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, A는 불소 또는 염소로 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 페닐옥시메틸을 나타내고, R은 수소 또는 메틸기이며, Y는 n은 0, 1 또는 2인  $-(CH_2)_n-$  또는 산소를 나타내고,

G는 메틸, 에틸, 사이클로펜틸, 피콜릴, 벤질 및 C3-C4의 알콕시카르보닐알킬을 나타내며, 화학식 1의 화합물은 모든 광학이성질체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 3**

제 1항에 있어서, A는 3-클로로페닐, 또는 페녹시메틸을 나타내고,

R은 메틸기이며, Y는 메틸렌기를 나타내며, G는 메틸, 에틸, 사이클로펜틸, 벤질, 및 C3-C4의 알콕시카르보닐알킬을 나타내며, 화학식 1의 화합물의 모든 광학이성질체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알콜 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 4**

제 1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염이 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염의 형태인 것을 특징으로하는 페닐테트라졸로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 5**

제 4항에 있어서, 상기 유리산이 염산, 브롬산, 황산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 무기산인 것을 특징으로하는 페닐테트라졸로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 6**

제 4항에 있어서, 상기 유리산이 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸말리산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 4-톨루엔설폰산, 글루투론산, 엠본산, 글루탐산 및 아스파르트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산인것을 특징으로하는 페닐테트라졸로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 7**

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 염기에 의해 형성되는 약학적으로 허용되는 금속 염의 형태로 사용되는 것을 특징으로하는 페닐테트라졸로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

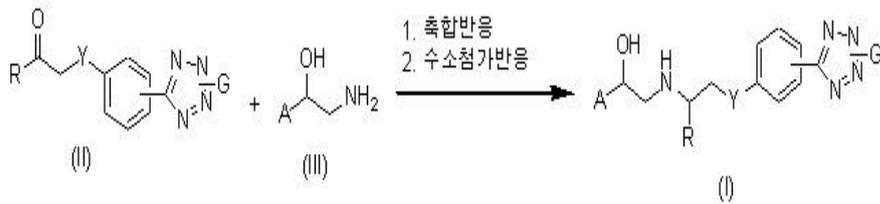
**청구항 8**

제 7항에 있어서, 상기 금속염이 나트륨염 및 칼륨염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리 금속염인 것을 특징으로하는 페닐테트라졸로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 9**

페닐테트라졸기로 치환된 케톤 화합물(II)과 구조식(III)의 β-아미노알코올 화합물을 축합반응시키면서 유기 금속 촉매 존재 하에서의 수소첨가반응 단계를 포함하는 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물의 반응식 1의 제조 방법:

반응식 1



상기 식에서,

A는 할로젠 원소 또는 C1의 할로알킬기로 치환되거나 또는 치환되지 아니한 페닐;

싸이오펜; 페닐옥시메틸, 나프틸옥시메틸 또는 바이페닐옥시메틸기를 나타내고,

R은 수소, 또는 C1-C4의 알킬기를 나타내며,

Y는  $-(CH_2)_n-$ , n이 0 내지 2의 정수인 메틸렌기이거나, 또는 산소이고,

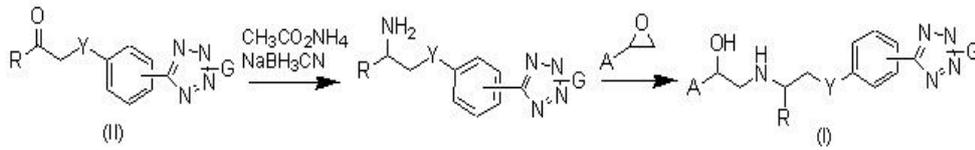
G는 수소, C1-C2의 알킬, 피리딘유도체, 벤질 및 C3-C4의 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내며, 구조식(III)의 화합물 및 구조식(I)의 화합물은 모든 광학이성질체를 포함한다.

**청구항 10**

1) 페닐테트라졸기로 치환된 케톤 화합물(II)에 아민기를 도입하는 단계;

2) 단계 1)에서 얻어진 화합물과 에폭사이드기를 갖는 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물의 반응식 2의 제조 방법:

반응식 2



상기 식에서,

A는 할로젠 원소 또는 C1의 할로알킬기로 치환되거나 또는 치환되지 아니한 페닐;

싸이오펜; 페닐옥시메틸, 나프틸옥시메틸 또는 바이페닐옥시메틸기를 나타내고,

R은 수소, 또는 C1-C4의 알킬기를 나타내며,

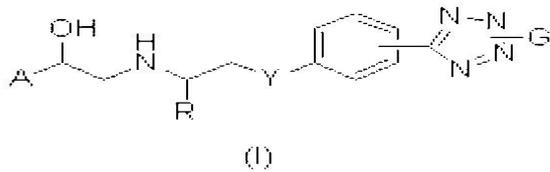
Y는  $-(CH_2)_n-$ , n이 0 내지 2의 정수인 메틸렌기이거나, 또는 산소이고,

G는 수소, C1-C2의 알킬, 피리딘유도체, 벤질 및 C3-C4의 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타낸다.

청구항 11

화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 당뇨병, 비만증 또는 고인슐린증 치료용 약제 조성물:

화학식 1



상기 화학식 1에서,

A는 할로젠 원소 또는 C1의 할로알킬기로 치환되거나 또는 치환되지 아니한 페닐;

싸이오펜; 페닐옥시메틸, 나프틸옥시메틸 또는 바이페닐옥시메틸기를 나타내고,

R은 수소, 또는 C1-C4의 알킬기를 나타내며,

Y는  $-(CH_2)_n-$ , n이 0 내지 2의 정수인 메틸렌기이거나, 또는 산소이고,

G는 수소, C1-C2의 알킬, 피리딘유도체, 벤질 및 C3-C4의 알콕시카르보닐알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내며,

화학식 1의 화합물의 모든 광학이성질체를 포함한다.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 약제 조성물이 경구 투여 제형으로 투여될 수 있는 것을 특징으로하는 당뇨병, 비만증 또는 고인슐린증 치료용 약제 조성물.

청구항 13

제 13항에 있어서, 상기 경구 투여 제형이 정제, 캡슐제 및 분말제 이루어진 군으로부터 선택되는 것임을 특징으로하는 당뇨병, 비만증 또는 고인슐린증 치료용 약제 조성물.

**청구항 14**

제 11항에 있어서, 상기 약제 조성물이 혈관내 투여 제제인 것을 특징으로 하는 당뇨병, 비만증 또는 고인슐린증 치료용 약제 조성물.

**청구항 15**

제 11항에 있어서, 상기 약제 조성물이 비수용성제 또는 현탁용제가 첨가되는 것임을 특징으로하는 당뇨병, 비만증 또는 고인슐린증 치료용 약제 조성물.

**청구항 16**

제 15항에 있어서, 상기 비수용성제 또는 현탁용제가 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것임을 특징으로하는 당뇨병, 비만증 또는 고인슐린증 치료용 약제 조성물.

**청구항 17**

제 11항에 있어서, 상기 약제 조성물이 미세 입자의 셀룰로오스, 전분, 전분 글리콜레이트 나트륨염, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산 마그네슘, 및 라우릴 황산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 담체와 함께 사용되는 것을 특징으로 하는 당뇨, 비만 및 고인슐린증 치료용 약제 조성물.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술**

