

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 4월 21일 (21.04.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/060517 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/357 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/010976
- (22) 국제출원일: 2015년 10월 16일 (16.10.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2014-0141216 2014년 10월 17일 (17.10.2014) KR
- (71) 출원인: 현대약품 주식회사 (HYUNDAI PHARM CO., LTD.) [KR/KR]; 31213 충청남도 천안시 동남구 풍세면 잔다리길 55, Chungcheongnam-do (KR).
- (72) 발명자: 양진 (YANG, Jin); 17095 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 2077 번길 18 신일아파트 201 동 302 호, Gyeonggi-do (KR). 김진웅 (KIM, Jin Woong); 16498 경기도 수원시 팔달구 중부대로 215 선경아파트 102 동 1803 호, Gyeonggi-do (KR). 이한규 (LEE, Han Kyu); 18322 경기도 화성시 봉담읍 와우로 34 번길 63 신명아파트 104-1503, Gyeonggi-do (KR). 김재현 (KIM, Jae Hyun); 16948 경기도 용인시 기흥구 흥덕 4로 16 번길

10-4, 305 호, Gyeonggi-do (KR). 손창모 (SON, Chang Mo); 17081 경기도 용인시 기흥구 한보라 2로 48 번길 3-19 102 호, Gyeonggi-do (KR). 이규환 (LEE, Kyu Hwan); 15502 경기도 안산시 상록구 광덕 4로 460 푸른마을주공 5 단지아파트 517-602, Gyeonggi-do (KR). 최형호 (CHOI, Hyung-Ho); 16580 경기도 수원시 권선구 경수대로 309 번길 6-7, Gyeonggi-do (KR). 김대훈 (KIM, Daehoon); 05707 서울시 송파구 송이로 88 가락대림아파트 5 동 406 호, Seoul (KR). 하태경 (HA, Tae-Young); 16498 경기도 수원시 팔달구 중부대로 215 선경아파트 102 동 403 호, Gyeonggi-do (KR). 이재걸 (RHEE, Jeakeol); 18452 경기도 화성시 동탄반석로 232 동탄에당마을 신일유토빌 132 동 603 호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 양부현 (YANG, Boo Hyun); 08793 서울시 관악구 남부순환로 1922 청동빌딩 301 호, Seoul (KR).

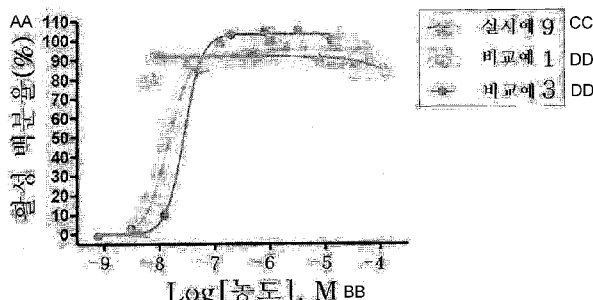
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: COMPOSITE PREPARATION, CONTAINING NOVEL 3-(4-(BENZYL OXY)PHENYL)HEX-4-INOIC ACID DERIVATIVE AND ANOTHER ACTIVE INGREDIENT, FOR PREVENTING OR TREATING METABOLIC DISEASES

(54) 발명의 명칭 : 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체 및 다른 유효 성분을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 복합제제

도 1



AA ... Activity percent (%)
BB ... Log [concentration], M
CC ... Example
DD ... Comparative example

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating metabolic diseases, in which a novel 3-(4-(benzyloxy)phenyl)hex-4-inoic acid derivative and at least another active ingredient, which is selected from the group consisting of dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor-based, sulfonyleurea-based, thiazolidinedione (TZD)-based, biguanide-based, and sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor-based drugs, may be administered in combination or in the form of a composite preparation. The use of the composition of the present invention can provide a remarkably excellent blood sugar reducing effect in various animal diabetic disease models, and the composition of the present invention can be favorably used as a pharmaceutical composition for preventing or treating metabolic diseases, such as obesity, diabetes type I, diabetes type II, glucose intolerance symptoms, insulin resistance symptoms, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, and syndrome X.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2016/060517 A2



LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidas e-4, DPPIV) 억제제 계열, 설폰닐 우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온 (Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 약물로 이루어지는 군으로부터 적어도 하나 이상의 다른 유효성분을 선택하여 병용 또는 복합제 형태로 투여할 수 있는 대사성 질환에 대한 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물을 이용함으로써, 다양한 동물 당뇨 질환 모델에서 현저히 우수한 혈당강 하효과를 얻을 수 있고, 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환에 대한 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체 및 다른 유효 성분을 포함하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 복합제제

5

【기술분야】

본 특허출원은 2014년 10월 17일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제 10-2014-0141216호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시 사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.

10

본 발명은 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 약물로 이루어지는 군으로부터 적어도 하나 이상의 다른 유효 성분

15

성분을 선택하여 병용 또는 복합제 형태로 투여할 수 있는 대사성 질환에 대한 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

당뇨병은 전 세계적으로 1억 명이 넘는 사람들이 앓고 있는 심각한 질환으로, 사람의 건강을 계속적으로 위협하고 있다. 당뇨병은 I형 및 II형의 2개 임상 증후군으로 분류할 수 있다. 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)으로도 공지된 I형 당뇨병은 인슐린을 생산하는 췌장 베타세포의 자가면역적인 파괴에 의해 비롯되며 외인성 인슐린의 정기적 투여를 필요로 한다. 비인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)으로도 공지된 II형 당뇨병은 혈당 수치를 적절하게 조절되는 능력이 상실됨으로 나타난다. II형 당뇨병은 인슐린 분비에서의 결함 또는 인슐린 저항(insulin resistance), 즉 인슐린이 거의 없거나 인슐린을 효과적으로 사용할 수 없는 II형 당뇨병을 앓는 사람들에게 의해 특징이 될 수 있다.

20

25

30

한편, 당뇨병은 높은 수치의 글루코오스가 혈액 및 소변 내에 축적되고, 이로 인한 과도한 배뇨, 갈증, 배고픔, 지방 및 단백질 대사와 관련

5 된 문제를 일으킨다. 이러한 당뇨병은 삶을 위협하는 합병증, 예컨대 시력 상실, 신장 부전 및 심장 질환을 일으킬 수 있으며, 안구 후면의 망막에 손상을 유발하는 원인이 되고, 백내장 및 녹내장의 위험성을 증가시킨다. 또한, 다리 및 발의 신경 손상과 관련하여 통증을 느끼는 능력을 방해하고, 심각한 감염의 원인이 되기도 한다.

10 종래, 당뇨병에 대한 현재의 치료에는 인슐린, 인슐린 분비촉진제, 글루코오스 저하 이펙터(effector), 퍼옥시좀 증식자-활성화된 수용체(PPAR)의 활성화제 등이 있다. 그러나, 저혈당, 체중 증가, 시간 경과에 따른 치료에 대한 반응성 감소, 위장관 문제 및 부종을 포함하여 현재 이용 가능한 치료법과 관련된 문제들이 있다. 이에 따른 더욱 효과적인 새로운 치료법을 시장에 도입하기 위해 여러 영역을 목표로 연구가 이루어지고 있으며, 하나의 구체적인 표적으로서 G 단백질 결합수용체(G-protein coupled receptor:GPCR)에 대한 연구가 진행되고 있다.

15 최근, G 단백질 결합수용체(G-protein coupled receptor:GPCR)의 하나로 GPR40이 발견되었다. 이는 유리 지방산 수용체 1(free fatty acid receptor 1)로서 알려져 있으며 췌장의 β 세포에 과발현되어 있다. GPR40(FFAR1)을 활성화 시키는 화합물에 의해 세포 내 칼슘 농도가 증가되고, 이에 따라 글루코오스-자극 인슐린 분비(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 1). 또한, GPR40 활성화제를 정상 마우스 또는 유전자 돌연변이로 인해 당뇨병에 걸리기 쉬운 마우스에 내당능 검사 전에 투여했을 때, 내당능의 향상이 관찰되었다. 이들 처리된 마우스에서는 혈장 인슐린 수준의 단기 증가도 또한 관찰되었다. GPR40의 기능에 관해서는 GPR40의 리간드인 유리지방산이 췌장 β 세포에 작용함으로써, 글루코오스 농도에 의존하여 β 세포가 인슐린을 분비하는 것으로 알려져 있다. 또한, GPR 녹아웃(knockout) 마우스의 분석은 GPR 40이 비만 및 당뇨병의 병리에 관여할 수 있음을 보여준다(비특허문헌 2). 이러한 이유로 GPR 40은 신규한 당뇨병의 타겟으로 주목되고 있다.

30 이에, 본 발명자들은 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산

유도체와 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 약물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 다른 유효성분을 병용처리시, 우수한 혈당강하효과를 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

<선행기술문헌>

(비특허문헌 0001) Current Drug Targets, 2008, 9, 899-910

(비특허문헌 0002) Can J Diabetes 2012, 36, 275-280.

15 **【발명의 상세한 설명】**

【기술적 과제】

본 발명의 목적은 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체, 이의 광학 이성질체, 수화물, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 약물로 이루어지는 군으로부터 적어도 하나 이상의 다른 유효성분을 선택하여 병용 또는 복합제 형태로 투여할 수 있는 대사성 질환에 대한 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

25

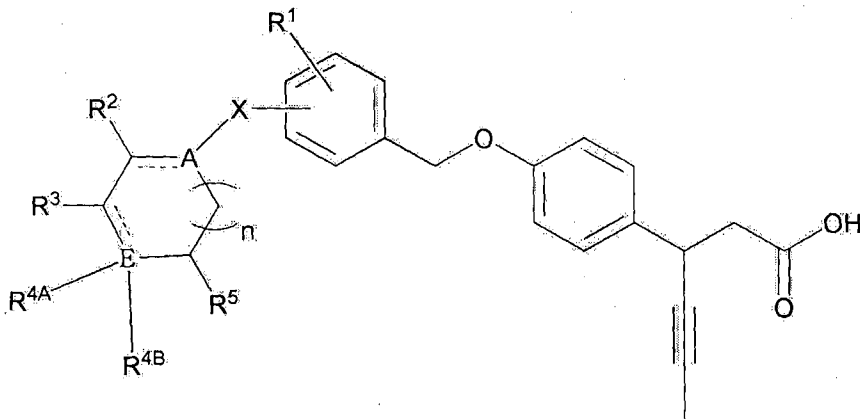
본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

【기술적 해결방법】

30 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 제1 유효 물질로서의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물 또는

이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 제2 유효 물질로서의 디펩티딜 펩티드IV(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 포함하는 대사성 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:

[화학식 1]

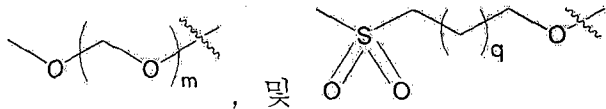


(상기 화학식 1에서,

- 10 \equiv 는 단일결합, 또는 이중결합이고;
- A 및 E는 독립적으로 C, N, 또는 O이고;
- n는 0-5이고;
- X는 단일결합, 또는 C₁₋₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;
- R¹은 -H, -OH, 할로겐, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₁₀의 사이클로알케닐이고;
- 15 R², R³, 및 R⁵는 독립적으로 -H, -OH, 할로겐, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;
- 여기서, 상기 R² 및 R³는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;
- 20 R^{4A}는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비

치환 또는 치환된 C₅₋₁₀의 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 및 치환된 C₅₋₁₀의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-10의 정수이고,

또한, 상기 비치환 또는 치환된 C₅₋₁₀의 헤테로아릴에는 페닐이 융합 (fused)될 수 있고;

여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고,

또한, 상기 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 및 5-10원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 C₅₋₁₀ 헤테로고리를 형성할 수 있다.

여기서, 상기 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제 계열은 시타글립틴(Sitagliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 리나글립틴 (Linagliptin), 테네리글립틴 (Teneligliptin), 알로글립틴 (Alogliptin), 제미글립틴 (Gemigliptin), 두토글립틴(Dutogliptin), 베르베린 (Berberine), 루페올 (Lupeol), 레드 엘더 (red alder (Alnus rubra)), 및 단델리온 커피 (dandelion coffee)가 있으며, 설포닐우레아 (Sulfonylurea) 계열에는 카르부타미드 (Carbutamide), 아세트헥사미드 (Acetohexamide), 클로르프로파미드 (Chlorpropamide), 톨부타미드 (Tolbutamide), 글리피자이드 (Glipizide), 글리클라자이드

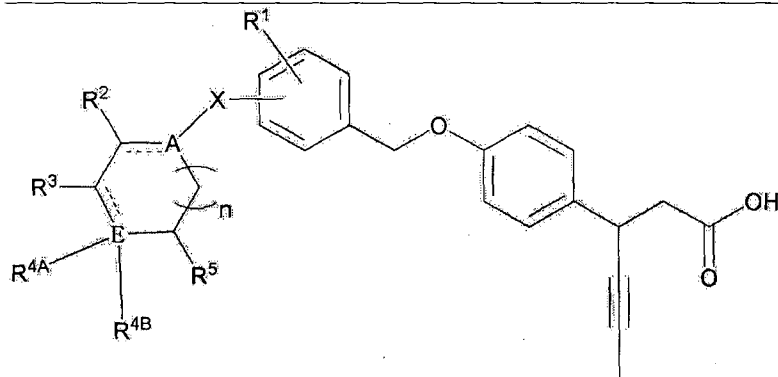
(Gliclazide), 글리벤클라마이드 (Glibenclamide), 글리보르누리드 (Glibornuride), 글리퀴돈 (Gliquidone), 글리소세파이드 (Glisoxepide), 글리코피라미드 (Glycypyramide) 및 글리메피리드 (Glimepiride)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고;

5 상기 치아졸리딘디온 (Thiazolidinediones, TZD) 계열은 로시글리타존 (Rosiglitazone), 피오글리타존 (Pioglitazone), 트로글리타존 (Troglitazone), 네토글리타존 (Netoglitazone), 리보글리타존 (Rivoglitazone), 시글리타존 (Ciglitazone), 로다닌 (Rhodanine) 등이 있고
 10 바이구아니드 계열에는 메트포민 (Metformin), 펜포민 (Phenformin), 부폴민 (Buformin), 프로구아닐 (Proguanil), 클로르프로구아닐 (Chlorproguanil), 클로르헥시딘 (Chlorhexidine), 폴리아미노프로필비구아니드 (Polyaminopropyl biguanide (PAPB)), 폴리헥사나이드 (Polihexanide) 및 알렉시딘 (Alexidine)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이며;

 상기 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 화합물은
 15 엠평글리플로진(empagliflozin), 카나글리플로진(canagliflozin) 및 다파글리플로진(dapagliflozin)으로 구성된 군으로부터 선택되는 1종이다.

 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 제1 유효 물질로서의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물
 20 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 제2 유효 물질로서의 디펩티딜 펩티드IV(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제 계열, 설폰닐우레아 (Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 포
 25 함하는 조성물의 약제학적 유효량을 객체(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 대사성 질환 예방 또는 치료 방법을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에 대한 설명은 대사성 질환 예방 또는 치료용 조성물에 대한 상세한 설명에서 상술한 바와 동일하다.

- 5 상기 제1 유효물질 및 제2 유효물질의 혼합 조성물에 있어서, 특별히 혼합 중량비에 따른 부작용 발생이나 효능 감소 등이 발생하지 않으므로, 혼합 중량비에 특별한 제한은 없고, 환자의 병리상태 및 제2 유효물질의 공지된 특성 등을 고려하여 제1 유효물질과 적정량 혼합하여 병용투여하는 것이 가능하다. 일 구체예에서 상기 혼합 중량비는 0.03:1 내지 100:1 이다.
- 10 다른 구체예에서 상기 혼합 중량비는 0.03:1 내지 30:1 이고, 또 다른 구체예에서 상기 혼합중량비는 0.03:1 내지 10:1이다.

【발명의 효과】

- 15 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 디펩티딜펩티드 IV (Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제 계열, 설포닐우레아 (Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온 (Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바이구아니드 (Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 약물로 이루어지는 군으로부터 적어도 하나
- 20 이상의 다른 유효성분을 선택하여 병용처리한 결과, 다양한 동물 당뇨 질환 모델에서 현저히 우수한 혈당강하효과를 나타내므로, 상기 유도체, 이의 광학 이성질체, 수화물, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptida se-4, DPPIV) 계열, 설포닐우레아 (Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바
- 25 이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억

5 제제 계열 약물로 이루어지는 군으로부터 적어도 하나 이상의 다른 유효성분을 선택하여 병용 또는 복합제 형태로 투여할 수 있는 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환에 대한 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실시예 9 및 비교예 1, 3 화합물의 농도에 따른 GPR40 단백질 활성화 정도를 측정한 그래프이고;

10 도 2는 SD 랫트(Sprague Dawley rat)에 실시예 9 화합물 및 비교예 1 화합물을 경구투여시, 혈중 GLP-1 농도를 나타낸 그래프이다.

도 3은 식이성 비만 모델(Diet-Induced Obesity, DIO) 마우스에 실시예 9 화합물, 또는 시타글립틴을 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 시타글립틴을 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

도 4는 식이성 비만 모델(Diet-Induced Obesity, DIO) 마우스에 실시예 9 화합물, 또는 글리메피리드를 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 글리메피리드를 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

20 도 5는 식이성 비만 모델(Diet-Induced Obesity, DIO) 마우스에 실시예 9 화합물, 로시글리타존, 또는 피오글리타존을 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 로시글리타존, 또는 실시예 9 화합물 및 피오글리타존을 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

25 도 6은 Zucker 당뇨병성 지방 과다 모델(Zucker Diabetic Fatty, ZDF) 랫트에 실시예 9 화합물, 또는 메트포민을 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 메트포민을 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

30 도 7은 SD(Sprague Dawley) 랫트(rat)에 실시예 9 화합물, 또는 리나글립틴을 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 리나글립틴을 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

도 8은 SD(Sprague Dawley) 랫트(rat)에 실시예 9 화합물, 또는 엠

파글리플로진을 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 엠파글리플로진을 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

도 9는 SD(Sprague Dawley) 랫트(rat)에 실시예 9 화합물, 또는 메트포민을 단독으로 투여하거나 실시예 9 화합물 및 메트포민을 병용투여하였을 때 나타나는 혈당강하(%)를 나타내는 그래프이다.

도 10은 NCI-H716 세포를 이용한 *in vitro* GLP-1 분비 분석 실험 결과를 나타낸다.

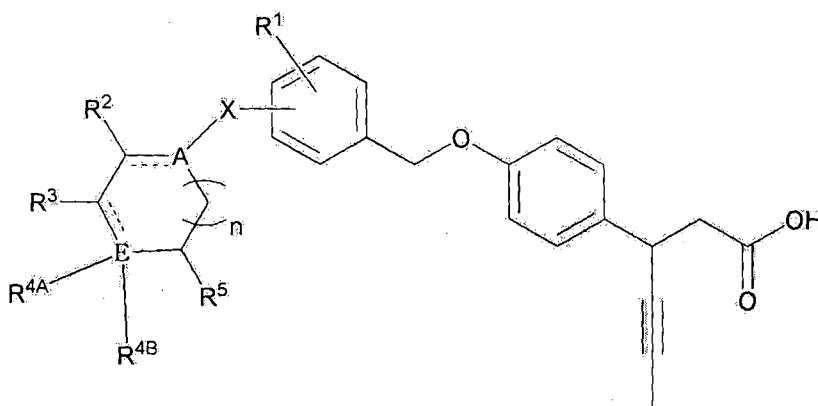
도 11은 랫트 유래의 인슐린종(Insulinoma) 세포주인 INS-1 세포를 이용한 *in vitro* 인슐린 분비 실험 결과를 나타낸다.

【발명의 실시를 위한 형태】

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 제1 유효 물질로서의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 제2 유효 물질로서의 디펩티딜펩티드IV(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 포함하는 대사성 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,
≡ 는 단일결합, 또는 이중결합이고;

A 및 E는 독립적으로 C, N, 또는 O이고;

n는 0-5이고;

X는 단일결합, 또는 C₁₋₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;


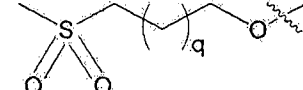
R¹은 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₁₀의 사이클로알케닐 이고;

R², R³, 및 R⁵는 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

여기서, 상기 R² 및 R³는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{4A}는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 C₅₋₁₀의 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 및 치환된 C₅₋₁₀의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐,

 , 및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-10의 정수이고,

또한, 상기 비치환 또는 치환된 C₅₋₁₀의 헤테로아릴에는 페닐이 융합(fused)될 수 있고;

여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고,

또한, 상기 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, 5-10원자 헤테로사이

클로알킬, 및 5-10원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는

5 C₅₋₁₀ 헤테로고리를 형성할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에 있어서,

본 발명의 --- 는 단일결합, 또는 이중결합이고;

A 및 E는 독립적으로 C, N, 또는 O이고;

10 n는 0-3이고;

X는 단일결합, 또는 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

R¹은 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₈의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₈의 사이클로알케닐이고;

15 R², R³, 및 R⁵는 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

여기서, 상기 R² 및 R³는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{4A}는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C₆₋₈ 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 C₆₋₈ 아릴, 및 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₈의 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐,



로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-5의 정수이고,

30


또한, 상기 비치환 또는 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴에는 페닐이 융합 (fused)될 수 있고;





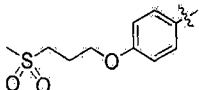

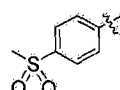
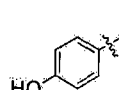
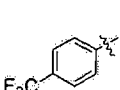

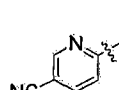
여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고,

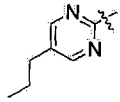
또한, 상기 C₅₋₈의 사이클로 알킬, C₆₋₈의 아릴, 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 및 5-8원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 C₅₋₈ 헤테로고리를 형성할 수 있다.

본 발명의 일 구체예에 있어서,
 본 발명의 \Rightarrow 는 단일결합, 또는 이중결합이고;
 A 및 E는 독립적으로 C 또는 N이고;
 n는 0-1이고;
 X는 단일결합, 또는 C₁₋₃ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

R¹은 -H, 또는  이고;
 R², R³, 및 R⁵은 독립적으로 -H이고,
 여기서, 상기 R² 및 R³은 이들이 함께 연결되어 페닐을 형성 할 수 있고;

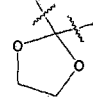
R^{4A}는 -H, -OH, =O, , , , ,
, , , , , , , 또는



이고,

여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 페닐을 형성할 수 있고, 상기 페닐에는 메톡시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께



5 를 형성할 수 있다.

본 발명의 일 구체예에 있어서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나이다:

(1) 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;

(2) 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;

(3) 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;

15 (4) 3-(4-(3-(4-옥소사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;

(5) 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;

20 (6) 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;

(7) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;

25 (8) (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;

(9) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;

(10) (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;

(11) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 소듐 염;

(12) 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (13) 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일) 메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(14) 3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸) 벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (15) 3-(4-(4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(16) 3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(17) 3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (18) 3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(19) 3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

20 (20) 3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(21) (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸) 벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(22) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

25 (23) (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(24) 포타슘 (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

30 (25) (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(26) (S)-3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-

4-이노익 엑시드;

(27) (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (28) (S)-3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(29) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메톡시메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(30) (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (31) (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(32) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (33) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(34) (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(35) (S)-3-(4-(4-((4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

20 (36) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(37) 소듐 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

25 (38) L-라이신 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(39) (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(40) (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

30 (41) 소듐 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(42) 포타슘 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(43) (S)-3-(4-(4-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (44) (S)-3-(4-(4-((4-(5-프로필피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(45) (S)-3-(4-(4-((4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (46) (3S)-3-(4-(4-((3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(47) 소듐 (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(48) (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (49) (S)-3-(4-(4-(2-(이소인돌린-2-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(50) (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드; 및

20 (51) 소듐 (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설펜산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설펜산, 4-톨루엔설펜산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설펜이트, 피로

5 설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 툴루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

15 본 발명의 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

20 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한,

 25 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

30 나아가, 유기산에 아미노기를 붙인 아미노산을 사용하여 약학적으로 허용가능한 염을 제조할 수 있으며, 상기 아미노산 염으로는 예를 들면, 글라이신, 알라닌, 페닐알라닌, 발린, 라이신, 글루탐산 등의 천연 아미노산을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 가장 바람직하게는 L-라이신을 제조하는 것이 제약상 적합하다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

5 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리
10 돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는
15 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35
20 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고,
25 비경구로 투여되는 경우, 피부에 국소적으로 도포, 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다. 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여할 수 있고, 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제
30 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스

티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여 를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제 인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

5 경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제 제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡 솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 10 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화 함으로써 단위 용량 15 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 디펩티딜펩티드 IV 억제 20 제 계열은 시타글립틴(Sitagliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 리나글립틴(Linagliptin), 테네리글립틴(Teneligliptin), 알로글립틴(Alogliptin), 제미글립틴(Gemigliptin), 두토글립틴(Dutogliptin), 베르베린(Berberine), 루페올 (Lupeol), 레드 엘더(red alder) 및 단델리온 커피(dandelion coffee)로 구성된 군으로부터 선택되는 25 어느 하나이다.

 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 설포닐우레아 계열은 카르부타미드(Carbutamide), 아세토헥사미드(Acetohexamide), 클로르프로파미드(Chlorpropamide), 톨부타미드(Tolbutamide), 글리피자이드(Glipizide), 30 글리클라자이드(Gliclazide), 글리벤클라마이드(Glibenclamide), 글리보르누리드(Glibornuride), 글리퀴돈(Gliquidone), 글리소세파이드(Glisoxepide), 글리코피라미드(Glycropyramide) 및 글리메피리드

(Glimepiride)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 치아졸리딘디온 계열은 로시글리타존(Rosiglitazone), 피오글리타존(Pioglitazone), 트로글리타존(Troglitazone), 네토글리타존(Netoglitazone), 리보글리타존(Rivoglitazone), 시글리타존(Ciglitazone) 및 로다닌(Rhodanine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 바이구아니드 계열은 메트포민(Metformin), 펜포민(Phenformin), 부폴민(Buformin), 프로구아닐(Proguanil), 클로르프로구아닐(Chlorproguanil), 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 폴리아미노프로필비구아니드(Polyaminopropyl biguanide(PAPB)), 폴리헥사나이드(Polihexanide) 및 알렉시딘(Alexidine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 SGLT2 억제제 계열 화합물은 엠파글리플로진(empagliflozin), 카나글리플로진(canagliflozin) 및 다파글리플로진(dapagliflozin)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 제1 유효물질 및 제2 유효물질의 혼합 중량비는 0.03:1 내지 100:1 이다. 다른 구체예에서 상기 혼합 중량비는 0.03:1 내지 30:1 이고, 또 다른 구체예에서 상기 혼합중량비는 0.03:1 내지 10:1이다. 다만, 본 발명의 조성물의 경우, 특별히 혼합 중량비에 따른 부작용 발생이나 효능 감소 등이 발생하지 않으므로, 혼합 중량비에 특별한 제한은 없고, 환자의 병리상태 및 제2 유효물질의 공지된 특성 등을 고려하여 제1 유효물질과 적정량 혼합하여 병용투여하는 것이 가능하다.

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 GPR40(G-protein receptor 40) 효소를 활성화시킨다. GPR40는 췌장의 인슐린 분비 세포에서 주로 발현되는 G-단백질에 커플링된 수용체(GPCR)로, GPR40 발현 프로파일은 비만 및 당뇨병을 포함한 다양한 대사성 질환의 치료에 대하여 잠재적 유용성을 가진다.

본 발명에 있어서, 제1 유효성분인 화학식 1로 표시되는 화합물, 이

의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 단독 사용하는 경우의 GPR40 수용체 활성률을 평가한 결과, 본 발명의 모든 실시예 화합물은 낮은 농도에서 GPR40 수용체를 50% 활성화(EC₅₀)시키는 것으로 확인되어 그 활성효과가 우수한 것을 알 수 있었다(실험예 1 및 2, 도 1 참조).

5 또한, 본 발명에 있어서, 제1 유효성분인 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약물 대사에 관하여 CYP 효소의 억제활성률을 평가한 결과, 본 발명의 모든 실시예 화합물은 CYP 효소 억제 활성률이 낮아 타 약물과 병용투여 시 병용투여 농도로 인한 독성이 없어, 합병증이 발병될 경우 타 약물과의 병용투여가 가능한 것으로 확인되었다(실험예 3 참조).

10 나아가, 본 발명에 있어서, 제1 유효성분인 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 경구 투여 실험을 실시한 결과, 본 발명의 모든 실시예 화합물은 종래에 알려진 GPR40 활성화제와 대비하여 혈당강하 효과가 유사 또는 우수한 것으로 나타나 15 생체 내에서 GPR40을 활성화시키는 유효 효과가 상당히 뛰어난 것을 알 수 있다(실험예 4, 5 및 6 참조).

또한, 본 발명에 있어서, 제1 유효성분인 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 경구 투여 후 혈중 GLP-1 농도 증가율을 평가하기 위한 실험을 실시한 결과, 비교 20 예 1 화합물은 글루코오스 처치군(Veh.)과 비교시, 투여 후 혈중 GLP-1의 농도상승효과가 없는 것으로 나타나지만, 본 발명에 따른 실시예 9 화합물은 SD 랫트에 투여시, 혈중 GLP-1의 농도를 증가시키는 것으로 확인되었다(실험예 7, 도 2 참조).

25 나아가, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 또는 SGLT2 억제제 계열 등의 대표적인 약물과 병용투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 30 우수한 혈당강하 효과를 갖는 것으로 나타났다(실험예 8 내지 12의 표 8 내지 표 14 및 도 3 내지 도 12 참조).

요컨대, 본 발명인 약제학적 조성물은 GPR40 단백질을 활성화시키는

효과가 뛰어나 이로 인한 인슐린 분비 촉진 효과가 우수하고, 타 약물과 병용투여가 가능하며, 생체 내에서의 GPR40 단백질을 활성화시키는 유효 효과가 상당히 뛰어나다.

본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 대사성 질환은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증 및 X 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 본 발명의 조성물을 이용하는 경우, 혈당 강하 효과에 의해 상술한 대사성 질환들의 예방 또는 치료에 유용하게 이용할 수 있다.