- <3> 본 발명은 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물, 약학적으로 허용되는 이들의 염 및 이들의 제조방법 및 상기 화합물과 이들의 염을 유효 성분으로서 함유하는 약제 조성물에 대한 것이다.
- <4> 일반적으로, 제2형 당뇨병과 비만증의 치료는 체중의 감소와 인슐린 감수성의 향상을 위한 식이 요법과 운동이 중요한 치료법으로 인식되어 있으나, 이들은 환자들이 지속적으로 실천하기 어렵다는 문제점이 있고, 현재까지 제2형 당뇨병이나 비만을 효과적으로 치료할 수 있는 약제도 많지 아니한 실정이다.
- <5>  $\beta_3$ -아드레날린 수용체의 단백질 서열이 밝혀진 이래,  $\beta_3$ -아드레날린 수용체를 자극하여 체중 감소는 물론 고혈당을 조절할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 이러한  $\beta_3$ -아드레날린 수용체는 백색 지방 세포 및 갈색 지방 세포에 분포되어 있으면서 지방을 분해하거나 발열을 도와주는 작용을 하는 것으로 알려져 있으며, 특히,  $\beta_3$ -아드레날린 수용체의 항진제는 지방 분해, 발열과 제2형 당뇨병 증상을 보이는 실험 동물의 혈당 조절에 효과를 나타내었다.
- <6> 그러나, 상기의  $\beta_3$ -아드레날린 수용체는 효능과 선택성이 떨어지므로 여전히 우수한 항진제의 개발이 요청되고 있다. 또한, 상기의  $\beta_3$ -아드레날린 수용체에 대한 항진제의 가장 큰 단점은  $\beta_3$ -아드레날린 수용체 이외의 다른  $\beta$ -수용체를 자극하여 부작용을 유발한다는 점이다.
- <7> 초기에 개발된  $\beta_3$ -아드레날린 수용체의 항진제들은 페닐에탄올아민 유도체가 대표적인 것으로(미합중국 특허 제 4,478,849호와 미합중국 특허 제 4,396,672 참조), 최근에는 이 분야의 연구가 많이 진행되고 있다(미합중국 특허 제 5,153,210호, 제 4,999,377호, 제 5,017,619호, 유럽 특허 제 427480호, 유럽 특허 제 455006호 참조).
- <8> 한편, 여러가지 종류의 이원(異原)고리 화합물의 변형을 통하여  $\beta_3$ -아드레날린 수용체에 선택적인 길항 작용을 가지는 화합물을 개발하려는 노력도 진행되고 있으며(일본 특허 제 98007647, 일본 특허 제 98158233, 국제 특허 공개 제 9832742 호, 유럽 특허 제 822185호, 일본 특허 제 98007647호 참고), 특히, 피라졸 유도체를 갖는  $\beta$ -아미노알콜 유도체들이 뛰어난 약효를 보이는 것으로 알려져 있다(유럽 특허 제 0921120호 참고).
- <9> 따라서, 본 발명에서는 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알콜 화합물들을 합성하였고, 이들 화합물이

$\beta_3$ -아드레날린 수용체와 결합하여 혈당 및 몸무게를 감소시키는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

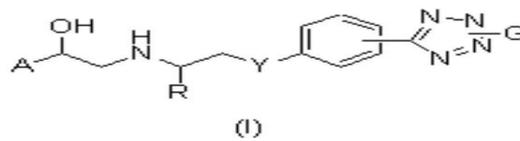
**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

- <10> 따라서, 본 발명의 목적은 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.
- <11> 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- <12> 본 발명이 또 다른 목적은 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물 이들의 및 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 약제 조성물을 제공하는 것이다.

**발명의 구성 및 작용**

- <13> 본 발명의 목적은 하기 화학식 1에 나타낸 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염을 제공함으로써 달성된다.

화학식 1



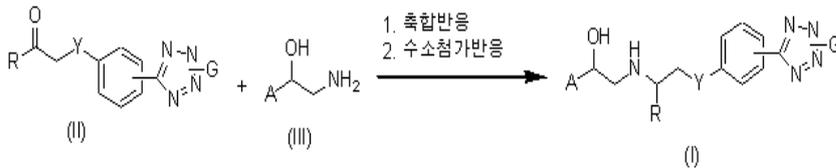
- <14>
- <15> 상기 화학식 1에서,
- <16> A는 할로젠 원소 또는 할로알킬기로 치환되거나 또는 치환되지 아니한 페닐;
- <17> 싸이오펜; 페닐옥시메틸, 나프틸옥시메틸 또는 바이페닐옥시메틸기를 나타내 고,
- <18> R은 수소, 또는 C1-4의 알킬기를 나타내며,
- <19> Y는  $-(CH_2)_n-$ , n이 0 내지 2의 정수인 메틸렌기이거나, 또는 산소이고,
- <20> G는 수소, 알킬, 피리딘유도체, 벤질 및 알콕시카르보닐알킬 등에서 선택되 는 치환기를 나타내며,
- <21> 화학식 1의 화합물의 모든 광학이성질체를 포함한다.
- <22> 바람직하게는, 상기 화학식 1에서
- <23> A는 불소, 또는 염소로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 페닐옥시메틸을 나타내고,
- <24> R은 수소, 또는 메틸기이며,
- <25> Y는 n이 0 내지 2의 정수인  $-(CH_2)_n-$  또는 산소이고,
- <26> G는 알킬, 피롤릴, 벤질, 치환된 벤질, 알콕시카르보닐알킬 등에서 선택되는 하나의 치환기를 나타내며,
- <27> 이들 화학식 1의 화합물의 모든 광학이성질체를 포함한다.
- <28> 상기의 화학식 1로 표시되는, 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물들은 이들의 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수도 있으며, 특히 약학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가 염의 형태로 사용하는 것이 바람직하다.
- <29> 상기 유리산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산을 포함하는 군으로부터 선택되는 무기산과 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸말린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 4-톨루엔설폰산, 글루투론산, 엠본산, 글루탐산, 또는 아스파르트산을 포함하는 군으로부터 선택되는 유기산을 사용할 수 있다.

<30> 또한 상기 화학식 1의 화합물은 염기에 의하여 형성되는 약학적으로 허용 가능한 금속염의 형태로 사용할 수 있으며 특히, 나트륨염, 칼륨염과 같은 알칼리 금속염이 사용될 수도 있다.

<31> 본 발명의 다른 목적은 상기 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물 및 약학적으로 허용되는 이들의 염의 제조 방법을 제공하는 것이다.

<32> 상기의 목적은 하기의 반응식 1에 나타난, 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물 (I)의 제조방법을 제공함으로써 달성된다.

<33> 반응식 1



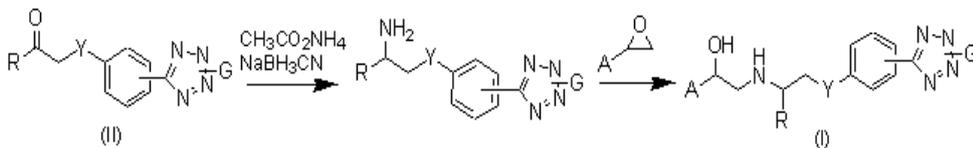
<34>

<35> 상기 반응식에서 A, R, Y 및 G는 상기에서 정의된 바와 같다.

<36> 본 발명의 화합물(I)는 상기 구조식(II)의 화합물과 상기 구조식 (III)의 화합물을 축합시킨 뒤, 이를 유기 금속 촉매를 이용하여 환원시켜 제조한다. 본 발명에서는, 아미노알코올 유도체의 각각의 광학이성질체들을 서로 분리하여 각각 출발물질로 별도로 사용함으로써, 화학식 1의 화합물을 각각의 순수한 광학 이성질체로 제조할 수도 있다.

<37> 또한, 상기의 목적은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이 페닐테트라졸 유도체로 치환된 β-아미노알코올 화합물 (I)의 또 다른 제조 방법을 제공함으로써 달성된다.

<38> 반응식 2



<39>

<40> 상기식에서, A, R, Y 및 G는 상기에서 정의된 바와 같다.

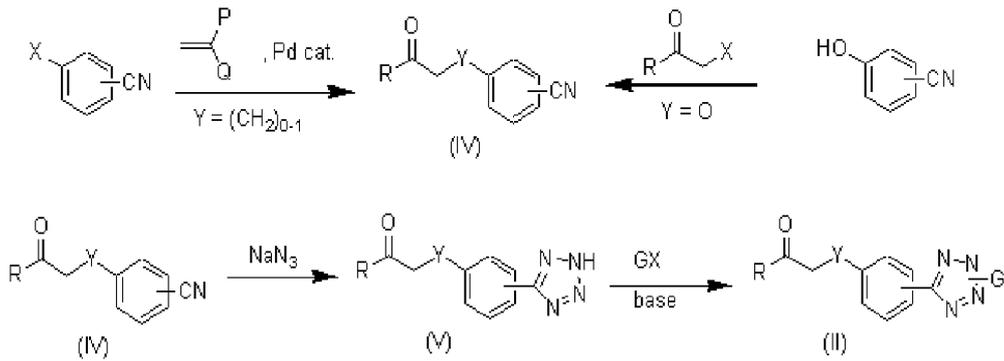
<41> 본 발명의 화합물(I)은 페닐테트라졸 유도체로 치환된 케톤(II)에 아민을 도입한 뒤, 에폭사이드 화합물과 반응시켜 제조된다.

<42> 가. 출발물질의 제조

<43> (1) 페닐테트라졸 화합물(II)의 제조

<44> 상기 반응식 1에서 출발 물질로 사용되는 구조식(II)의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

<45> 반응식 3



<46>

<47> 상기식에서, X는 할로젠이고, Q는 수소 또는 아세톡시기며, P는 R이거나 또는 히드록시기로 치환된 알킬기이다. 그리고 G, R 및 Y 는 상기에서 정의된 바와 같다.

<48> 상기 구조식(II)의 페닐테트라졸 유도체로 치환된 케톤 또는 알데히드 화합물은, 다양한 이중 결합을 갖는 화합물과 페닐나이트라일 할라이드 유도체를 팔라듐 촉매하에서 반응시켜 케톤 또는 알데히드 화합물(IV)를 얻은 다음, 이렇게 얻어진 케톤 또는 알데히드 화합물(I)에 소듐 아자이드를 반응시켜 제조한다. 그리고 화합물(V)는 다양한 알킬할라이드(GX)와 염기 존재하에서 반응시켜 페닐테트라졸 케톤 또는 알데히드 화합물(II)를 제조한다.