10

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 다음과 같다:

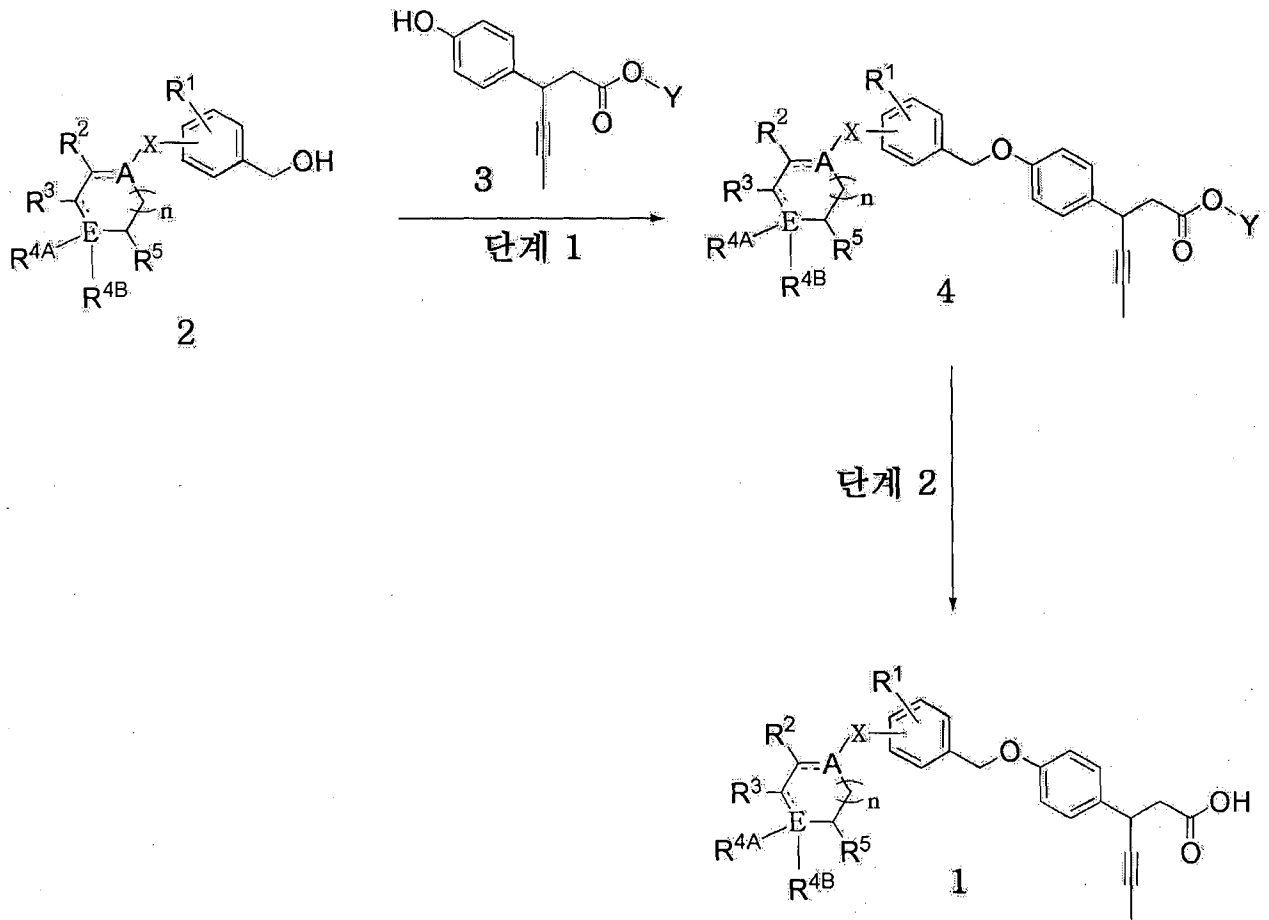
제법 1

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 축합반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물을 환원반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하여 제조할 수 있다.

20

[반응식 1]



(상기 반응식 1에 있어서,

R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, A, E, n 및 X는 상기 화학식 1에서 정의한

5 바와 같고;

Y는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다).

이하, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

10

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 커플링 반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 보다 구체적으로는 화학식 2의 화합물, 화학식 3의 화합물 및 트라이페닐포스핀을 혼합한 용액에 -5°C 내지 10°C의 온도에서 아조카르복실레이트 시약

15

을 천천히 적가하여 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction)을 수행함으로써 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 아조카르복실레이트 시약으로는 디에틸 아조다이카르복실레이트(diethyl azodicarboxylate, DEAD), 또는 다이이소프로필 아조다이카르복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate, DIAD)를 사용할 수 있고, 바람직하게는 다이이소프로필 아조다이카르복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate, DIAD)를 사용할 수 있다.

또한, 상기 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세토나이트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 환원반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 보다 구체적으로는 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 상온에서 염기와 반응시킴으로써 화학식 4로 표시되는 화합물에 포함되어 있는 에스테르기가 카복실기로 환원된 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 염기로는 포타슘하이드록사이드(KOH), 소듐하이드록사이드(NaOH), 리튬하이드록사이드(LiOH) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 포타슘하이드록사이드(KOH)를 사용할 수 있다.

또한, 상기 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세토나이트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

출발물질(화학식 2로 표시되는 화합물)의 제법

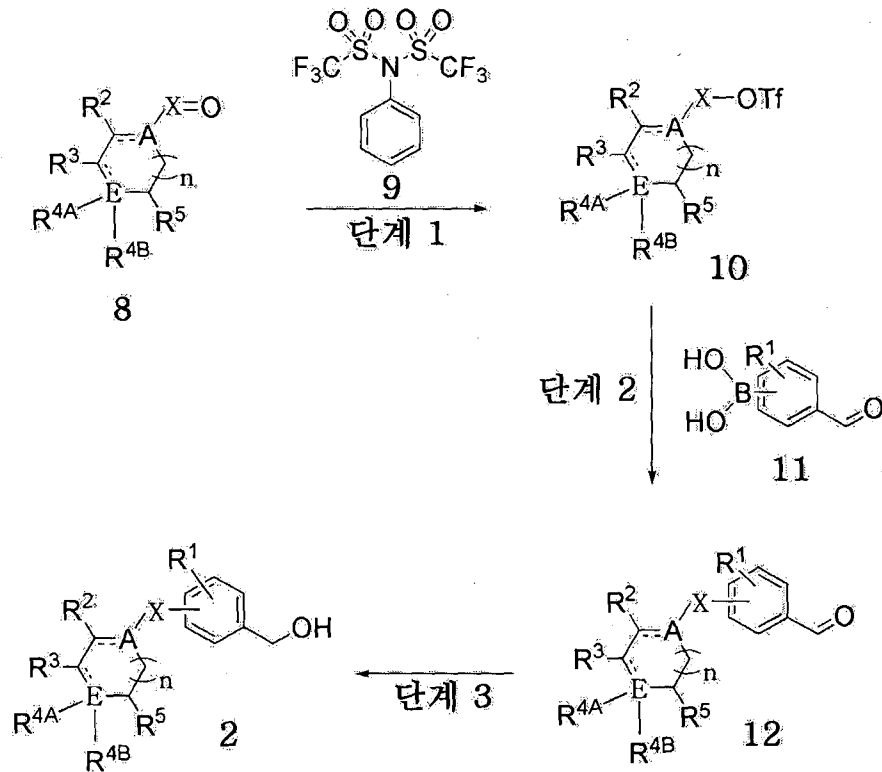
본 발명의 상기 반응식 1에 있어서, 출발물질로 사용되는 화학식 2로 표시되는 화합물을 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 8로 표시되는 화합물과 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물과 화학식 11로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물을 환원반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[반응식 2]



(상기 반응식 2에 있어서,

15 $R^1, R^2, R^3, R^{4A}, R^{4B}, R^5, A, E, n$ 및 X 는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

상기 $-OTf$ 는 트리플루오로메탄설포네이트기 이다).

이하, 본 발명의 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 구체적으로 설명한다.

본 발명의 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 8로 표시되는 화합물과 화학식 9로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 보다 구체적으로는 화학식 8로 표시되는 화합물 및 화학식 9로 표시되는 화합물을 -80℃ 내지 -70℃에서 유기용매에 용해시키고, 비스(트라이메틸실릴)아마이드 금속 착물을 천천히 적가한 후, 상온으로 승온하여 교반함으로써 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 비스(트라이메틸실릴)아마이드 금속 착물로는 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드, 또는 소듐 비스(트라이메틸실릴)아마이드를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드를 사용할 수 있다.

또한, 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 디에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등을 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 -80℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명의 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물과 화학식 11로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 보다 구체적으로는 팔라듐 촉매 존재 하에서 상기 단계 1에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물과 화학식 11로 표시되는 보로네이트 화합물의 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 팔라듐 촉매는 테트라키스(트라이페닐포스핀)(Pd(PPh₃)₄), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(PdCl₂(PPh₃)₂), 팔라듐다

이클로라이드(PdCl_2), 팔라듐 아세테이트($\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 테트라키스(트라이페닐포스핀)($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)를 사용할 수 있다.

또한, 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 디에틸에테르, 5
 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 디메틸포름아마이드(DMF),
 디메틸아세트아마이드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로메탄
 (DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 톨
 루엔을 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이
 10 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는
 것이 바람직하다.

본 발명의 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기
 단계 3은 상기 단계 2에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물을 염기 존
 15 재 하에서 환원반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단
 계로서, 보다 구체적으로는 상기 단계 2에서 제조된 화학식 12로 표시되는
 화합물을 유기용매에 용해시키고 염기를 첨가함으로써 화학식 12로 표시되
 는 화합물에 포함되어 있는 알데하이드기가 하이드록시로 환원된 화학식 2
 로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 에틸아세테이트, 테트라하
 20 이드로퓨란, 디에틸 에테르, 또는 이들의 2종 이상의 혼합용액을 사용할
 수 있으며, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란:메탄올(4:1)을 혼합한 용액을
 사용할 수 있다.

또한, 상기 염기는 소듐 보로하이드라이드(NaBH_3), 리튬알루미늄하이
 25 드라이드(LiAlH_4) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 소듐 보로하이드라
 이드(NaBH_3)를 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이
 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는
 것이 바람직하다.

30

제법 2

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 하기 반응식 3
에 나타난 바와 같이, 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되
는 화합물의 커플링 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조
5 하는 단계(단계 1);

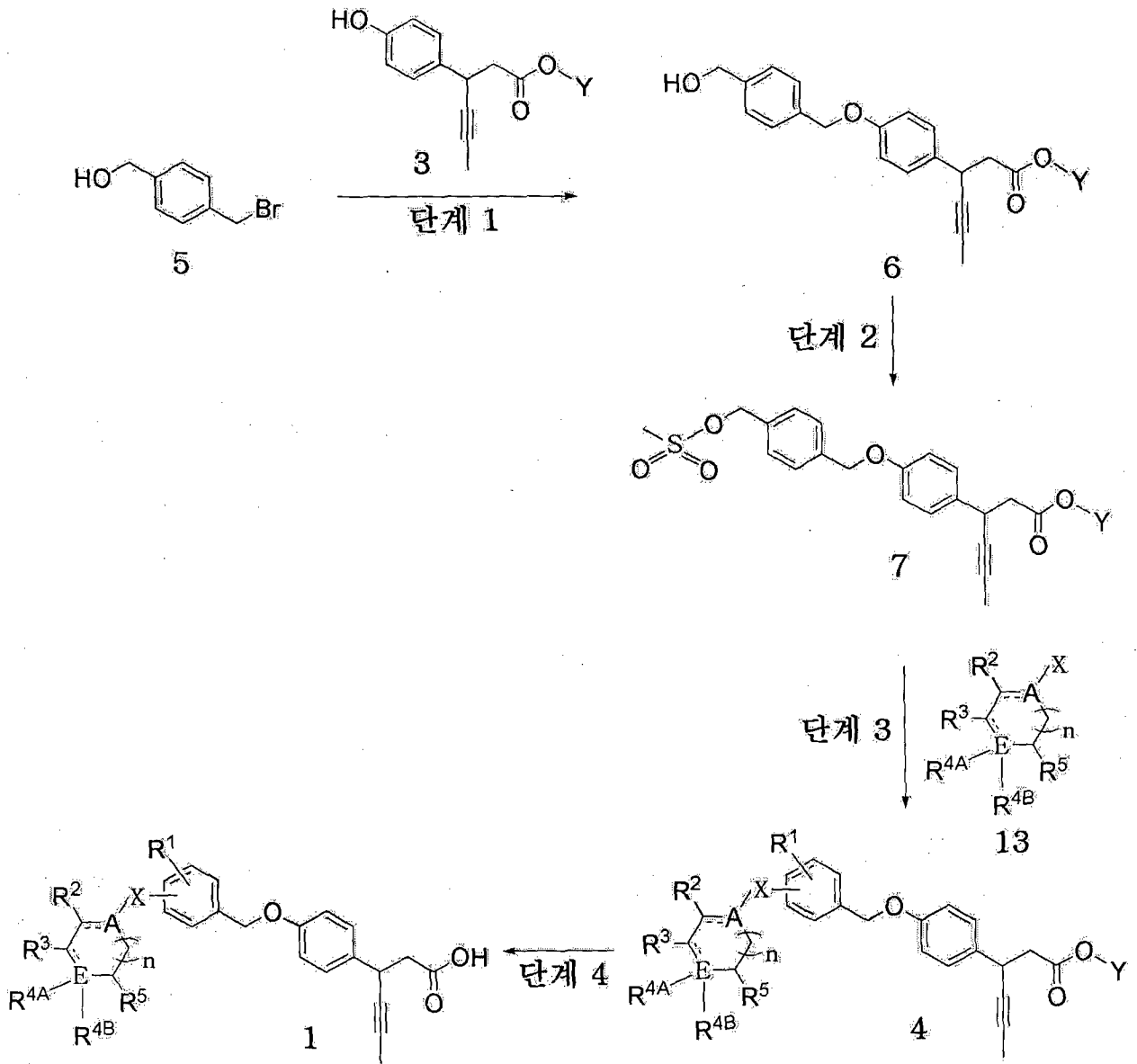
상기 단계 1에서 제조된 화학식 6으로 표시되는 화합물을 메실레이
트 반응(Mesylation reaction)을 통해 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하
는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물의 메실레이트
10 (Mesylate) 자리에 화학식 13으로 표시되는 화합물을 치환하여 화학식 4로
표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3); 및

상기 단계 3에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 환원반응을
수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 4);를 포함하
는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

15

[반응식 3]



(상기 반응식 3에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , A, E, n 및 X는 상기 화학식 1에서 정의한

5 바와 같고;

Y는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다).

이하, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물의 커플링 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

5 이때, 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 디에틸에테르, 디페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 디메틸포름아마이드(DMF), 디메틸아세트아마이드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 디메틸포름아마이드(DMF)를 사용할 수 있다.

10 또한, 상기 염기는 상기 염기는 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3), 소듐 보로하이드라이드(NaBH_3), 리튬알루미늄하이드라이드(LiAlH_4) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3)를 사용할 수 있다.

 나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 6으로 표시되는 화합물을 용매 내에서 메실레이트 반응(Mesylyate reaction)을 통해 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

 이때, 상기 메실레이트 반응에 사용되는 시료는 메탄설포닐 클로라이드(Methanesulfonyl chloride, MsCl)를 사용할 수 있다.

 또한, 상기 유기용매로는 트리에틸아민(TEA), 테트라하이드로퓨란(THF), 디에틸에테르, 디페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 디메틸포름아마이드(DMF), 디메틸아세트아마이드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민(TEA)을 사용할 수 있다.