<49> 또한 Y가 산소인 화합물(II)은, 수산화기로 치환된 페닐화합물을 α-할로케톤과 반응시켜 화합물(IV)를 합성한 후, 나머지 반응은 상기 기술한 방법과 동일한 방법으로 제조한다.

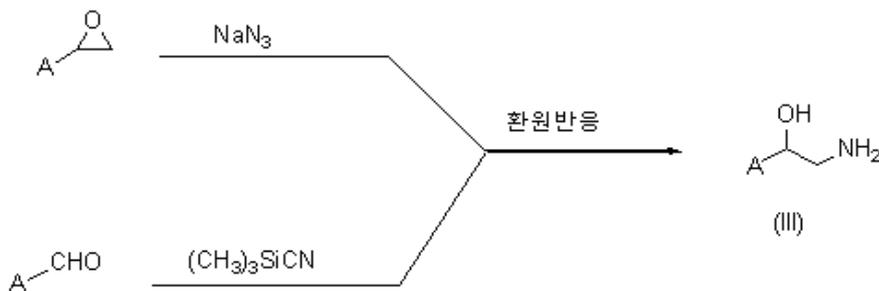
<50> 상기 할라이드로 치환된 페닐나이트라일은 상업적으로 쉽게 구입할 수 있으며, 특히, 수산기로 치환된 페닐기는 공지된 방법에 의하여 CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl 또는 (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O를 반응시켜 제조된 OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>기를 갖는 방향족 화합물로부터 합성한다(Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61, 455-459).

<51> 또한, 할라이드(I, Br, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O)페닐 유도체와 다양한 알릴 알콜(Allyl alcohol), 트리메틸실릴 엔올 에테르(trimethylsilyl enol ether), 틴 엔올레이트(tin enolate) 또는 엔올 아세테이트(enol acetate)등을 사용하여 팔라듐 촉매하에서 반응시켜 시아노페닐기의 다양한 위치가 케톤 또는 알데히드기를 갖는 화합물로 치환된 화합물(II)을 합성한다((1)Palladium reagents and catalysts: innnovation in organic synthesis, Tsuji, 1995, John Wiley & Sons Ltd. (2) Palladium Reagents in Organic Syntheses, R, F, Heck, 1987, Academic Press, Inc.; (3) Chem. Lett, 1978, 975-978).

<52> (2) β-아미노알코올 유도체(III)의 제조

<53> 상기 반응식 1에서, 출발 물질로 사용되는 구조식(III)의 화합물은 하기 반응식 4와 같은 방법으로 제조될 수 있다.

<54> 반응식 4



<55>

<56> 다양한 방향족 화합물로 치환된 에폭사이드 화합물과 아지드화 나트륨(sodium azide,  $\text{NaN}_3$ )을 반응시켜 1,2-아지드 알코올 유도체를 합성하고, 이를 팔라듐, 백금, 니켈 등의 유기금속 또는 수소화 알루미늄 리튬(lithium aluminum hydride,  $\text{LiAlH}_4$ ), 수소화붕소 나트륨(sodium borohydride,  $\text{NaBH}_4$ ),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  등을 이용하여 환원시키는 공지의 방법을 사용하여  $\beta$ -아미노알코올 유도체(III)를 합성한다((1) Maurice Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1557.; (2) Comprehensive Organic Transformations by Richard C. Larock Second Edition).

<57> 또한,  $\beta$ -아미노알코올 유도체(III)는 방향족 화합물로 치환된 알데히드 화합물과  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ 을 반응시킨 후, 이를 환원시켜 제조할 수도 있다.

<58> 광학활성이 있는 아미노알코올들은 광학활성이 있는 에폭사이드로부터 공지의 방법을 이용하여 제조할 수 있고, 또한 순수한 광학 이성질체인 (R)-(+)-3-클로로스티렌 옥사이드 등을 구입하여 제조할 수 있다(J. M. Klunder, T. Onami, and K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1295-1304.; (2) *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3666).

<59> 나. 제조방법

<60> 본 발명의 화합물은 다양한 위치에 케톤 또는 알데히드로 치환된 페닐테트라졸 화합물 (II)와  $\beta$ -아미노알코올 유도체 화합물 (III)을 벤젠, 톨루엔 등의 용매 중에서 축합 반응시켜 이민을 합성하고, 합성된 이민을 팔라듐, 백금, 니켈등의 금속 촉매 존재하에 메탄올 또는 에탄올 용매 중에서 1 내지 4기압의 수소 분위기에서 수소화 반응을 진행시켜 화학식 1의 화합물을 제조한다.

<61> 다. 순수한 광학이성질체의 합성 및 분리

<62> 본 발명의 화합물 (I)의 거울이성질체 (enantiomer) 및 부분입체이성질체 (diastereomer)는 광학적으로 순수한 공지의 화합물을 이용하여 입체선택적으로 합성한다. 즉, 광학 활성이 있는 에폭사이드로부터 합성한 아미노알코올과 페닐테트라졸 유도체로 치환된 케톤 또는 알데히드 화합물을 이용하여 합성한다

<63> 광학이성질체는 일반적인 방법에 의하여 분리될 수 있고, 분리제로서 광학 활성을 가지는 산을 이용할 수 있으며, 일반적 산을 이용하여 염화물을 만들고 이것을 결정화하여 입체선택적 화합물을 분리한다[Topics in Stereochemistry, Vol. 6, Wiley Interscience, **1971**, Allinger, N. L. and Eliel, W. L. ,Eds.].

<64> 또한, 하기 반응식 5와 같이 광학 활성이 있는 아미노알코올로부터 제조한 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물을 카르보닐디이미다졸과 반응시켜 옥사졸리돈 유도체를 합성한 후, 관 크로마토그래피를 사용하여 아미노알코올 화합물의 부분이성질체를 분리한 뒤, 옥사졸리돈 보호기를 제거하여 순수한 광학 이성질체를 페닐테트라졸 유도체로 치환된  $\beta$ -아미노알코올 화합물(I)을 제조한다.

<65> 반응식 5

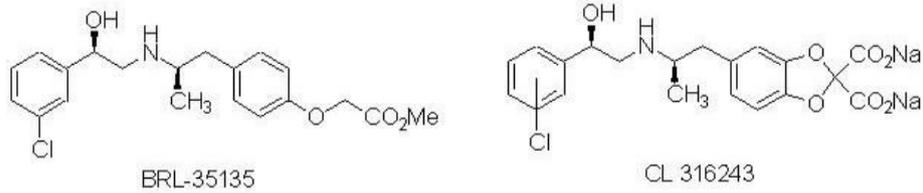


<66> 상기 식에서, A, R, Y 및 G는 앞에서 언급한 바와 같으며, \*는 광학적으로 순수한 비대칭 탄소를 나타낸다.

<68> 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1의 화합물을 유효성분으로서 함유하는 당뇨, 비만, 고인슐린증을 포함한 내분비관계 질환의 치료제용 약제 조성물을 제공하는 것이다.

<69> 본 발명의 화합물은 공지의 화합물인 비알엘(BRL) 35135(SmithKline)[*Nature***1984**, 309, 163]에 비해 최대 4배, 씨엘(CL) 316243 (American Cyanamide)[*J. Med. Chem***1992**, 35, 3081]에 비해서는 유사한 정도로  $\beta_3$ -아드레날린 수용체와 선택적으로 결합하고, 비알엘(BRL) 35135에 비해 약 0.6-1.1 배의 지방분해 효과를 나타내었다.

<70> 화학식 2



<71>

<72> 또한, 본 발명의 화합물은 당뇨, 비만 증세를 보이는 실험용 쥐에 투여하여 혈당치 및 몸무게를 관찰한 결과, 지방을 분해하는 것을 알 수 있었다.

<73> 화학식 1로 표시되는 화합물은, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 아마이드, 약학적으로 사용될 수 있는 용매 등과 함께 특히 사람이나 동물에 대한 유효한 과혈당 치료제 및 비만 치료제로 사용된다.

<74> 본 발명의 화합물의 약학적 조성물은 임상투여시 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 특히 경구투여가 바람직하고, 경구투여의 경우에 가능한 형태로는 정제(tablets), 캡슐제(capsule) 또는 분말이 바람직하다.

<75> 또한, 비경구 투여의 경우로서 혈관투여도 가능하며, 비경구 투여를 위한 제제로 비수성용제 및 현탁용제가 첨가될 수 있으며, 그 예로 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용된다.

<76> 통상적인 약물을 만들기 위한 담체로는 미세 입자의 셀룰로오스 (cellulose), 전분, 전분 글리콜레이트 나트륨염 (sodium starch glycollate), 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone), 스테아르산 마그네슘 (magnesium stearate) 또는 라우릴 황산나트륨 (sodium lauryl sulphate) 등이 사용된다.

<77> 바람직하게는, 70Kg의 성인의 1일 유효 투여량은 유효성분 0.1 내지 1000mg 이며, 보다 바람직하게는 2 내지 100mg이다. 따라서 본 발명의 약제 조성물의 일일 유효량은 0.5mg/kg이다.

<78> 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성을 보다 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 권리의 범위가 하기 실시예의 내용으로 한정되는 것은 아니다.

<79> 실시예 1 내지 6: 아릴니트릴로 치환된 케톤 또는 알데히드 (IV) 화합물의 제조

<80> 아릴니트릴로 치환된 케톤 또는 알데히드(IV) 화합물을 하기의 방법에 의하여 합성하였으며 표 1(반응 1내지 6)에 화합물 확인 분석 결과를 나타내었다.

<81> 할로젠(요오드, 브롬)기로 치환된 페닐니트릴 (10mmol), 염화리튬(LiCl)10 mmol, 5mol% 팔라듐 아세테이트, KOAc(20mmol)와 1-부텐-3-올 또는 알릴 알콜 (25 mmol)을 압력 튜브(pressure bottle)에 가하여 디메틸 포름아미도(DMF, 25ml) 용매 중에서, 120 °C에서 2 내지 4 시간 반응시키고, 관 크로마토그래피를 이용하여 페닐기로부터 2또는 3개의 탄소가 연결된 알데히드 또는 케톤 유도체를 약 50 내지 80%의 수율로 얻었다.

<82> 또한, Y가 산소인 화합물(IV)을 다음과 같은 방법으로 합성하였다.

<83> 페놀 화합물 (10mmol), 탄산칼륨(20mmol), 할로젠기로 치환된 케톤(11mmol) 그리고 요드화칼륨(5mol%)를 아세톤 (20mL) 용매 중에서 48시간동안 가열환류시키고, 관 크로마토그래피를 이용하여 산소가 함유된 케톤 치환체를 80% 수율로 얻었다.

표 1

<84>

번호	R	Y	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) δ	MS (m/e)
1	Me	CH <sub>2</sub>	7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.74-2.99 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)	
2	Me	CH <sub>2</sub>	7.51-7.37 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)	173(M <sup>+</sup> , 92), 131 (31), 116 (16), 103 (17), 43 (100)
3	Me	CH <sub>2</sub>	7.64-7.30 (m, 4H), 3.12 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H)	173(M <sup>+</sup> , 92), 158 (10), 130 (86), 116 (10), 103 (17), 43 (100)
4	Me	-	7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.79 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)	159 (M <sup>+</sup> , 7), 117 (73), 89 (19), 43 (100)
5	Me	0	7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)	175(M <sup>+</sup> , 35), 133 (34), 102 (31), 75(15), 43 (100)
6	H	CH <sub>2</sub>	9.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.1 Hz, 2 H)	159 (M <sup>+</sup> , 91), 130 (53), 117 (100), 103 (50)

<85>

실시에 7 내지 10: 페닐테트라졸의 제조

<86>

페닐테트라졸기로 치환된 케톤(V)를 하기의 방법을 통하여 합성하였으며 표 2(반응 7 내지 10)에 화합물 확인 분석 결과를 나타내었다.

<87>

1-메틸-2-피롤리딘(10mL) 용매에 페닐니트릴케톤 (2mmol), 아지드화 나트륨(20mmol) 및 트리에틸아민염산 (20mmol)을 가하고 150 °C에서 4 시간 동안 교반시킨 후, 상온으로 냉각시키고 1N-HCl 수용액을 가한 후, 아세트산에틸로 추출한 뒤, 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압증류하고, hexan-아세트산에틸 혼합용매를 이용하여 재결정하여 페닐테트라졸케톤 유도체를 약 70 내지 80%의 수율로 얻었다.

표 2

<88>

번호	R	Y	치환위치	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz) δ	MS (m/e)
7	Me	CH <sub>2</sub>	4	7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.76-2.83 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)	
8	Me	CH <sub>2</sub>	3	7.99-7.97 (m, 2H), 7.94-7.37 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)	216 (M <sup>+</sup> , 5), 188 (19), 130 (216), 115 (29), 102 (67), 43 (100)
9	Me	-	4	7.98 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)	202 (M <sup>+</sup> , 5), 174 (59 ), 160 (45), 131 (72), 116 (37), 43 (100)
10	Me	0	4	7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.18 (s, 3 H)	218 (M <sup>+</sup> , 18), 190 (100), 147 (32), 133 (38), 117 (35), 90 (46), 43 (92)

<89>

실시에 11 내지 34: 질소에 알킬치환된 페닐테트라졸케톤의 제조

<90>

테트라졸의 알킬화를 통한 질소에 알킬치환된 페닐테트라졸의 합성은 하기의 일반적인 방법을 통하여 합성하였으며, 표 3(반응 11 내지 34)에 화합물 확인 및 분석결과를 나타내었다.

<91>

테트라졸케톤 (5mmol), 할라이드(6mmol) 그리고 탄산칼륨 (10mmol)을 아세톤 (20mL)에 가하고 24시간 동안 가열, 환류시킨다. 냉각 후 반응 용매를 제거하고 아세트산에틸에 녹여 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 N-2와 N-1에 치환된 두 개의 위치이성질체를 관 크로마트그래피로 분리하여 목적 화합물을 70 내지 95% 수율로

얻었다.

<92>  
<93>

[표 3]

번호	R	Y	치환 위치	G	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) δ	MS (m/e)
11	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	8.04 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41-7.25 (m, 5H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.87 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.2.67 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	
12	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> Ph	7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.28 (m, 5H), 7.27 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H)	
13	Me	CH <sub>2</sub>	3	2-CH <sub>2</sub> Ph	7.98-7.95 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 7H), 5.81 (s, 2H), 2.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)	
14	Me	CH <sub>2</sub>	3	1-CH <sub>2</sub> Ph	7.41-7.34 (m, 7H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H)	
15	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>3</sub>	8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.38 (s, 3 H), 2.96 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H)	230 (M+, 7), 202 (100), 145 (23), 130 (18), 116 (30), 43 (38)
16	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>3</sub>	7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.16 (S, 3 H), 2.99 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.17 (S, 3 H)	230 (M+, 17), 187 (92), 145 (45), 43 (100)
17	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-Et	8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	244 (M+, 5), 216 (100), 130 (41), 116 (78), 43 (86)
18	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-Et	7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.46 (t, J= 7.3 Hz, 2 H), 2.99 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.9Hz, 2 H), 2.17 (3 H), 1.58 (t, 7.3 Hz, 3 H)	244 (M+, 17), 201 (95), 131 (100), 43 (72)
19	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	

<94>

20	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	
21	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	
22	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H)	
23	Me	CH <sub>2</sub>	3	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)	
24	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> (4-MeOPh)	8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	
25	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> (4-MeOPh)	7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H)	336 (M+, 7), 121 (100), 77 (9)
26	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> (4-FPh)	8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.8 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)	
27	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> (4-FPh)	7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 2.99 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)	

<95>

28	Me	CH <sub>2</sub>	4		2-CH <sub>2</sub> -2-pyridyl	8.61 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H)	307 (M+, 3), 250 (98), 193 (100), 78 (40)
29	Me	CH <sub>2</sub>	4		1-CH <sub>2</sub> -2-pyridyl	8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (t, 7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	307 (M+, 1), 265 (3), 236 (12), 92 (59), 79 (25), 65 (45), 43 (100)
30	Me	CH <sub>2</sub>	4		2-cyclopentyl	8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.23-2.33 (m, 4H), 2.15 (s, 3H) 1.77-2.04 (m, 4H)	284 (M+, 8), 256 (44), 174 (37), 160 (100), 116 (50), 55 (85), 43 (81)
31	Me	-	4		2-CH <sub>2</sub> Ph	8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)	292 (M+, 2), 263 (5), 236 (44), 193 (47), 178 (42), 91 (100)
32	Me	-	4		1-CH <sub>2</sub> Ph	7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)	292 (M+, 3), 250 (36), 222 (60), 131 (13), 91 (100)
33	Me	O	4	2-CH <sub>2</sub> Ph		8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)	308 (M+, 6), 252 (64), 178 (30), 105 (37), 91 (100)
34	Me	O	4	1-CH <sub>2</sub> Ph		7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)	308 (M+, 19), 105 (9), 91 (100)

<96>

이외에도 출발물질로 사용되는 페닐테트라졸을 함유한 아민은 다음의 다양한 방법으로 합성할 수 있다.