 나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 제조한 화학식 7로 표시되는 화합물의 메실레이트(Mesylate) 자리에 화학식 13으로 표시되는 화합물을 치환하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

5 이때, 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 디에틸에테르, 디페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로메탄(DCM), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 디클로로메탄(DCM)을 사용할 수 있다.

10 또한, 상기 염기는 상기 염기는 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3), 소듐 보로하이드라이드(NaBH_3), 리튬알루미늄하이드라이드(LiAlH_4) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3)를 사용할 수 있다.

 나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는
15 것이 바람직하다.

 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 4는 상기 단계 3에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 환원반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계
20 로서, 보다 구체적으로는 상기 단계 3에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물을 상온에서 염기와 반응시킴으로써 화학식 4로 표시되는 화합물에 포함되어 있는 에스테르기가 카복실기로 환원된 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

 이때, 상기 염기로는 포타슘하이드록사이드(KOH), 소듐하이드록사이드(NaOH), 리튬하이드록사이드(LiOH) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 포타슘하이드록사이드(KOH)를 사용할 수 있다.
25

 또한, 상기 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세토나이트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

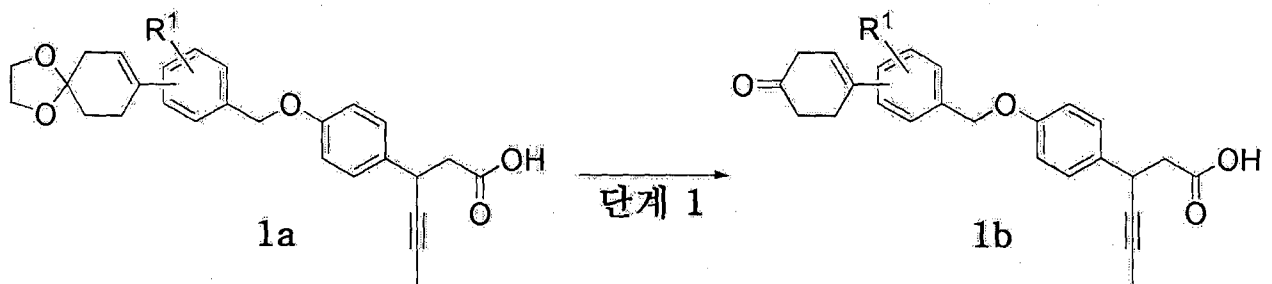
30 나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는

것이 바람직하다.

제법 3

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 하기 반응식 4
 5 에 나타난 바와 같이, 화학식 1a로 표시되는 화합물을 고리 개환 반응을 수
 행하여 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);를 포함하여
 제조할 수 있다.

[반응식 4]



10 (상기 반응식 4에 있어서,
 R¹은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고;
 화학식 1a 및 1b로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화
 합물에 포함된다).

15 이하, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히
 설명한다.

본 발명의 화학식 1의 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은
 화학식 1a로 표시되는 화합물을 산 존재 하에서 고리 개환 반응을 수행하여
 20 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 보다 구체적으로는 상
 기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되는 화학식 1a로 표시되는 화합물을
 산 존재 하에서 고리 개환 반응을 수행함으로써 화학식 1a로 표시되는 화합
 물의 헤테로고리가 개환하여 카보닐을 포함하는 화학식 1b로 표시되는 화합
 물을 제조하는 단계이다.

25 이때, 상기 산으로는 염산, 황산, 인산 등의 무기산을 사용할 수 있
 으며, 바람직하게는 염산을 사용할 수 있다.

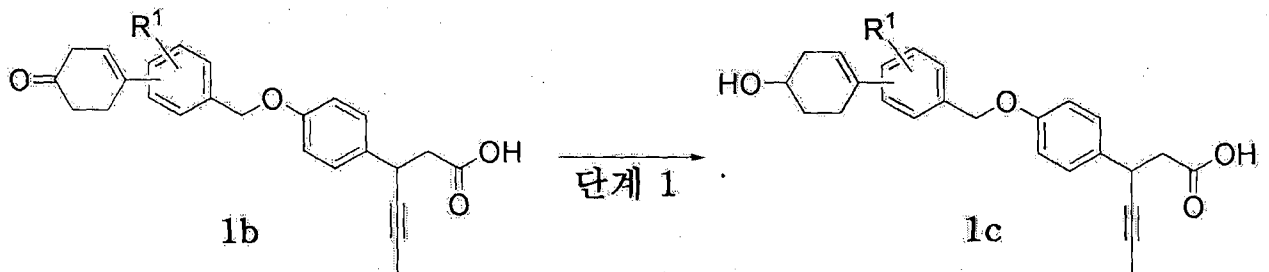
또한, 상기 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세트나이트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

제법 4

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 하기 반응식 5에 나타난 바와 같이, 화학식 1b로 표시되는 화합물을 환원반응을 수행하여 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);를 포함하여 제조할 수 있다.

[반응식 5]



(상기 반응식 5에 있어서, R¹은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 화학식 1b 및 1c로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함된다).

이하, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

본 발명의 화학식 1의 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 1b로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 환원반응을 수행하여 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 보다 구체적으로는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 중 하나인 화학식 1b로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 환원반응을 수행함으로써 화학식 1b로 표시되는 화합물의

카보닐기가 하이드록시기로 환원된 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

이때, 상기 염기는 소듐 보로하이드라이드(NaBH_3), 리튬알루미늄하이드라이드(LiAlH_4) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 소듐 보로하이드라이드(NaBH_3)를 사용할 수 있다.

또한, 상기 반응 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세토나이트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

나아가, 반응온도는 0°C 에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

본 발명의 약학적 조성물은 GPR40 효소를 활성화시키는 것을 특징으로 한다.

GPR40는 췌장의 인슐린 분비 세포에서 주로 발현되는 G-단백질에 커플링된 수용체(GPCR)로, GPR40 발현 프로파일은 비만 및 당뇨병을 포함한 다양한 대사성 질환의 치료에 대하여 잠재적 유용성을 가진다.

이와 관련하여 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 GPR40 수용체 활성률을 평가한 결과, 본 발명의 모든 실시예 화합물은 낮은 농도에서 GPR40 수용체를 50% 활성화(EC_{50})시키는 것으로 확인되어 그 활성효과가 우수한 것을 알 수 있었다(실험예 1 및 2, 도 1 참조).

또한, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약물 대사에 관하여 CYP 효소의 억제 활성률을 평가한 결과, 본 발명의 모든 실시예 화합물은 CYP 효소 억제 활성률이 낮아 타 약물과 병용투여 시 병용투여 농도로 인한 독성이 없어, 합병증이 발병될 경우 타 약물과의 병용투여가 가능한 것으로 확인되었다(실험예 3 참조).

나아가, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 경구당 부하 실험을 실시한 결과, 본 발명의 모든 실시예 화합물은 종래에 알려진 GPR40 활성화제와 대비하여 혈당강하 효과가 유사 또는 우수한 것으로 나타나 생체 내에서 GPR40을
5 활성화시키는 유효 효과가 상당히 뛰어난 것을 알 수 있다(실험예 4, 5 및 6 참조).

또한, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 경구 투여 후 혈중 GLP-1 농도 증가
10 율을 평가하기 위한 실험을 실시한 결과, 비교예 1 화합물은 글루코스 처치군(Veh.)과 비교시, 투여 후 혈중 GLP-1의 농도상승효과가 없는 것으로 나타나지만, 본 발명의 실시예 9 화합물은 SD 랫트에 투여시, 혈중 GLP-1의 농도를 증가시키는 것으로 확인되었다(실험예 7, 도 2 참조).

나아가, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노의 산
15 유도체와 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열, 또는 바이구아니드(Biguanide) 계열 등의 대표적인 약물과 병용 투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 우수한 혈당강하 효
20 과를 갖는 것으로 나타났다(실험예 8, 9, 10 및 11의 표 8, 표 9, 표 10, 표 11, 도 3, 도 4, 도 5 및 도 6 참조).

따라서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 GPR40 단백질을
25 활성화시키는 효과가 뛰어나 이로 인한 인슐린 분비 촉진 효과가 우수하고, 타 약물과 병용투여가 가능하며, 생체 내에서의 GPR40 단백질을 활성화시키는 유효 효과가 상당히 뛰어나므로 이를 유효성분으로 함유하는 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수
30 있다.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

5 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
10 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

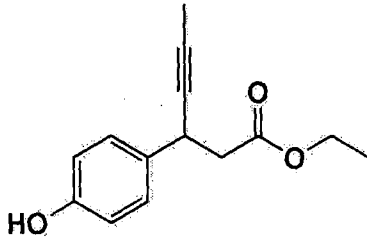
비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 15 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

20 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의
25 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

30 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

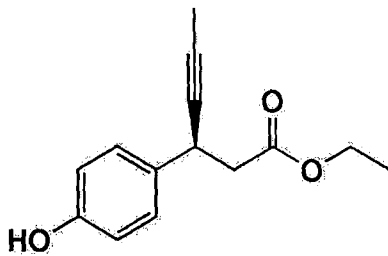
<제조예 1> 에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



질소 분위기 하에서, 250 mL 플라스크에 3-(4-하이드록시페닐)-헥스-4-이노익산(20.0 g) 및 에탄올(200 mL)을 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 황산(9.6 mL)을 천천히 적가하였다. 그 후 6시간 이상 환류교반시키고 반응이 종결되면 증류수(150 mL)를 천천히 적하한 다음 에틸아세테이트(200 mL)를 주입하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(19.5 g, 85.7%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25(2H, d), 6.78(2H, d), 4.95(1H, s), 4.14(2H, m), 4.04(1H, m), 2.68(2H, m), 1.84(3H, d), 1.29(3H, t).

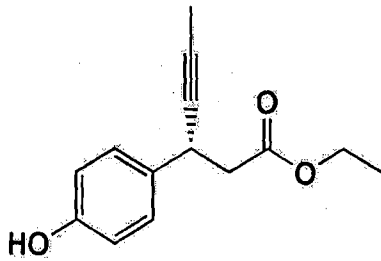
<제조예 2> (S)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



질소 분위기 하에서, 250 mL 플라스크에 (S)-3-(4-하이드록시페닐)-헥스-4-이노익산(20.0 g) 및 에탄올(200 mL)을 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 황산(9.6 mL)을 천천히 적가하였다. 그 후 6시간 이상 환류교반시키고 반응이 종결되면 증류수(150 mL)를 천천히 적하한 다음 에틸아세테이트(200 mL)를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(21.2 g, 93.2%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25(2H, d), 6.78(2H, d), 4.95(1H, s), 4.14(2H, m), 4.04(1H, m), 2.68(2H, m), 1.84(3H, d), 1.29(3H, t).

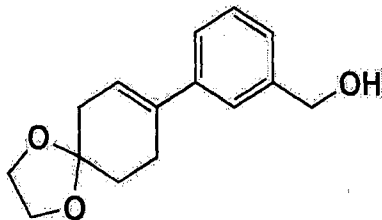
<제조예 3> (R)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



5 질소 분위기 하에서, 250 mL 플라스크에 (R)-3-(4-하이드록시페닐)-헥스-4-이노익산(20.0 g) 및 에탄올(200 mL)을 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 황산(9.6 mL)을 천천히 적가하였다. 그 후 6시간 이상 환류교반시키고 반응이 종결되면 증류수(150 mL)를 천천히 적하한 다음 에틸아세테이트(200 mL)를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(20.6 g, 90.6%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25(2H, d), 6.78(2H, d), 4.95(1H, s),
10 4.14(2H, m), 4.04(1H, m), 2.68(2H, m), 1.84(3H, d), 1.29(3H, t).

<제조예 4> (3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올의 제조



15 단계 1: 1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일 트라이플루오로메탄설포네이트의 제조

질소 분위기 하에서, 1000 mL 플라스크에 1,4-다이옥사스파이로[4.5]데칸-8-온(30.0 g) 및 톨루엔(300 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, N-페닐 비스(트라이플루오로메탄설포네이미드(64.3 g)를 첨가하였다. 그
20 후, -78°C에서 0.7M의 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아마이드 용액(257 mL)을 드롭핑 편벨을 이용하여 천천히 적가하고 상온으로 천천히 승온하며 4시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(200 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조

하여 목적화합물(54.7 g, 98.8%)을 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 5.68(1H, t), 4.01(4H, s), 2.55(2H, t), 2.42(2H, d), 1.92(2H, t).

5 단계 2: 3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤즈알데하이드의 제조

 질소 분위기 하에서, 1000 mL 플라스크에 1,4-다이옥사스파이로 [4.5]데스-7-엔-8-일 트라이플루오로메탄설포네이트(54.70 g) 및 톨루엔 (300 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 3-포뮬페닐보론산(28.7 g) 및
10 세슘카보네이트(156 g)를 첨가하였다. 그 후, 0°C로 냉각시켜 테트라키스 (트라이페닐포스핀)팔라듐(11.09 g)을 천천히 첨가하고 다시 상온으로 승온 하면서 3시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(200 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(45.9 g, 99%)을 얻었다.

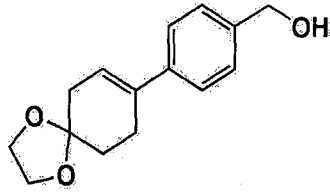
15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.03(1H, s), 7.92(1H, s), 7.76(1H, d), 7.67(1H, d), 7.47(1H, t), 6.11(1H, s), 4.05(4H, s), 2.71(2H, t), 2.51(2H, s), 1.97(2H, t).

20 단계 3: (3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올의 제조

 질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 3-(1,4-다이옥사스파이로 [4.5]데스-7-엔-8-일)벤즈알데하이드(46.9 g), 테트라하이드로퓨란(160 mL) 및 메탄올(40 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 0°C로 냉각시켰다. 그
25 후, 소듐보로하이드라이드(10.9 g)를 천천히 첨가하고 상온으로 승온하여 3 시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(150 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(150 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조 하여 목적화합물(37.8 g, 81.7%)을 얻었다.

30 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.34(1H, s), 7.25(3H, m), 6.01(1H, m), 4.69(2H, d), 4.04(4H, s), 2.68(2H, m), 2.48(2H, s), 1.94(2H, t), 1.80(1H, t).

<제조예 5> 4-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올의 제조



단계 1: 4-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤즈알데하이

5 드의 제조

질소 분위기 하에서, 250 mL 플라스크에 1,4-다이옥사스파이로[4,5] 데스-7-엔-8-일 트라이플루오로메탄설포네이트(3.0 g) 및 톨루엔(50 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 3-포밀 페닐 보론산(1.8 g) 및 세슘카보네이트(8.47 g)를 첨가하고, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 테트라키스(트라이페닐 포스핀)팔라듐(601 mg)을 천천히 첨가하고 승온하여 3시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(500 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(100 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(2.0 g, 78.7%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.00(1H, s), 7.84(2H, d), 7.57(2H, d), 6.19(1H, s), 4.06(4H, s), 2.71(2H, t), 2.53(2H, s), 1.97(2H, t).

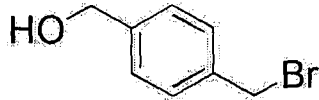
단계 2: 4-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올의 제조

질소 분위기 하에서, 250 mL 플라스크에 4-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤즈알데하이드(2.0 g), 테트라하이드로퓨란(40 mL) 및 메탄올(10 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 소듐보로하이드라이드(619 mg)를 천천히 첨가하고 상온으로 승온하여 3시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(50 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(100 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(1.6 g, 52.9%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.40(2H, d), 7.32(2H, d), 6.01(1H, m), 4.70(2H, d), 4.13(4H, s), 2.68(2H, t), 2.49(2H, s), 1.93(2H, t), 1.60(1H, t).