<97>

실시예 35: 4[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)에톡시]벤조니트릴의 제조

<98>

4-시아노페놀 (1.0g, 8.40mmol)을 아세톤 (30mL)에 녹인 후 탄산칼륨(2.3g, 16.79mmol)를 넣고 10분 후에 2-(2-브로모에톡시)테트라히드로-2H-피란 (2mL, 12.59mmol)를 조금씩 가하고 요드화칼륨 (97mg, 10mol%)

를 가한 후 48시간 동안 가열, 환류시켰다. 반응액을 상온까지 냉각시키고 반응 용매를 감압증류한 후 잔류물에 물을 가해 디클로로메탄으로 추출한 뒤 무수 황산 마그네슘으로 건조시켜 감압 증류한 후 판 크로마토그래피 (20% EA/Hx)로 분리 회수하여 오일 상태의 목적화합물 (2.00g, 99%)을 얻었다:

<99>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 1.84-1.52 (m, 6H); EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 247 ( $\text{M}^+$ , 14), 85 (100), 73 (44).

<100> 실시예 36: 2[4-(2H-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올의 제조

<101> 2[3-(4-시아노페녹시)에톡시]테트라히드로-2H-피란 (1.53g, 6.19mmol)을 1-메틸-2-피롤리돈 (20mL)에 녹인 후 아지드화나트륨 (805mg, 12.38mmol), 트라이에틸아민 염산염 (1.74g, 12.38mmol)을 가하고 150 °C에서 12시간 교반시켰다. 반응액을 상온까지 냉각시키고 1N 염산수용액 (20mL)을 가한 후 상온에서 1시간 교반시킨 후 아세트산에틸로 추출한 뒤 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후 감압증류하였다. 재결정하여 황색 고체 목적화합물 (890mg, 70%)를 얻었다:

<102>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz)  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.08 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.37 (br s, 1H); EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 206 ( $\text{M}^+$ , 18), 178 (81), 134 (100), 107(45).

<103> 실시예 37: 2[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올과 2[4-(1-벤질-1H-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올의 제조

<104> 2[4-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올 (1.04g, 5.05mmol)을 아세톤 (50mL)에 녹인 후 탄산 칼륨 (1.4g, 10.1mmol)를 넣고 10분 후에 벤질 브로마이드 (0.74 mL, 6.06 mmol)를 가한 후 4시간 가열환류시켰다. 반응액을 상온까지 냉각시키고 반응용매를 감압증류한 후, 잔사에 물을 가해 디클로로메탄으로 추출한 뒤, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 감압증류한 후, 판 크로마토그래피로 분리회수하여 백색의 고체 목적물인 2[4-(2-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올 (1.058g, 71%)과 2[4-(1-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올 (212mg, 14%)을 얻었다:

<105> 2[4-(2-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올:

<106>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.14 (t,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 2.06 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H); EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 296 ( $\text{M}^+$ , 10), 240 (86), 196 (41), 105 (99), 91 (100), 77 (43);

<107> 2[4-(1-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올:

<108>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.14 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 2.06 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H); EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 296 ( $\text{M}^+$ , 26), 105 (17), 91 (100).

<109> 실시예 38: 2-벤질-5-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2H-테트라졸의 제조

<110> 2[4-(2-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]-1-에탄올 (500mg, 1.69 mmol)을 디클로로메탄 (15mL)에 녹인 후 트리페닐포스핀 (886mg, 3.38 mmol)을 넣고 N-브로모숙신이미드 (601mg, 3.38mmol)를 가한 후, 상온에서 10분 교반시켰다. 반응액에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출한 뒤 무수황산나트륨으로 건조시켜 감압 증류한 후, 판 크로마토그래피 (아세트산에틸:헥산 = 1:4)로 분리회수하여 백색의 고체 목적물 2-벤질-5-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2H-1,2,3,4-테트라졸 (560 mg, 92%)을 얻었다:

<111>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 5H), 6.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.34 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H); EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 360 ( $\text{M}^+$ , 2, 7), 358 ( $\text{M}^+$ , 5), 304 (64), 195 (48), 179 (49), 91 (100).

<112> 실시예 39: 2-벤질-5-[4-(2-아지도에톡시)페닐]-2H-테트라졸의 제조

<113> 2-벤질-5-[4-(2-브로모에톡시)페닐]-2H-1,2,3,4-테트라졸 (300mg, 0.84 mmol)을 건조된 디메틸포름아미도 (20mL)에 녹인 후 아지드화나트륨 (112 mg, 1.72 mmol)를 넣고 80 °C에서 2시간 교반시켰다. 반응액을 상온까지 냉각시키고 물을 가해 생성된 침전물을 여과하고 100mL의 물로 씻어준 뒤 감압하에서 1시간 건조시켜 백색 고체 목적물 2-벤질-5-[4-(2-아지도에톡시)페닐]-2H-1,2,3,4-테트라졸 (250 mg, 94%)을 얻었다:

<114> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 5H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.204 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.0 Hz, 2H); EI-MS m/z (relative intensity) 321 (M<sup>+</sup>, 14), 293 (11), 265 (49), 165 (46), 91 (100).

<115> 실시예 40: 2-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민의 제조

<116> 2-벤질-5-[4-(2-아지도에톡시)페닐]-2H-1,2,3,4-테트라졸 (181mg, 0.56 mmol)와 5%-팔라듐착콜 (10 weight%)을 메탄올 (5mL)에 가한 후 수소 기체하에서 1시간 교반시켰다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 감압증류한 후 관 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 분리회수하여 황색 고체 목적화합물 2-[4-(2-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민 (82mg, 49%)을 얻었다:

<117> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.50 (br s, 2H); EI-MS m/z (relative intensity) 295 (M<sup>+</sup>, 8), 293 (18), 196 (100), 91 (76), 44 (80).

<118> 실시예 41: 3-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페닐]-1-메틸-2-프로필아민의 제조

<119> 4-[4-(2-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]-2-부타논 (0.6g, 1.96 mmol), 아세트산 암모늄 (1.51g, 19.6mmol) 그리고 분자체 (Molecular Sieve, 0.4g)을 메탄올 (10mL)에 가하고 실온에서 30분 교반한 뒤 소듐시아노보로하이드라이드 (0.25 g, 3.92mmol)을 가한다. 24시간 실온에서 교반한 뒤 여과하고 감압증류한다. 잔유물에 물을 가하고 1N 가성소다 수용액으로 염기화시킨 뒤 디클로로메탄으로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 관 크로마토그래피로 (디클로로메탄:메탄올 = 20:1) 분리회수하여 고체 목적화합물 3-[4-(2-벤질-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]-1-메틸-2-프로필아민 (0.45g, 75%)을 얻었다:

<120> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H); EI-MS m/z (relative intensity) 307 (M<sup>+</sup>, 15), 290 (27), 263 (38), 233 (51), 91 (76), 44 (100).

<121> 나. 페닐테트라졸로 치환된 -아미노알코올(I)의 제조

<122> 화학식 1의 화합물은 하기의 실시예 42 내지 82에 의해 합성되었으며, 합성된 화학물을 표 4에 나타내었다.

표 4

<123>	실시예	A	R	Y	치환위치	G	비고
	42	Ph	Me	CH <sub>2</sub>	4	H	
	43	Ph-3-CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	H	
	44	Ph-3-CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	
	45	Ph	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	
	46	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
	47	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
	48	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	3	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
	49	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	3	1-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
	50	PhOCH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	3	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	

51	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	(R)-OH
52	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	(R)-OH
53	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph-4-F	(R)-OH
54	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> Ph-4-F	(R)-OH
55	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-Me	(R)-OH
56	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-Me	(R)-OH
57	PhOCH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-Me	
58	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-Et	(R)-OH
59	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-Et	(R)-OH
60	PhOCH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-Et	
61	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-cyclopentyl	(R)-OH
62	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-(2-picolyl)	(R)-OH
63	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-(2-picolyl)	(R)-OH
64	5-Cl-2-thiophenyl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	
65	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	(R)-OH
66	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	4	1-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	(R)-OH
67	Ph-3-Cl	Me	CH <sub>2</sub>	3	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	(R)-OH
68	PhOCH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	3	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	
69	Ph	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	
70	Ph-3-CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	
71	PhOCH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	
72	PhOCH <sub>2</sub>	Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	
73	Ph-3-Cl	Me	-	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
74	Ph-3-Cl	Me	-	4	2-Et	(R)-OH
75	PhOCH <sub>2</sub>	Me	-	4	2-Et	(S)-OH
76	Ph-3-Cl	Me	0	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
77	Ph-3-Cl	Me	0	4	1-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
78	Ph-3-Cl	H	0	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
79	Ph-3-Cl	(R)-Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
80	Ph-3-Cl	(S)-Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> Ph	(R)-OH
81	Ph-3-Cl	(R)-Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	(R)-OH
82	Ph-3-Cl	(S)-Me	CH <sub>2</sub>	4	2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	(R)-OH

<124> 실시예 42: 2-1-메틸-3-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]프로필아미노-1-페닐-1-에탄올의 제조

<125> 2-아미노-1-페닐-1-에탄올 (136mg, 1mmol), 4-[4-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]-2-부타논 (0.23mg, 1.05mmol)과 분자 체(molecular sieve) 1.6g을 벤젠에 (12mL) 넣고 19 시간 환류시킨 후 여과하고, 감압하에서 용매를 제거한 다음 무수 메탄올(20mL) 용매하에서 산화백금(IV)(23mg, 10mol%)를 넣고 수소 하에서 (70 psi) 4 시간 동안 반응시킨 후 여과하고, 감압하에서 용매를 제거한 다음 관 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 20:1)를 사용하여 분리하여 목적화합물 2-1-메틸-3-[4-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]프로필아미노-1-페닐-1-에탄올 (0.17g, 29 %)을 얻었다.

<126>  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$  1.29 (d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 3H), 1.84 (br, 1H), 2.02 (br, 1H), 2.50-2.90 (m, 4H), 3.10-3.24 (m, 4H), 7.13-7.30 (m, 7H), 7.83-7.87 (m, 2H);

<127> EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 230( $\text{M}^+$ , 34), 131(42), 91(100)

<128> 실시예 43 내지 77: 상기 실시예 42와 동일한 방법으로 화학식 1의 화합물을 제조하고, 하기의 표 5에 각각의 화합물의 확인 분석결과를 나타내었다.

표 5

<129>	실시예	$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$	MS ( $m/e$ )
	43	7.96 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.58-7.80 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 5.04 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.43 (m, 3H)	375 ( $\text{M}^+$ , 3), 230 (25), 131 (27), 58 (100)
	44	8.04(d, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.26-7.64(m, 11H), 5.79(s, 2H), 4.67(m, 1H), 2.4-3.0(m, 5H), 1.72(m, 2H), 1.13(d, 3H, $J = 6.3\text{Hz}$ )	496 ( $\text{M}+1$ , 2), 320 (47) 91 (43), 58 (100)
	45	8.02-8.06 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 12H), 5.79 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 2.57-2.88 (m, 5H), 2.04 (br, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 3H)	428 ( $\text{M}^+$ , 1), 320 (26), 91 (34), 58 (100)
	46	8.05 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.40-7.23 (m, 11H), 5.80 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 4H), 2.17 (brs, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H)	
	47	7.89 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.38-7.20 (m, 11H), 5.78 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.15 (brs, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 3H)	
	48	7.96 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.43-7.39 (m, 6H), 7.29-7.23 (m, 5H), 5.79 (s, 2H), 4.61 (dd, $J = 5.8, 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.96 (ddd, $J = 18.1, 12.3, 3.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.78-2.49 (m, 4H), 2.17 (brs, 2H), 1.91-1.63 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H)	
	49	7.60 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.40-7.35 (m, 6H), 7.29-7.19 (m, 5H), 5.78 (s, 2H), 4.59 (dd, $J = 5.3, 3.4 \text{ Hz}$ , 1H), 2.90 (m, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.10 (brs, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H)	
<130>	50	8.04 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 7.23-7.32 (m, 4H), 6.88-6.98 (m, 3H), 4.69-4.79 (m, 2H), 3.97-4.13 (m, 3H), 2.66-2.96 (m, 5H), 2.14-2.29 (m, 4H), 1.66-1.89 (m, 2H) 1.18 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 3H);	424 ( $\text{M}^+ + 2$ , 5), 395 (1), 287 (71), 194 (74), 58 (100); IR 2260 $\text{cm}^{-1}$ (CN)
	51	8.04 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 5.73 (s, 2H), 4.60 (dd, $J = 8.3, 3.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.80 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.76-2.47 (m, 4H), 2.05 (brs, 2H), 1.89-1.61 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H)	491 ( $\text{M}^+$ , 2), 430 (10), 196 (73), 58 (100)
	52	7.99 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.40 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 5H), 6.92 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H), 5.69 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.04 (brs, 2H), 1.89-1.61 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H)	
	53	8.40 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.46-7.24 (m, 8H), 7.07 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 5.76 (s, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.76-2.48 (m, 4H), 2.17 (br s, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H)	479 ( $\text{M}^+$ , 5), 224 (71), 194 (73), 58 (100)
	54	8.01 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.45-7.24 (m, 8H), 7.06(d, $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 5.69 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.14 (brs, 2H), 1.89-1.61 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H)	

<131>

실시예	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ	MS (m/e)
55	8.07-8.01 (m, 2H), 7.38-7.18 (m, 6H), 4.64 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 2.97 (ddd, J = 17.9, 12.2, 3.7 Hz, 1H), 2.79-2.50 (m, 4H), 2.24 (br s, 2H), 1.92-1.64 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.6 Hz, 3H)	
56	8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.23 (m, 6H), 4.62 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.12 (brs, 2H), 1.91-1.61 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	
57	8.02-8.06 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 4H), 6.89-6.99 (m, 3H), 4.38 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 5H), 2.32 (br, 2H), 1.62-1.96 (m, 2H) 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	381 (M <sup>+</sup> , 12), 244 (81), 302 (56), 194 (51), 58 (100)
58	8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.22 (m, 6H), 4.75-4.60 (m, 3H), 2.97 (ddd, J = 18.0, 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.73-2.50 (m, 4H), 2.17 (br s, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.60 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	399 (M <sup>+</sup> , 3), 285 (3), 194 (37), 163 (100), 134 (41)
59	7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 3H), 4.68 (dd, J = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (ddd, J = 22.1, 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.82-2.56 (m, 4H), 2.52 (br s, 2H), 1.91-1.67 (m, 2H), 1.59 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	
60	8.02-8.06 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 4H), 6.89-6.99 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.96-4.03 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 5H), 2.32 (br, 2H), 1.62-1.96 (m, 2H) 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	

<132>

61	8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.18 (m, 6H), 5.26 (quint, J = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 18.8, 10.5, 3.6 Hz, 1H), 2.77-2.49 (m, 4H), 2.33-1.59 (m, 12H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	439 (M <sup>+</sup> , 1), 224 (10), 194 (37), 58 (100)
62	8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 7H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.62 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 2.97 (ddd, J = 18.2, 12.3, 3.7 Hz, 1H), 2.77-2.49 (m, 4H), 2.19 (br s, 2H), 1.90-1.63 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	
63	8.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.37-7.22 (m, 8H), 5.72 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 20.8, 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.79-2.53 (m, 4H), 2.17 (br s, 2H), 1.87-1.60 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	
64	8.07 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.85 (m, 5H), 2.48 (brs, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	

<133>

실시예	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ	MS (m/e)
65	8.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 6H), 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (m, 5H), 1.97 (m, 4H), 1.15 (d, J = 5.1 Hz, 3H)	443(M <sup>+</sup> , 3), 429 (23), 58 (100)
66	8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 6H), 5.47 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.40-3.09 (m, 5H), 1.67-2.17 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H)	
67	8.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (m, 5H), 1.99 (m, 4H), 1.13 (d, J = 5.2 Hz, 3H)	

68	7.96-8.02 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 4H), 6.89-6.98 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.67-2.86 (m, 5H), 2.14 (br, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H) 1.15 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)	
69	8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26-7.37 (m, 7H), 5.47 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.57-3.07 (m, 5H), 2.26 (br, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)	
70	8.00-8.13 (m, 2H), 7.26-7.6 (m, 6H), 5.45 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 2.62 (m, 5H), 1.80 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)	478 ( $M^+ + 1$ , 2), 444 (3), 302 (74), 214 (50), 116 (79), 58 (100)
71	8.05-8.09 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 4H), 6.89-6.99 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.67-2.86 (m, 5H), 2.10 (br, 2H), 1.62-1.92 (m, 2H) 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)	440 ( $M^+ + H$ , 2), 439 ( $M^+$ , 5), 330 (14), 424 (1), 332 (2), 302 (56), 194 (55), 58 (100)

<134>

72	8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 4H), 6.89-6.99 (m, 3H), 4.94 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.97-4.10 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.69-3.01 (m, 5H), 2.26 (br, 2H), 1.64-1.90 (m, 2H) 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)	453 ( $M^+$ , 5), 422 (2), 316 (66), 194 (58), 58 (100)
73	8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 6H), 5.80 (s, 2H), 4.63-4.51 (m, 1H), 3.04-2.82 (m, 2H), 2.77-2.53 (m, 3H), 2.17 (br s, 2H), 1.09 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)	447 ( $M^+$ , 1), 436 (7), 320 (60), 58 (100)
74	8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 6H), 4.70 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.05-2.87 (m, 2H), 2.79-2.54 (m, 3H), 2.27 (br s, 2H), 1.69 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)	
75	8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.98-6.85 (m, 3H), 4.70 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.95-3.93 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.11 (br s, 2H), 1.68 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)	
76	8.06 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.97 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.04 (br s, 2H), 1.20 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)	463 ( $M^+$ , 2), 422 (4), 224 (52), 58 (100)

<135>

실시예	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$	MS ( $m/e$ )
77	8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.25 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.10 (br s, 2H), 1.21 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)	
78	8.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.26 (m, 4H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.71 (dd, $J=9.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.11-2.97 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 1.82 (br s, 2H)	

<136>

실시예 79: (1R)-22-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올의 제조

<137>

2-1-메틸-3-[4-(2H-테트라졸-5-일)페닐]프로필아미노-1-페닐-1-에탄올 (75 mg, 0.25mmol)을 메탄올 (4mL)에 녹인후 (R)-3-클로로스타이렌옥사이드 (27mL, 0.20 mmol)을 가한 후 20시간 가열환류시켰다. 반응액을 상온까지 냉각시킨고 반응용매를 감압증류한 후 관 크로마토그래피(3% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )로 분리회수하여 백색고체물질인(1R)-22-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올 (37mg, 42%)을 얻었다.