<제조예 6> 에틸 3-(4-(4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트

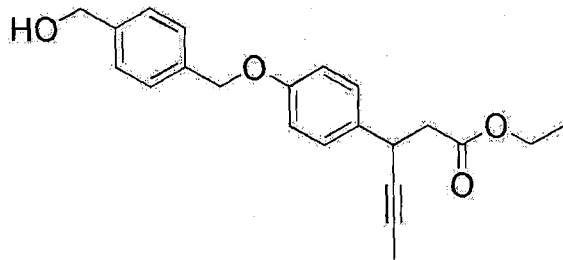
단계 1 : (4-(브로모메틸)페닐)메탄올의 제조



5 질소 분위기 하에서, 1L 플라스크에 메틸 4-(브로모메틸)벤조에이트 5.0g 및 MC 20ml을 주입하고 교반하여 용해시킨 후, -78℃ 에서 DIBAL-H 70ml을 천천히 적가하였다. 5시간 동안 교반한 후, 반응이 종결되면 0℃로 온도를 낮추고 증류수를 천천히 적가한 다음 MC를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.42(2H, d), 7.38(2H, d), 4.73(2H, s), 4.52(2H, m).

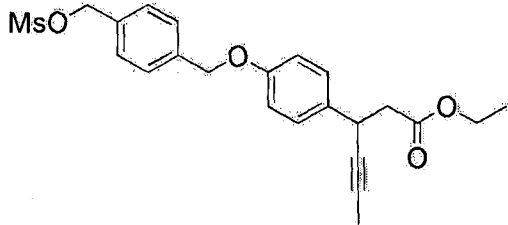
단계 2 : 에틸 3-(4-(4-(하이드록시메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



15 질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 제조예 1에서 얻은 에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트 4.0g 과 상기 단계 1에서 얻은 (4-(브로모메틸)페닐)메탄올 5.0g 을 DMF 50ml 에 넣고 교반하여 용해시키고 Cs₂CO₃ 9.0g 을 적가한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 에틸아세테이트로 추출하여 브라인으로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축한다. 이후, 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

25 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.42(2H, d), 7.38(2H, d), 7.29(2H, d), 6.93(2H, d), 5.06(2H, s), 4.73(2H, d), 4.15(2H, m), 4.06(1H, m), 2.68(2H, m), 1.84(3H, s), 1.69(1H, m), 1.24(3H, m).

단계 3 : 에틸 3-(4-(4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

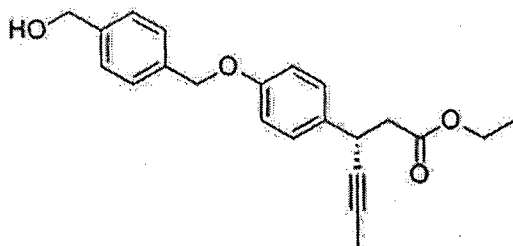


5 질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 단계 2에서 얻은 에틸 3-(4-(4-(하이드록시메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 3.0g을 MC 30ml 에 넣고 교반하여 용해시키고 TEA 4.0ml 을 0℃에서 적가하였다. 30분 후, MsCl 2.1ml 을 천천히 적가하고, 1시간 후 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 MC를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.49(4H, m), 7.29(2H, d), 6.93(2H, d), 5.27(2H, s), 5.08(2H, s), 4.15(2H, m), 4.06(1H, m), 2.95(3H, s), 2.68(2H, m), 1.84(3H, s), 1.69(1H, m), 1.24(3H, m).

15 <제조예 7> (S)-에틸 3-(4-(4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

단계 1 : (S)-에틸 3-(4-(4-(하이드록시메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

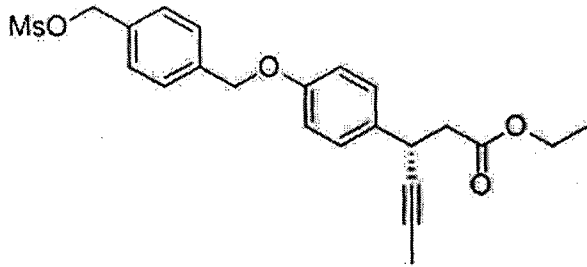


20 에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 대신에, (S)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 6 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.42(2H, d), 7.38(2H, d), 7.29(2H, d), 6.93(2H, d), 5.06(2H, s), 4.73(2H, d), 4.15(2H, m), 4.06(1H, m),

2.68(2H, m), 1.84(3H, s), 1.69(1H, m), 1.24(3H, m).

단계 2 : (S)-에틸 3-(4-(4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



5

에틸 3-(4-(4-(하이드록시메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 (S)-에틸 3-(4-(4-(하이드록시메틸)벤질)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조에 6 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

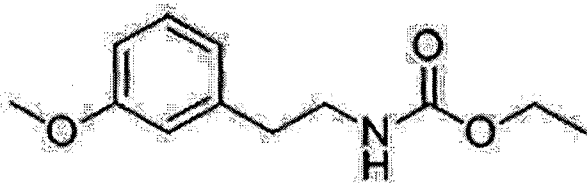
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.49(4H, m), 7.29(2H, d), 6.93(2H, d), 5.27(2H, s), 5.08(2H, s), 4.15(2H, m), 4.06(1H, m), 2.95(3H, s), 2.68(2H, m), 1.84(3H, s), 1.69(1H, m), 1.24(3H, m).

10

<제조예 8> 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린의 제조

단계 1 : 에틸 3-메톡시페네틸카바메이트의 제조

15

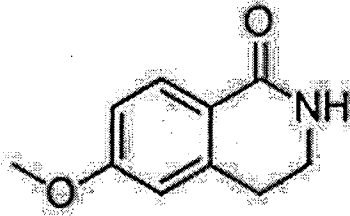


질소 분위기 하에서, 플라스크에 2-(3-메톡시페닐)에탄아민 25g 을 MC 300ml 에 넣고 교반하여 용해시키고, TEA 24.2ml 을 0℃에서 적가하였다. 30분 후, 에틸 클로로포르메이트 16.6ml을 천천히 적가하고, 1시간 뒤 반응 이 종결되면 증류수를 천천히 적가하고 MC를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25(1H, m), 6.79(3H, m), 4.70(1H, s), 4.13(2H, m), 3.81(3H, s), 3.46(2H, m), 2.80(2H, m), 1.25(3H, m).

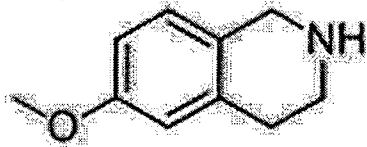
단계 2 : 6-메톡시-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 단계 1에서 얻은 에틸 3-메톡시페네틸카바메이트 36g 을 폴리포스포릴릭 액시드 120g 과 교반하여
 5 용해시키고 3시간 이상 가열 환류하였다. 상온으로 온도를 낮춘 뒤, 에틸아세테이트와 증류수를 천천히 적가하여 3회 이상 추출하였다. 추출된 유기층을 브라인으로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 이후, 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.03(1H, d), 6.87(1H, d), 6.72(1H, s),
 10 6.44(1H, s), 3.86(3H, s), 3.57(2H, m), 2.98(2H, m).

단계 3 : 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린의 제조

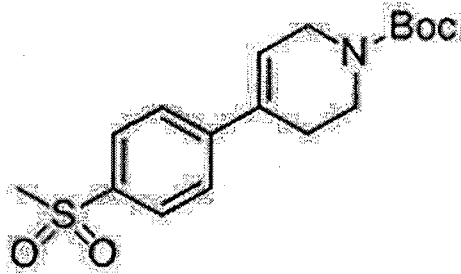


질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 2에서 얻은 6-메톡시-
 15 3,4-다이하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온 10g 을 THF 150 ml 에 넣고 교반하여 용해시키고 0°C 에서 LAH 4.3g 을 천천히 적가하였다. 5시간 이상 가열 환류한 후 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 에틸아세테이트로 추출하여 브라인으로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 이후, 고체화하여 목적화합물을 얻었다.

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.94(1H, d), 6.73(1H, d), 6.65(1H, s), 4.14(2H, s), 3.80(3H, s), 3.13(2H, m), 2.79(2H, m).

<제조예 9> 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드의 제조

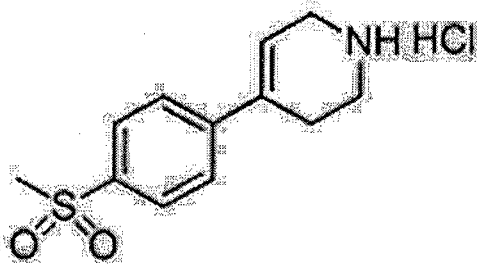
25 단계 1 : 터트-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트의 제조



질소 분위기 하에서, 1000 mL 플라스크에 tert-부틸 4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트 3.31g 및 톨루엔 50ml 을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 4-(메틸설포닐)페닐보로닉
 5 액시드 2.0g 및 세슘카보네이트 6.6g 을 첨가하였다. 그 후, 0°C로 냉각시켜 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 1.16g 을 천천히 첨가하고 다시 상온으로 승온하면서 3시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가하고 에틸아세테이트를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압 건조한 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.92(2H, d), 7.56(2H, d), 6.21(1H, s), 4.14(2H, d), 3.68(2H, m), 3.07(3H, s), 2.56(2H, s), 1.49(9H, s).

단계 2 : 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드의 제조



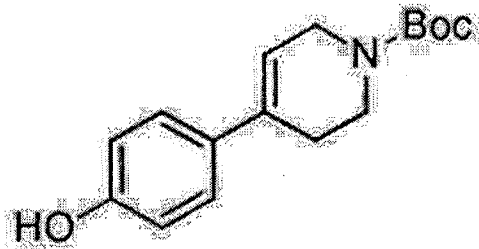
15 상기 단계 1에서 얻은 tert-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트 1.4g 을 MC 20ml에 녹인 후 4N HCl 10.4ml 을 적가하였다. 5시간 후, 반응이 종결되면 디에틸 에터를 적가한 후 고체화하여 목적화합물을 얻었다.

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O): δ 7.92(2H, d), 7.56(2H, d), 6.21(1H, s), 4.14(2H, d), 3.68(2H, m), 3.07(3H, s), 2.56(2H, s).

<제조예 10> 4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페놀 하이드로클로라이드의 제조

단계 1 : tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트의 제조

5

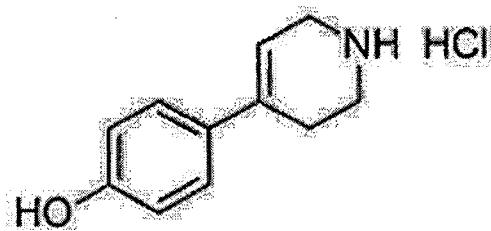


4-(메틸설포닐)페닐보로닉 엑시드를 사용하는 대신에, 4-하이드록시페닐보로닉 엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 9 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.26(2H, d), 6.83(2H, d), 5.93(1H, s), 5.47(1H, s), 4.07(2H, s), 3.66(2H, m), 2.50(2H, s), 1.52(9H, s).

단계 2 : 4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페놀 하이드로클로라이드의 제조

15



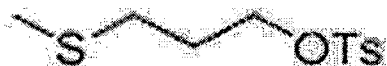
tert-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 9 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

20

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.26(2H, d), 6.83(2H, d), 5.93(1H, s), 5.47(1H, s), 4.07(2H, s), 3.66(2H, m), 2.50(2H, s).

<제조예 11> 4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드의 제조

단계 1 : 3-(메틸싸이오)프로필 4-메틸벤젠설포네이트의 제조



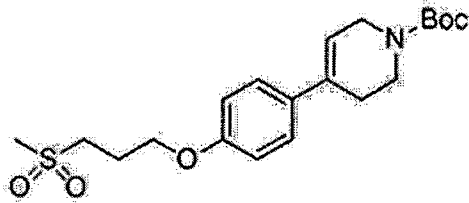
- 5 질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 3-(메틸싸이오)프로판-1-올 25.4g 을 MC 500ml에 넣고 교반하여 용해시키고 TEA 44ml 을 0°C에서 적가하였다. 30분 후, TsCl 46g을 천천히 적가하여 1시간 뒤 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 후, MC를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.
- 10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.81(2H, d), 7.38(2H, d), 4.16(2H, m), 2.53(2H, m), 2.47(3H, s), 2.05(3H, s), 1.94(2H, m).

단계 2 : 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트의 제조



- 15 질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 1에서 얻은 3-(메틸싸이오)프로필 4-메틸벤젠설포네이트 62g을 THF/증류수 150/100ml 에 넣고 교반하여 용해시키고 옥소네(oxone) 310g을 0°C에서 적가하였다. 상온에서 12시간 교반 후, 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 에틸아세테이트로 추출하여 브라인으로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축
- 20 하여 목적화합물을 얻었다.
- $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.81(2H, d), 7.38(2H, d), 4.20(2H, m), 3.13(2H, m), 2.93(3H, s), 2.48(3H, s), 2.23(2H, m).

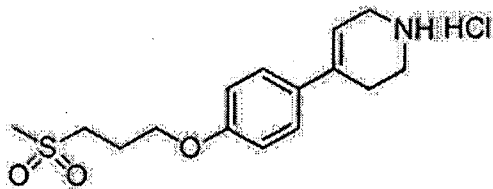
- 단계 3 : 터트-부틸 4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-5,6-다이
- 25 하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트의 제조



상기 제조에 10 단계 1에서 얻은 tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트와 상기 단계 2에서 얻은 3-(메틸설포닐)프로필 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조
5 예 6 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.34(2H, d), 6.85(2H, d), 6.00(1H, s), 4.12(2H, s), 3.28(2H, m), 3.18(2H, s), 2.97(3H, s), 2.72(2H, m), 2.56(2H, m), 2.36(2H, m), 1.52(9H, s).

10 단계 4 : 4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드의 제조

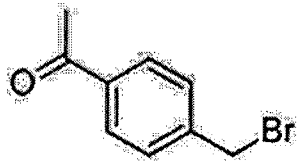


tert-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 3에서 얻은 tert-부틸 4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트를
15 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조에 9 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.34(2H, d), 6.85(2H, d), 6.00(1H, s), 4.12(2H, s), 3.28(2H, m), 3.18(2H, s), 2.97(3H, s), 2.72(2H, m),
20 2.56(2H, m), 2.36(2H, m).

<제조예 12> (3S)-에틸 3-(4-(4-(1-브로모에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

단계 1 : 1-(4-(브로모메틸)페닐)에탄올의 제조

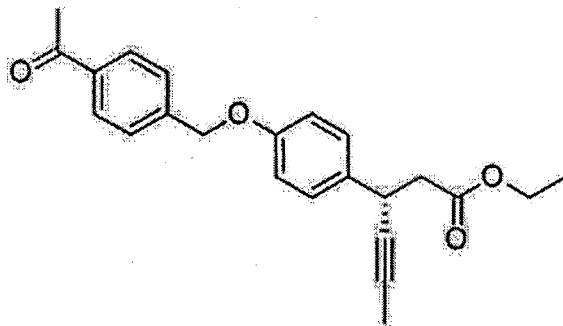


질소 분위기 하에서, 플라스크에 1-p-톨릴에탄은 5.0g 을 CCl₄ 100ml
 에 넣고 교반하여 용해시키고 NBS 14.6g 과 AIBN 6.7g을 0℃에서 적가하였
 다. 5시간 이상 가열 환류한 후 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가하고
 5 MC로 추출하여 브라인으로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 농
 축하였다. 이후, 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻
 었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.95(2H, d), 7.50(2H, d), 4.52(2H, s),
 2.62(3H, s).