<138>

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8.06 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.26 (m, 4H), 6.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.71 (dd,  $J=9.0, 3.6$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 3.11-2.97 (m, 3H),

2.74 (m, 1H), 1.82 (br s, 2H)

<139> 실시예 80 내지 81: (R,R)-22-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시] 에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올과 (R,S)-22-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올의 제조

<140> 실시예 46의 부분입체이성질체 혼합물 (diastereomeric mixture) (1R)-22-[4-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올을 테트라히드로퓨란에 녹이고 1,1-카보다이이미다졸 (1.3 당량)을 가하고 실온에서 48시간 교반시켰다. 반응혼합물을 농축하고 관 크로마토그래피를 사용하여 (R,S)-옥사졸리돈 화합물과 (R,R)-옥사졸리돈 화합물을 분리하였으며 일반적으로 (R,S)화합물이 (R,R) 화합물보다 먼저 실리카겔에서 전개되었다. 여기서 분리된 실시예 46의 옥사졸리돈 화합물을 각각 메탄올에 녹인 후 8N 수산화칼륨을 가하고 24시간 가열환류 시킨 다음 소량의 물을 가하고 염화메틸렌으로 추출하고 건조, 농축했다. 잔여물을 관 크로마토그래피 (3% 메탄올/염화메틸렌)로 분리하여 광학적으로 순수한 실시예 80 및 실시예 81 화합물을 얻었다.

<141>

80	8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.23 (m, 11H), 5.80 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 4H), 2.17 (brs, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	461 (M <sup>+</sup> , 5), 422 (10), 58 (100)
81	8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.23 (m, 11H), 5.81 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.16 (brs, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	

<142> 실시예 82 내지 83: (R,R)-22-[4-(2-메톡시카르보닐메틸-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올과 (R,S)-22-[4-(2-메톡시카르보닐메틸-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올의 제조

<143> 실시예 65의 부분입체이성질체 혼합물 (diastereomeric mixture) (1R)-22-[4-(2-메톡시카르보닐메틸-2H-테트라졸-5-일)페녹시]에틸아민-1-(3-클로로페닐)-1-에탄올을 염화메틸렌에 녹이고 다이 3차-부틸다이카보네이트 (2 당량)을 가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 반응혼합물을 농축하고, 1차 관 크로마토그래피를 사용하여 정제했다. 이 때는 박층 크로마토그래피에서 전혀 분리가 일어나지 않으며, 1차 정제된 부분 입체혼합물을 HPLC로 분석 컬럼 RP-18 (Merck Lobar) 컬럼으로 분리하였다.

<144> 여기서 분리된 실시예 83의 Boc 화합물(27.9 min)과 실시예 82의 Boc 화합물 (30.9 min)을 각각 염화메틸렌에 녹이고 트리플루오로 아세트산 (10 당량) 가하여 실온에서 12 시간 반응시키고 중탄산 소다 용액으로 중화하여 분리된 유기층을 건조, 농축 후 관 크로마토그래피에 의하여 광학적으로 순수한 실시예 82 및 실시예 83 화합물을 얻었다.

<145>

82	8.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 6H), 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (m, 5H), 1.97 (m, 4H), 1.15 (d, J = 5.1 Hz, 3H)	443(M <sup>+</sup> , 3), 429 (23), 58 (100)
83	8.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23-7.36 (m, 6H), 5.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.78-2.76 (m, 5H), 1.96 (m, 4H), 1.15 (d, J = 5.2 Hz, 3H)	

<146> 본 발명의 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 및 경구로 투여될 수 있으며, 하기에 비경구용 제형으로 주사제, 경구용 제형으로 시럽제 및 정제로 제조하였다.

<147> 실시예 84: 주사액제의 제조방법

<148> 유효성분 10mg을 함유하는 주사액제는 하기와 같은 방법으로 제조하였다. 실시예 1의 화합물 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml을 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20 °C에서 30 °C에서 1분간 가열하여 멸균시켰다.

<149> 상기 주사액제의 구성성분은 다음과 같다.

<150> 실시예 42의 화합물 1g

<151> 염화나트륨 0.6g

- <152> 아스코르브산 0.1g
- <153> 증류수 정량

<154> 실시예 85: 시럽제의 제조방법

<155> 본 발명의 페닐테트라졸을 포함한  $\beta$ -아미노알코올 유도체의 산부가염 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분 2% (중량/부피)로 함유하는 시럽은 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<156> 페닐테트라졸을 포함한  $\beta$ -아미노알코올 유도체의 산부가염, 사카린, 당을 온수 80g에 용해시켰다. 이 용액을 냉각시킨 후, 여기에 글리세린, 사카린, 향미료, 에탄올, 소르브산 및 증류수로 이루어진 용액을 제조하여 혼합하였다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 100ml가 되게 하였다.

- <157> 상기 시럽제의 구성성분은 다음과 같다.
- <158> 실시예 42의 화합물의 산부가염 2g
- <159> 사카린 0.8g
- <160> 당 25.4g
- <161> 글리세린 8.0g
- <162> 향미료 0.04g
- <163> 에탄올 4.0g
- <164> 소르브산 0.4g
- <165> 증류수 정량

<166> 실시예 85: 정제의 제조방법

<167> 유효성분 15mg이 함유된 정제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 실시예 1의 화합물 250g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

- <168> 상기 정제의 구성성분은 다음과 같다.
- <169> 실시예 42의 화합물 250g
- <170> 락토오스 175.9g
- <171> 감자전분 180g
- <172> 콜로이드성 규산 32g
- <173> 10% 젤라틴 용액 29g
- <174> 감자전분 160g
- <175> 활석 50g
- <176> 스테아르산 마그네슘 5g

<177> 실시예 87:  $\beta_3$ -아드레날린 수용체와의 선택적 결합력

<178> 본 발명의 화합물들의  $\beta_3$ -수용체와의 결합력을 알아보기 위해 하기의 실험을 실시하였으며 그 결과를

하기 표 6에 나타내었다.

<179> 먼저, RB-HBETA3 세포막 (10 $\mu$ g, Receptor biology, MD, USA)을 50 mM HEPES (pH 7.5), 4 mM 염화마그네슘, 0.004 % BSA 존재하에 [125I] 요도시아노핀돌올 (iodocyanopindolol)로 처리하고, 총부피 0.1mL로 하여 37 °C에서 90분간 방치하였다. 비특정적인 결합(nonspecific binding)을 측정하기 위하여 프로프란놀올 (Propranolol, 1mM)을, 나머지  $\beta_1$  아드레날린 수용체를 포화시키기 위하여 0.1  $\mu$ M 프로프란놀올을 사용하였다. 이 혼합물을 PF/A 필터로 여과하고 50 mM 트리스/염소(Tris/Cl), pH 7.4, 4 mM 염화마그네슘(MgCl<sub>2</sub>)로 세척하였다. 결합율은  $\gamma$  선을 측정하여 결정하였다.

<180>  $\beta_1$  (CRM-009, 27 $\mu$ g) 및  $\beta_2$  (CRM-010, 30 $\mu$ g) 수용체를 발현시킨 Sf( baculovirus systems (NEN, MA, USA) [3H]CGP로 75 mM Tris/Cl (pH 7.4), 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EDTA 완충용액에서  $\beta_1$  아드레날린 수용체를 포화시킨 지방세포를 60 분간 27 °C에서 처리하였다. 비특정적인 결합(nonspecific binding)을 측정하기 위하여 프로프란놀올(1mM)을 사용하였다. 이 혼합물을 PF/A 필터로 여과하고 50 mM Tris/Cl, pH 7.4, 4mM 염화마그네슘으로 세척하였다. 결합율은  $\beta$  선을 측정하여 IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M)로 나타내었다. 대조군으로 BRL35135와 CL316243을 사용하였다.

<181> 표 6에 나타낸 바와 같이, 대조군은  $\beta_3$ -아드레날린 수용체와 50% 결합시키기 위해 1  $\mu$ M 이상 농도의 화합물이 필요한 반면, 본 발명의 화합물 중 실시예 44, 46, 57, 62, 68, 71 및 80의 화합물은 1  $\mu$ M 이하의 농도로도 충분했다. 즉, 본 발명의 화합물은 대조군의 화합물에 비해 선택적으로  $\beta_3$ -아드레날린 수용체와 결합함을 알 수 있다.

<182> 실시예 88: 지방분해 효과

<183> 본 발명의 화합물들의 지방분해 효과를 알아보기 위해 하기 실험을 실시하였고, 그 결과를 상기 표 6에 나타내었다.

<184> SD 랫트의 수컷으로부터 지방조직을 분리하고 콜라게나제(collagenase)로 처리하여 지방세포를 얻어 표준 방법으로 배양하였다. 최대효과는 3x10<sup>-6</sup>M의 아이소프레날린(isoprenaline)을 사용하여 얻었다. 상등액을 취하고 와코 네파-C(WAKO NEFA-C) 분석키트(alpha Laboratories)로 유리지방산을 측정하였다. 본 발명의 화합물을 처리하여 얻은 유리지방산과 아이소프레날린을 대조군으로 사용하여 얻은 유리지방산 양을 비로 표 6에 나타내었다.

<185> 실시예 87 및 실시예 88의 결과를 종합해보면, 본 발명의 화합물에서 실시예 45, 47, 62, 67 및 80는 대조화합물인 BRL 35135와 유사한 지방분해 효과가 나타났다. 특히, 실시예 47, 62, 67, 및 80의 화합물, 즉 A가 할로젠 화합물로 치환된 페닐기이고, R이 메틸기이고, Y가 메틸렌기이고, G가 질소의 2위치에 치환된 벤질, 4-플루오로벤질, 또는 2-피콜릴기인 화학식 1의 화합물은 선택적으로  $\beta_3$ -아드레날린 수용체에 결합하여 기존의 지방분해 효과를 갖는 화합물과 유사한 효과를 나타냄을 알 수 있었다.

**표 6**

시험물질	Binding Assay IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Relative Lipolysis
BRL 35135	3.62	1.00
CL316243	1.17	
42	2.01	0.13
43	18.56	0.79
44	0.98	0.34
45	1.72	0.94
46	0.98	0.84
47	4.32	0.99
51	4.69	0.68
53	2.20	0.85
55	5.53	0.76

57	0.98	0.69
58	1.01	0.77
59	1.78	
61	1.01	0.67
62	0.99	0.89
63	1.42	0.76
64	1.43	0.47
65	1.56	0.73
66	1.32	0.40
67	1.59	1.00
68	0.99	0.68
69	1.88	0.63
70	2.02	0.21
71	0.89	0.55
72	1.34	0.72
79	2.17	
80	0.99	0.85

<187>

81	1.01	0.50
82	1.59	
83	6.02	

<188>

실시예 89: 혈당강화 및 몸무게 감소 효과

<189>

상기 실시예 87에서  $\beta_3$ -아드레날린 수용체와 강한 결합을 하는 화합물 중 일부를 취하여 당뇨, 비만 증세를 보이는 실험용 쥐에 각각 투여한 결과 혈당치 및 몸무게의 변화를 도 1 및 도 2에 나타내었다.

<190>

약물은 0.25 % w/v 메틸 셀룰로오스 (methyl cellulose)에 실시예46, 57, 65 또는 66 및 81의 화합물을 용해시켜 제조하였고, 대조군으로 BRL 35135를 녹여 약물을 제조한 후 5mg/kg/day의 용량으로 5일간 경구 투여하였다. 혈액은 안저정맥에서 1, 3, 및 5일째에 채취하였다(10-15 mg). 약물 투여는 오전 10시, 혈액 채취는 오후 2시에 행하였다. 채취된 혈액은 얼음위에서 즉시 2.5 mg/ml의 플루오르화 나트륨(sodium fluoride)와 25 소듐 헤파린(sodium heparin)을 포함한 생리 식염수로 1:5로 희석한 뒤 실온에서 원심분리하였다. 상등액을 사용하여 혈당은 글루코오스 분석기 2(Glucose Analyzer, Beckman Instruments, Portville, CA)로, 인슐린은 Rat Ultrasensitive Insulin ELISA Kit (ALPCO, Windham, NH)로 측정하였다. 이 과정에서 5일 동안의 쥐의 체중 변화도 관찰하였다.

<191>

도 1에서 알 수 있듯이, 혈당은 용매군의 경우에는 점차 증가하는 반면, 대조군 화합물인 BRL 35135의 화합물을 함유한 약물을 투여한 경우에는 혈당치는 급격히 감소하였다. 그리고, 실시예 81의 화합물을 함유한 약물을 투여한 경우에는 1일째는 약간의 혈당상승이 관찰되었지만 이후에는 급격히 감소하여 5일째에 BRL 35135와 비슷한 최소의 혈당치를 나타내었다. 실시예 57의 경우에는 1일째부터 급격히 감소하여 혈당치를 유지하였다. 이들 화합물은 혈당강화 효과가 뛰어나므로, 당뇨, 비만, 고인슐린혈증을 포함한 내분비관계 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

<192>

도 2의 쥐의 몸무게 변화 결과를 보면, 용매군의 경우에는 1g 이상 증가하고, 대조군의 화합물을 포함하는 약물을 투여한 경우에는 1g 이하로 증가하였으며, 실시예 53의 화합물을 포함하는 약물을 투여한 경우는 대조화합물인 BRL 35135과 비슷한 몸무게의 감소가 관찰되었다. 이로서 본 발명의 화합물은 비만 치료제로 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

**발명의 효과**

<193>

이상에서 상세히 살펴 본 바와 같이, 본 발명의 페닐테트라졸을 포함하는  $\beta$ -아미노알코올 유도체는 혈당 강하 효과가 우수하며 몸무게를 감소시키는 효과가 있어 비만증 치료제로 사용이 가능하며, 또한 혈중의 고

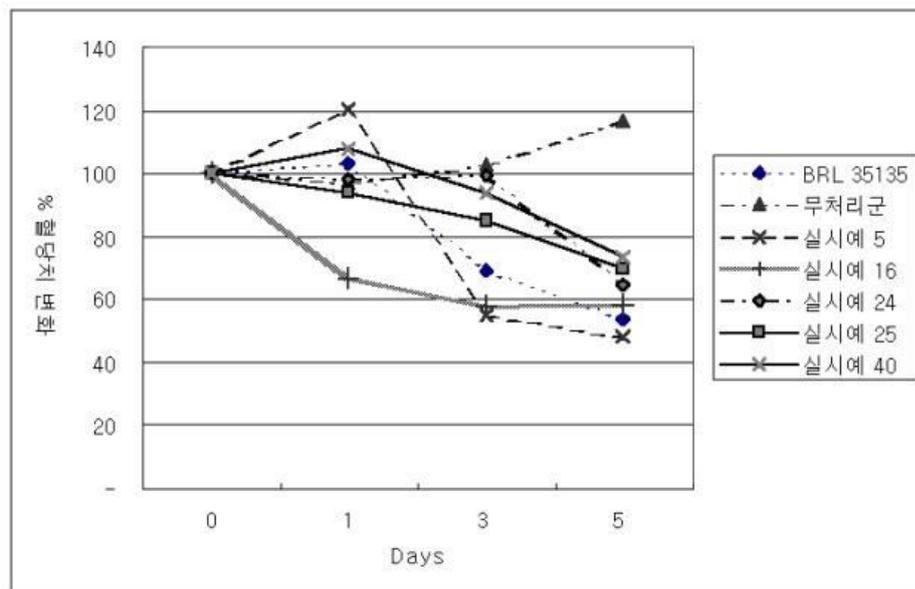
밀도 지질단백콜레스테롤 (HDL cholesterol)의 농도를 높이고 트리글리세라이드(triglyceride)의 농도를 높혀 동맥경화를 치료하거나 예방할 수도 있다. 뿐만 아니라 고인슐린혈증의 치료에도 사용될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- <1> 도 1은 본 발명의 화합물을 투여한 실험용 쥐의 혈당치 변화를 나타낸 그래프이다.
- <2> 도 2는 본 발명의 화합물을 투여한 실험용 쥐의 몸무게 변화를 나타낸 그래프이다.

**도면**

**도면1**



도면2