10

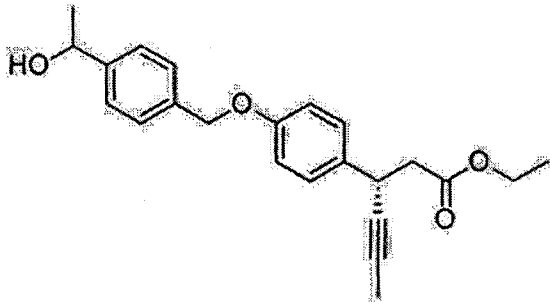
단계 2 : (S)-에틸 3-(4-(4-아세틸벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트
의 제조



상기 제조예 2에서 얻은 (S)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노
 15 에이트와 상기 단계 1에서 얻은 1-(4-(브로모메틸)페닐)에탄올을 사용하는
 것을 제외하고, 상기 제조예 6 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화
 합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.99(2H, d), 7.53(2H, d) 7.31(2H, d),
 6.92(2H, d), 5.13(2H, s), 4.15(2H, m), 4.09(1H, m), 2.75(2H, m),
 20 2.64(3H, s), 1.84(3H, d), 1.24(3H, m).

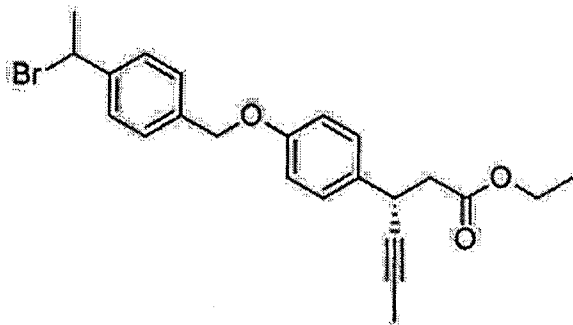
단계 3 : (3S)-에틸 3-(4-(4-(1-하이드록시에틸)벤질옥시)페닐)헥스
-4-이노에이트의 제조



질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 2에서 얻은 (S)-에틸 3-(4-(4-아세틸벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 1.0g 을 THF 50ml 에 넣고 교반하여 용해시키고 NaBH₄ 0.16g 을 0°C에서 적가하였다. 2시간 이상 상온
 5 에서 교반한 후, 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가하고 EA로 추출하여 브라인으로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.02(2H, d), 7.57(2H, d) 7.36(2H, d), 6.99(2H, d), 5.21(2H, s), 4.23(2H, m), 4.17(1H, m), 3.81(1H, s),
 10 2.75(2H, m), 2.64(3H, s), 1.84(3H, d), 1.24(3H, m).

단계 4 : (3S)-에틸 3-(4-(4-(1-브로모에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



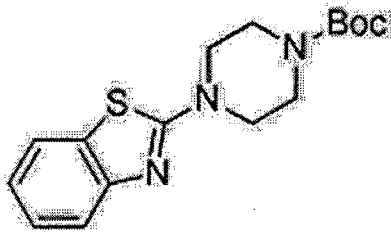
15 질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 3에서 얻은 (3S)-에틸 3-(4-(4-(1-하이드록시에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 0.76g을 MC 50ml 에 넣고 교반하여 용해시키고 트리페닐포스파인 0.6g 과 CBr₄ 0.75g 을 0°C에서 적가하였다. 2시간 이상 상온에서 교반한 후, 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가하고 EA로 추출하여 브라인으로 세척한 후, 무수황산 마
 20 그네슘으로 건조하고 농축하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.02(2H, d), 7.57(2H, d) 7.36(2H, d),

6.99(2H, d), 5.21(2H, s), 4.23(2H, m), 4.17(1H, m), 3.92(1H, s),
2.85(2H, m), 2.44(3H, s), 1.86(3H, d), 1.27(3H, m).

<제조예 13> 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 하이드로클로라이드의 제조

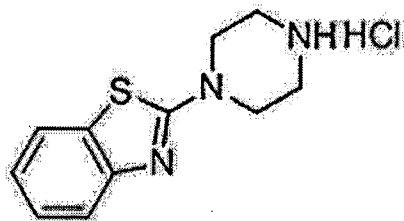
5 단계 1 : 터트-부틸 4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카복시레이
트의 제조



10 질소 분위기 하에서, 플라스크에 터트-부틸 피페라진-1-카복시레이
트 2.0g 을 AN/증류수 100/50ml에 넣고 교반하여 용해시키고 DIPEA 2.1ml
을 0℃에서 적가하였다. 이후 2-클로로벤조[d]티아졸 0.9g을 적가한 후, 2
시간 이상 가열 환류하고, 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 후, EA
로 추출하고, 브라인으로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축
하여 목적화합물을 얻었다.

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.61(1H, d), 7.60(1H, d), 7.29(1H, m),
7.09(1H, m), 3.77(4H, m), 2.62(4H, m), 1.52(9H, s).

단계 2 : 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 하이드로클로라이드의 제
조

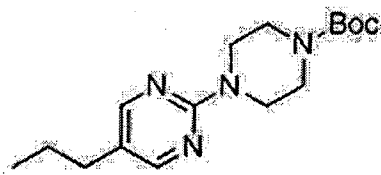


20 터트-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카
복시레이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 터트-부틸 4-(벤조
[d]티아졸-2-일)피페라진-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기
제조예 9 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.61(1H, d), 7.60(1H, d), 7.29(1H, m), 7.09(1H, m), 3.77(4H, m), 2.62(4H, m).

5 <제조예 14> 2-(피페라진-1-일)-5-프로필피리미딘 하이드로클로라이드의 제조

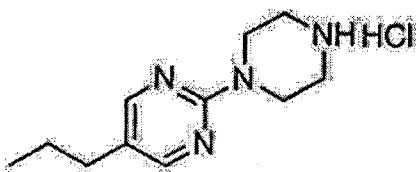
단계 1 : tert-부틸 4-(5-프로필피리미딘-2-일)피페라진-1-카복시레이트의 제조



10 2-클로로벤조[d]티아졸을 사용하는 대신에, 2-클로로-5-프로필피리미딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 13 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.19(2H, s), 3.77(4H, m), 2.62(4H, m), 2.41(2H, m), 1.61(2H, m), 1.52(9H, s), 0.96(3H, m).

15 단계 2 : 2-(피페라진-1-일)-5-프로필피리미딘 하이드로클로라이드의 제조

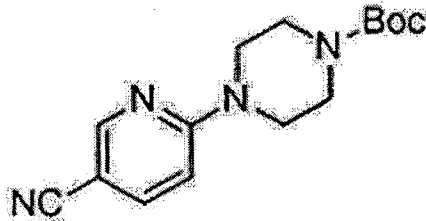


20 tert-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 tert-부틸 4-(5-프로필피리미딘-2-일)피페라진-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 9 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 8.19(2H, s), 3.77(4H, m), 2.62(4H, m), 2.41(2H, m), 1.61(2H, m), 0.96(3H, m).

<제조예 15> 6-(피페라진-1-일)니코티노나이트릴 하이드로클로라이드의 제조

단계 1 : tert-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-카복시레이트의 제조

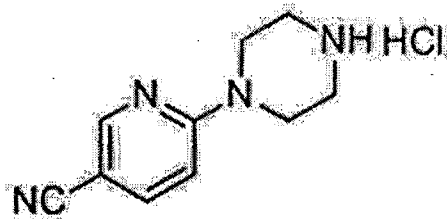


5 2-클로로벤조[d]티아졸을 사용하는 대신에, 6-클로로니코티노나이트릴을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 13 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.41(1H, s)7.61(1H, d), 6.59(1H, d), 3.77(4H, m), 2.62(4H, m), 1.52(9H, s).

10

단계 2 : 6-(피페라진-1-일)니코티노나이트릴 하이드로클로라이드의 제조



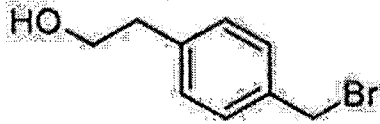
15 tert-부틸 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복시레이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 tert-부틸 4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-카복시레이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 9 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 8.41(1H, s)7.61(1H, d), 6.59(1H, d), 3.77(4H, m), 2.62(4H, m).

20

<제조예 16> (S)-에틸 3-(4-(4-(2-(메틸설포닐옥시)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

단계 1 : 2-(4-(브로모메틸)페닐)에탄올의 제조

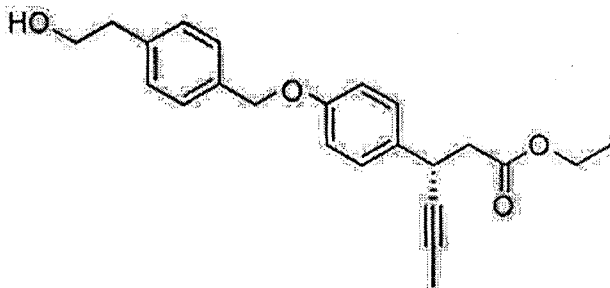


질소 분위기 하에서, 플라스크에 2-(4-(브로모메틸)페닐)아세트릭 엑시드 5g 및 THF 100ml 을 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 0℃에서 보레인-THF 용액 70ml 을 천천히 적가하였다. 2시간 교반 후, 반응이 종결되면 0℃로 온도를 낮추고 증류수를 천천히 적가한 후, EA를 사용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.7(2H, d), 7.24(2H, d), 4.51(2H, s), 3.89(2H, m), 2.89(2H, m).

10

단계 2 : (S)-에틸 3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

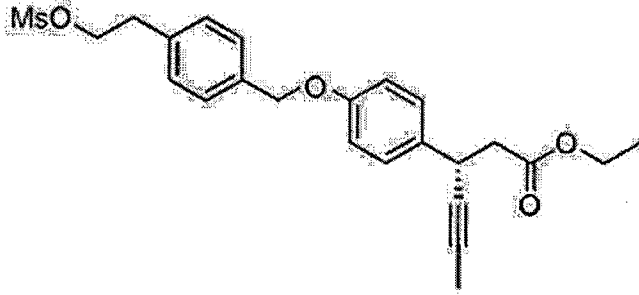


(4-(브로모메틸)페닐)메탄올을 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 2-(4-(브로모메틸)페닐)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조 예 6 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.40(2H, d), 7.30(2H, d), 7.27(2H, d), 6.95(2H, d), 5.04(2H, s), 4.18(2H, m), 4.11(1H, m), 3.89(2H, m), 2.91(2H, m), 2.71(2H, m), 1.84(3H, s), 1.38(1H, m), 1.25(3H, m).

20

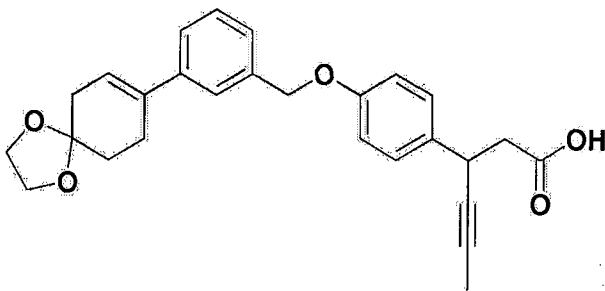
단계 3 : (S)-에틸 3-(4-(4-(2-(메틸설포닐옥시)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



5 에틸 3-(4-(4-(하이드록시메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 대신에, 상기 단계 2에서 얻은 (S)-에틸 3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조에 6 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.40(2H, d), 7.30(2H, d), 7.27(2H, d), 6.95(2H, d), 5.04(2H, s), 4.18(2H, m), 4.11(1H, m), 3.99(2H, m), 2.95(3H, s), 2.93(2H, m), 2.71(2H, m), 1.84(3H, s), 1.25(3H, m).

10 <실시예 1> 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조



단계 1: 에틸 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

15 질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 제조예 4에서 제조된 (3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올(19.54 g) 및 테트라하이드로퓨란(80 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 제조예 1에서 제조된 에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(18.42 g) 및 트라이페닐포스핀(31.21 g)을 천천히 첨가하였다. 그 후, 0℃에서 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(23.4 mL)를 드롭핑 펀넬을 이용하여 천천히 적하하고
20 상온으로 승온하여 4시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(200

mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(32.1 g, 87.9%)을 얻었다.

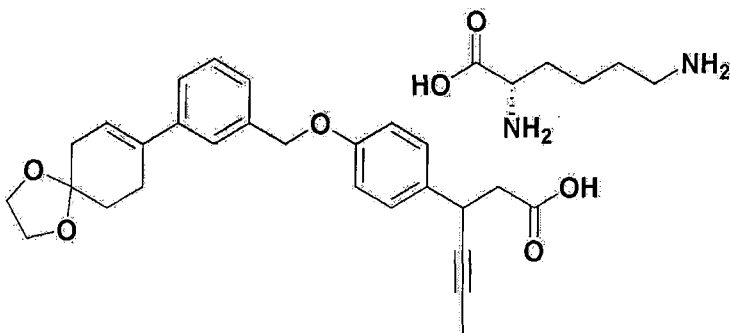
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.46(1H, s), 7.31(5H, m), 6.93(2H, d), 6.02(1H, m), 5.04(2H, s), 4.13(2H, m), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s), 2.69(4H, m), 2.49(2H, s), 1.94(2H, t), 1.84(3H, d), 1.31(3H, t).

단계 2: 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조

질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(32.1 g), 메탄올(50 mL) 및 증류수(50 mL)를 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 포타슘하이드록사이드(19.5 g)를 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물(24.1 g, 79.9%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44(1H, s), 7.34(5H, m), 6.91(2H, d), 6.00(1H, t), 5.02(2H, s), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s), 2.73(4H, m), 2.48(2H, s), 1.92(2H, t), 1.82(3H, s).

<실시에 2> 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염의 제조

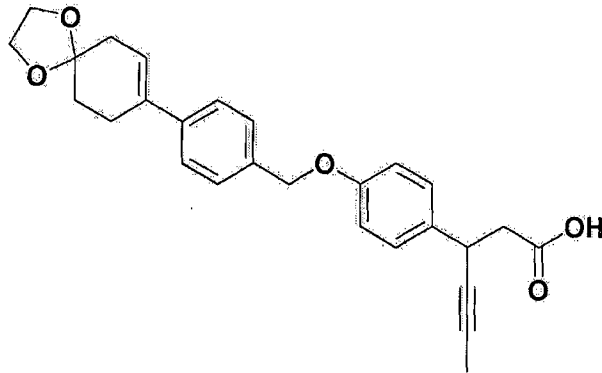


질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 실시예 1에서 제조된 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(24.1 g) 및 에탄올(170 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, L-라이신(7.33 g)을 첨가하였다. 그 후, 반응온도를 50℃까지 승온하여 50℃

에서 30분 동안 교반하고, 다시 상온으로 냉각하여 30분 동안 교반하였다. 반응이 종료되면, 생성된 고체를 여과하여 목적화합물(31.5 g, 73.3%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.11(3H, m), 6.99(3H, m), 6.64(2H, d),
 5.65(1H, s), 4.59(2H, s), 3.79(5H, s), 3.60(1H, t), 2.88(2H, t),
 2.35(2H, d), 2.23(2H, s), 2.14(2H, s), 1.75(2H, m), 1.59(7H, m),
 1.38(2H, m).

10 <실시예 3> 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조



단계 1: 에틸 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 100 mL 플라스크에 상기 제조예 5에서 제조된
 15 (4-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올(1.5 g) 및 테트라하이드로푸란(20 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상기 제조예 1에서 제조된 에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(1.41 g) 및 트라이페닐 포스핀(2.39 g)을 천천히 첨가하였다. 그 후, 0℃에서 다이이소프로필아조다이카복실레이트(9.38 mL)를 드롭핑 편넬을 이용하여 천천히 적하하고
 20 상온으로 승온하여 4시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(50 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(100 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(1.38 g, 49.2%)을 얻었다.

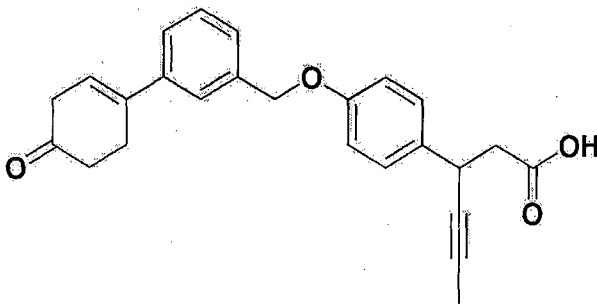
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.42(2H, d), 7.37(2H, d), 7.30(2H, d),
 6.92(2H, d), 6.01(1H, s), 5.01(2H, s), 4.14(2H, m), 4.06(5H, m),
 25 2.70(4H, m), 2.49(2H, s), 1.94(2H, t), 1.84(3H, d), 1.24(3H, t).

단계 2: 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조

질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(1.38 g), 메탄올(10 mL) 및 증류수(10 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 포타슘하이드록사이드(1.25 g)를 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트(50 mL)를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물(0.98 g, 75.6%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.41(2H, d), 7.36(2H, d), 7.29(2H, d), 6.92(2H, d), 6.01(1H, s), 5.01(2H, s), 4.04(5H, m), 2.77(4H, m), 2.49(2H, s), 1.96(2H, t), 1.83(3H, d).

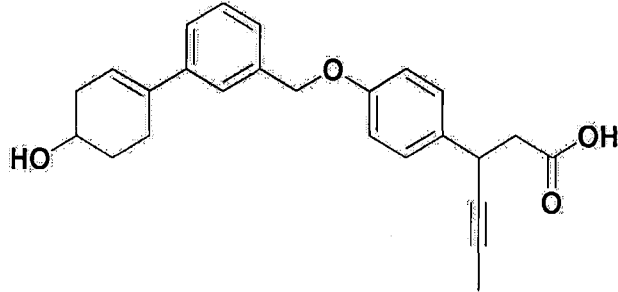
<실시예 4> 3-(4-(3-(4-옥소사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조



질소 분위기 하에서, 상기 실시예 1에서 제조된 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(1 g) 및 테트라하이드로푸란(5 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 6N 염산 수용액(5 mL)을 첨가하여 상온에서 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(50 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(50 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물(0.76 g, 84.6%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.48(1H, s), 7.40(5H, m), 6.94(2H, d), 6.13(1H, s), 5.07(2H, s), 4.05(1H, m), 3.10(1.5H, t), 2.93(1.5H, t), 2.82(2H, m), 2.67(2H, t), 1.85(3H, s).

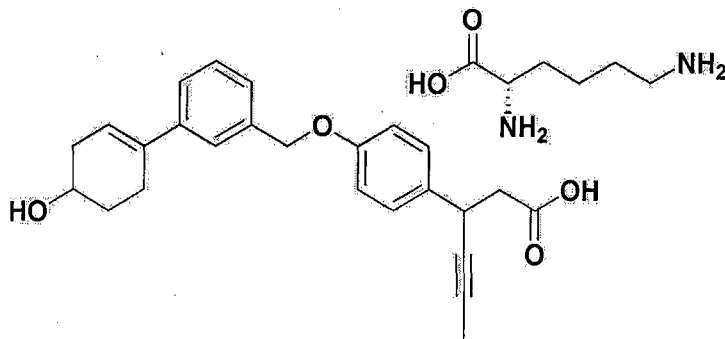
<실시예 5> 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조



질소 분위기 하에서, 100 mL 플라스크에 상기 실시예 4에서 제조된 3-(4-(3-(4-옥소사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(1 g) 및 에탄올(10 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 소듐 보로하이드라이드(0.3 g)를 첨가하여 상온에서 3시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1N 염산 수용액을 이용하여 pH를 4 내지 5로 산성화하고 에틸아세테이트(100 mL) 및 증류수(100 mL)를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 감압 건조하여 목적화합물(0.81 g, 80.6%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44(1H, s), 7.33(5H, m), 6.93(2H, d), 6.02(1H, s), 5.03(2H, s), 4.08(2H, s), 2.78(2H, m), 2.55(2.5H, m), 2.22(1H, m), 2.04(1H, m), 1.85(3H, s).

<실시예 6> 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염의 제조

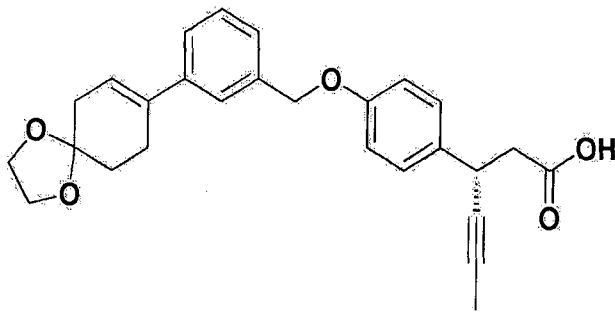


질소 분위기 하에서, 100 mL 플라스크에 상기 실시예 5에서 제조된 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(1 g) 및 에탄올(170 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, L-라이신(0.7

g)을 첨가하였다. 그 후, 반응온도를 50℃까지 승온하여 50℃에서 30분 동안 교반하고, 다시 상온으로 냉각하여 30분 동안 교반하였다. 반응이 종료되면, 생성된 고체를 여과하여 목적화합물(0.95 g, 69.1%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.11(3H, m), 6.99(3H, m), 6.64(2H, d),
 5.65(1H, s), 4.59(2H, s), 3.79(1H, s), 3.60(1H, t), 2.88(2H, t),
 2.35(2H, d), 2.23(2H, s), 2.14(2H, s), 1.75(2H, m), 1.59(7H, m),
 1.38(2H, m).

10 <실시예 7> (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조



단계 1: 에틸-(3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 제조예 4에서 제조된
 15 (3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올(19.54 g) 및 테트라하이드로퓨란(80 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상기 제조예 2에서 제조된 (S)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(18.42 g) 및 트라이페닐 포스핀(31.21 g)을 천천히 첨가하였다. 그 후, 0℃에서 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(23.4 mL)를 드롭핑 펀넬을 이용하여 천천히
 20 적하하고 상온으로 승온하여 4시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(200 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

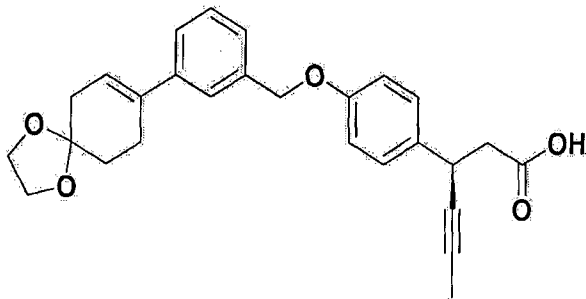
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.46(1H, s), 7.31(5H, m), 6.93(2H, d),
 6.02(1H, m), 5.04(2H, s), 4.13(2H, m), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s),
 25 2.69(4H, m), 2.49(2H, s), 1.94(2H, t), 1.84(3H, d), 1.31(3H, t).

단계 2: (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조

질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸-(3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(32.1 g), 메탄올(50 mL) 및 증류수(50 mL)를 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 포타슘하이드록사이드(19.5 g)를 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물(24.1 g, 66.2%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44(1H, s), 7.34(5H, m), 6.91(2H, d), 6.00(1H, t), 5.02(2H, s), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s), 2.73(4H, m), 2.48(2H, s), 1.92(2H, t), 1.82(3H, s).

<실시예 8> (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조



단계 1: 에틸-(3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 제조예 4에서 제조된 (3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)페닐)메탄올(19.54 g) 및 테트라하이드로퓨란(80 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상기 제조예 3에서 제조된 (R)-에틸 3-(4-하이드록시페닐)헥스-4-이노에이트(18.42 g) 및 트라이페닐 포스핀(31.21 g)을 천천히 첨가하였다. 그 후, 0°C에서 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(23.4 mL)를 드롭핑 편넬을 이용하여 천천히 적하하고 상온으로 승온하여 4시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수(200 mL)를 천천히 적가하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출한

후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.46(1H, s), 7.31(5H, m), 6.93(2H, d), 6.02(1H, m), 5.04(2H, s), 4.13(2H, m), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s), 2.69(4H, m), 2.49(2H, s), 1.94(2H, t), 1.84(3H, d), 1.31(3H, t).

5.

단계 2: (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산의 제조

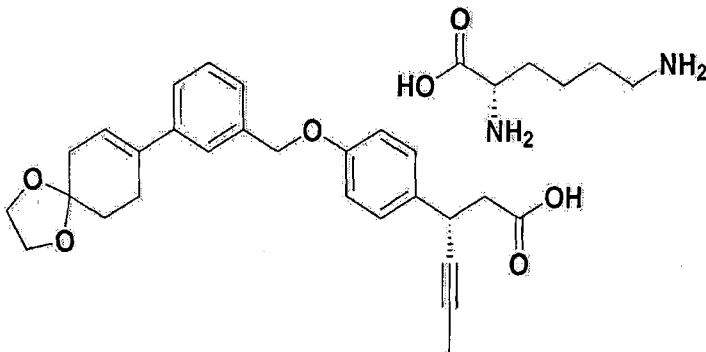
질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸-(3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트(32.1 g), 메탄올(50 mL) 및 증류수(50 mL)를 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 포타슘하이드록사이드(19.5 g)를 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트(300 mL)를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물(17.3 g, 47.5%)을 얻었다.

15

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44(1H, s), 7.34(5H, m), 6.91(2H, d), 6.00(1H, t), 5.02(2H, s), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s), 2.73(4H, m), 2.48(2H, s), 1.92(2H, t), 1.82(3H, s).

20

<실시예 9> (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염의 제조



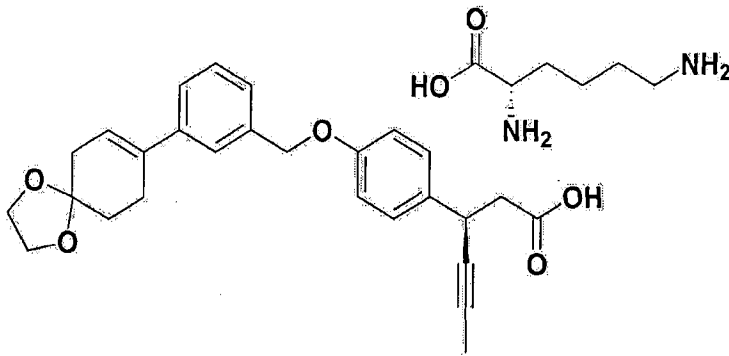
질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 실시예 7에서 제조된 (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(24.1 g) 및 에탄올(170 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, L-라이신(7.33 g)을 첨가하였다. 그 후, 반응온도를 50°C까지 승온하여

25

50℃에서 30분 동안 교반하고, 다시 상온으로 냉각하여 30분 동안 교반하였다. 반응이 종료되면, 생성된 고체를 여과하여 목적화합물(22.5 g, 69.8%)을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.11(3H, m), 6.99(3H, m), 6.64(2H, d),
 5.65(1H, s), 4.59(2H, s), 3.79(5H, s), 3.60(1H, t), 2.88(2H, t),
 2.35(2H, d), 2.23(2H, s), 2.14(2H, s), 1.75(2H, m), 1.59(7H, m),
 1.38(2H, m).

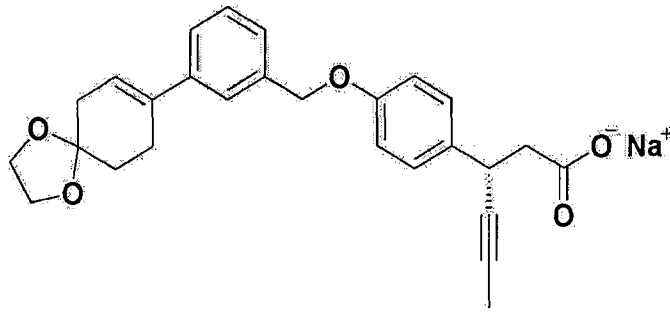
10 <실시예 10> (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염의 제조



15 질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 실시예 8에서 제조된 (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(24.1 g) 및 에탄올(170 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, L-라이신(7.33 g)을 첨가하였다. 그 후, 반응온도를 50℃까지 승온하여 50℃에서 30분 동안 교반하고, 다시 상온으로 냉각하여 30분 동안 교반하였다. 반응이 종료되면, 생성된 고체를 여과하여 목적화합물(16.2 g, 71.4%)을 얻었다.

20 ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.11(3H, m), 6.99(3H, m), 6.64(2H, d), 5.65(1H, s), 4.59(2H, s), 3.79(5H, s), 3.60(1H, t), 2.88(2H, t), 2.35(2H, d), 2.23(2H, s), 2.14(2H, s), 1.75(2H, m), 1.59(7H, m), 1.38(2H, m).

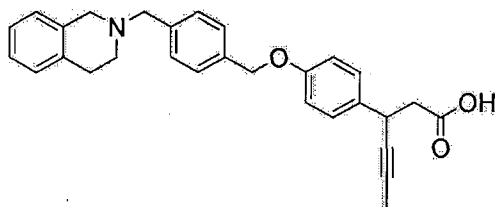
25 <실시예 11> (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 소듐 염의 제조



질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 실시예 7에서 제조된 (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산(1 g) 및 에탄올(170 mL)을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 5 3N 소듐하이드록사이드 수용액(0.77 mL)을 적가하였다. 그 후, 상온에서 교반하고 반응이 종료되면, 반응용액을 감압농축한 다음, 이소프로필알코올(10 mL)을 첨가하여 생성된 고체를 여과하여 목적화합물(0.73 g, 69.2%)을 얻었다.

¹H NMR (400, CDCl₃): δ 7.44(1H, s), 7.34(5H, m), 6.91(2H, d), 10 6.00(1H, t), 5.02(2H, s), 4.08(1H, m), 4.04(4H, s), 2.73(4H, m), 2.48(2H, s), 1.92(2H, t), 1.82(3H, s)

<실시예 12> 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



15

단계 1 : 에틸 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 플라스크에 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 0.5g 을 DMF 20ml 에 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 세슘카보네 20 이트 1.2g 을 가하였다. 30분 후, 상기 제조예 6에서 얻은 에틸 3-(4-(4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 1.0 g 을 적가한 뒤, 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 에틸아세테이트로 추출하여 브라인(brine)으로 세척한 후 무수황산 마

그네슘으로 건조하고 농축하였다. 이후, 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

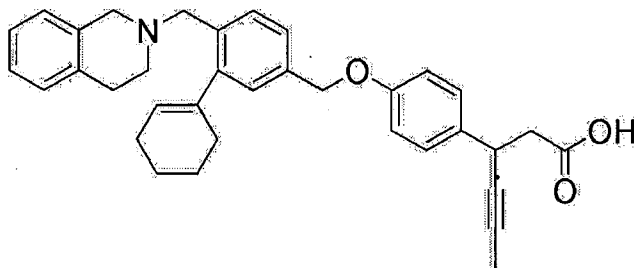
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38(2H,d), 7.31(2H,d), 7.22(2H,d), 7.16(3H,m), 6.97(3H,m), 4.98(2H,s), 4.14(2H,m), 4.09(1H,s), 3.91(1H,d), 3.70(3H,m), 2.92(4H,s), 2.73(2H,m), 1.83(3H,s), 1.29(3H,m).

단계 2 : 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 의 제조

질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 0.7g 을 THF, 메탄올 및 증류수를 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 리튬하이드록사이드 0.7g을 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38(2H,d), 7.31(2H,d), 7.22(2H,d), 7.16(3H,m), 6.97(3H,m), 4.98(2H,s), 4.09(1H,s), 3.91(1H,d), 3.70(3H,m), 2.92(4H,s), 2.73(2H,m), 1.83(3H,s).

<실시예 13> 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일) 메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



단계 1 : 에틸 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 플라스크에 (3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)페닐)메탄올 1.0g 및 테트라하이드로퓨란 30ml 을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상기 제조예 1에서 얻은 에틸 3-

(4-히드록시페닐)헥스-4-이노에이트 0.8g 및 트라이페닐 포스핀 0.6g 을 천천히 첨가하였다. 그 후, 0℃에서 다이이소프로필 아조다이크복실레이트 0.5ml 을 드롭핑 편넬을 이용하여 천천히 적하하고 상온으로 승온하여 4시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가하고 에틸아세테이트를 이용하여 추출한 후, 추출된 유기층을 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

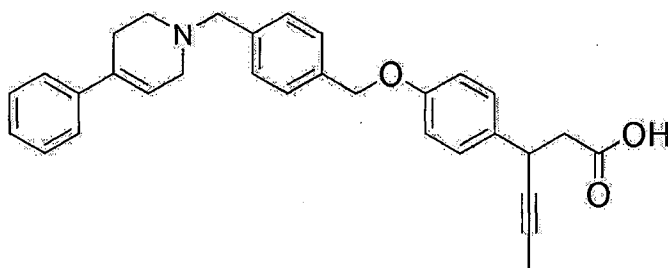
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 12.56(1H,s), 8.26(1H,d), 7.43(2H,d), 7.25(6H,m), 7.21(1H,d), 7.02(1H,d), 6.89(2H,d), 5.46(1H,s), 5.03(2H,s), 4.14(2H,m), 4.05(1H,s), 3.92(1H,s), 3.70(1H,s), 3.35(1H,s), 3.27(1H,s), 3.03(1H,s), 2.83(2H,m), 2.01(4H,m), 1.84(3H,d), 1.51(4H,m), 1.29(3H,m).

단계 2 : 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

에틸 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 대신에, 에틸 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12의 단계 2와 같은 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 12.56(1H,s), 8.26(1H,d), 7.43(2H,d), 7.25(6H,m), 7.21(1H,d), 7.02(1H,d), 6.89(2H,d), 5.46(1H,s), 5.03(2H,s), 4.05(1H,s), 3.92(1H,s), 3.70(1H,s), 3.35(1H,s), 3.27(1H, s), 3.03(1H,s), 2.83(2H,m), 2.01(4H,m), 1.84(3H,d), 1.51(4H,m).

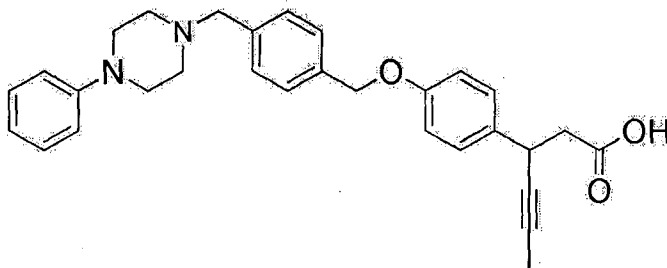
<실시예 14> 3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 같은 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25(2H, d), 6.78(2H, d), 4.95(1H, s),
 5 4.14(2H, m), 4.04(1H, m), 2.68(2H, m), 1.84(3H, d), 1.29(3H, t).

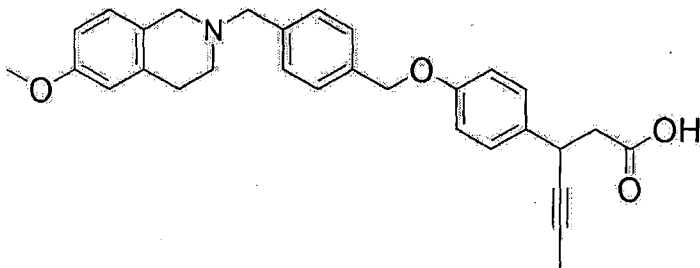
<실시예 15> 3-(4-(4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



10 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-페닐피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.37(2H,d), 7.29(4H,m), 7.11(2H,d),
 15 6.93(5H,m), 4.96(2H,s), 4.13(1H,s), 3.66(2H,m), 3.23(4H,s), 2.83(2H,m),
 2.66(2H,s), 1.82(3H,s).

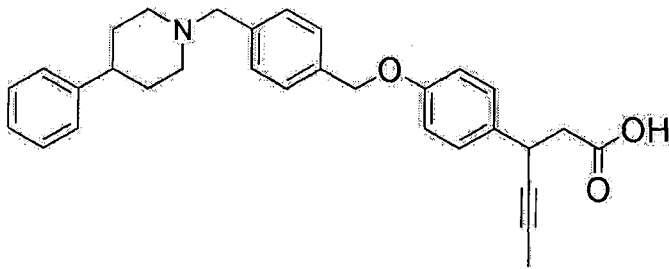
<실시예 16> 3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



20 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예 8에서 얻은 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.40(4H,q), 7.26(2H,d), 6.92(3H,q), 6.66(2H,d), 5.06(2H,s), 3.94(1H,s), 3.73(3H,s), 3.63(2H,s), 3.35(3H,s), 2.78(2H,t), 2.62(2H,t), 2.58(2H,s), 1.77(3H,s)

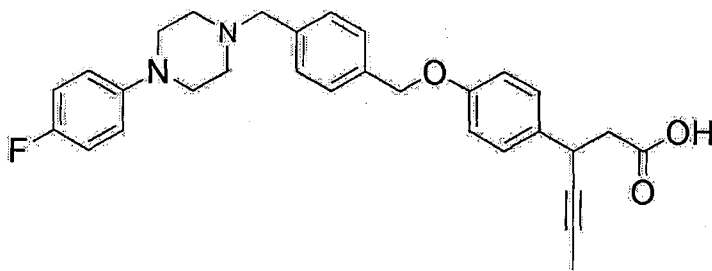
5 <실시예 17> 3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 4-페닐피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.44(2H,d), 7.32(2H,d), 7.23(5H,t), 7.13(2H,d), 6.96(2H,d), 4.92(2H,s), 4.16(1H,s), 3.85(2H,q), 3.33(2H,t), 2.90(1H,d), 2.78(1H,m), 2.58(1H,t), 2.38(2H,t), 2.02(2H,m), 1.83(5H,m).

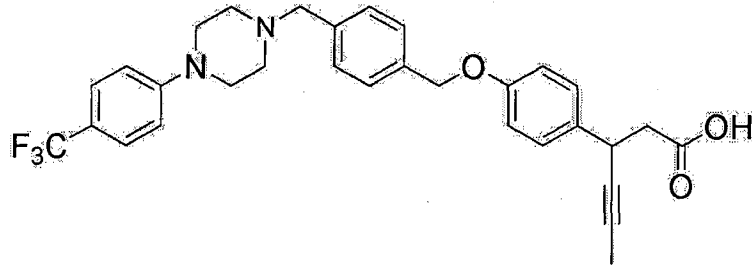
15 <실시예 18> 3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-플루오로페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.60(2H,d), 7.46(2H,d), 7.30(3H,d), 6.97(2H,t), 6.86(4H,m), 5.01(2H,s), 4.21(2H,s), 4.04(1H,t), 3.50(4H,d), 3.25(4H,s), 2.78(2H,m), 1.80(3H,d).

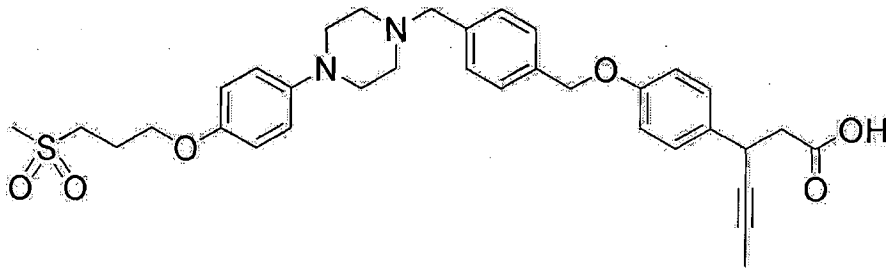
<실시예 19> 3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



5 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.63(2H,d), 7.51(4H,d), 7.21(2H,d), 6.93(2H,d), 6.74(2H,s), 5.03(2H,s), 4.13(2H,m), 4.01(1H,t), 3.73(4H,s),
10 2.96(4H,s), 2.71(2H,m), 1.78(3H,s).

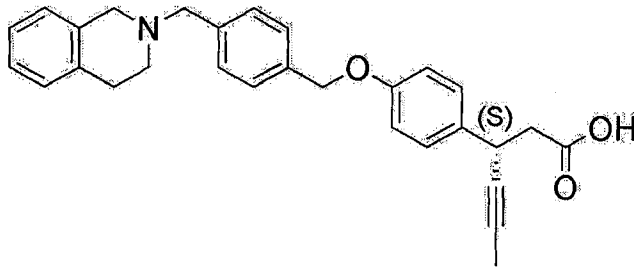
<실시예 20> 3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



15 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.65(2H,d), 7.49(2H,d), 7.30(2H,d), 6.87(6H,m), 5.07(2H,s), 4.20(2H,d), 4.08(2H,t), 4.01(1H,t), 6.63(2H,s),
20 3.49(4H,m), 3.26(2H,t), 3.01(2H,s), 2.97(3H,s), 2.71(2H,m), 2.34(2H,m), 1.83(2H,d).

<실시예 21> (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



단계 1 : 에틸 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)

5 메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 플라스크에 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 0.5g 을 DMF 20ml 에 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 세슘카보네이트 1.1g 을 가하였다. 30분 후 상기 제조예 7에서 얻은 (S)-에틸 3-(4-
10 (4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 1.0g 을 적가한 뒤, 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 에틸아세테이트로 추출하여 브라인(brine) 으로 씻어 준 후 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 이후, 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38(2H,d), 7.31(2H,d), 7.22(2H,d), 7.16(3H,m), 6.97(3H,m), 4.98(2H,s), 4.14(2H,m), 4.09(1H,s), 3.91(1H,d), 3.70(3H,m), 2.92(4H,s), 2.73(2H,m), 1.83(3H,s), 1.29(3H,m).

단계 2 : (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)

20 벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

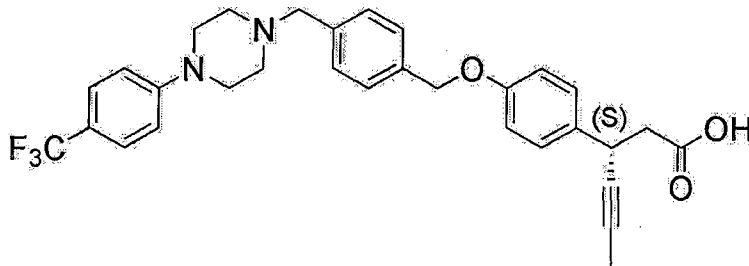
질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-
25 이노에이트 0.5g 을 THF, 메탄올 및 증류수에 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 리튬하이드록사이드 0.5g 을 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물

을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38(2H,d), 7.31(2H,d), 7.22(2H,d), 7.16(3H,m), 6.97(3H,m), 4.98(2H,s), 4.09(1H,s), 3.91(1H,d), 3.70(3H,m), 2.92(4H,s), 2.73(2H,m), 1.83(3H,s).

5

<실시예 22> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



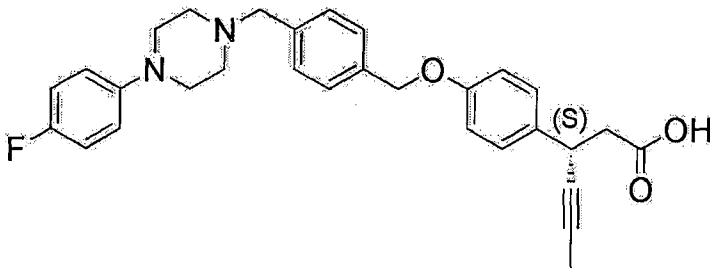
10

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.65(2H,d), 7.51(4H,m), 7.30(2H,d), 6.61(2H,d), 6.85(2H,d), 5.05(2H,s), 4.21(2H,s), 4.03(1H,t), 3.68(4H,s), 3.49(2H,s), 2.84(2H,s), 2.70(2H,m), 1.82(3H,s).

15

<실시예 23> (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



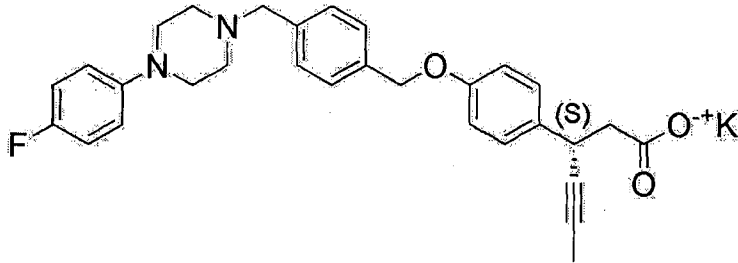
20

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-플루오로페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.39(2H,d), 7.30(2H,d), 7.19(2H,d),

6.96(4H,m), 6.87(2H,m), 4.97(2H,s), 4.10(2H,s), 3.81(1H,d), 3.51(1H,d),
3.15(4H,s), 2.80(6H,m), 1.82(3H,s).

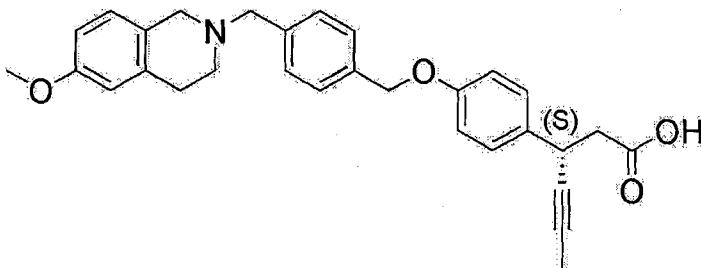
5 <실시예 24> 포타슘 (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



10 질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 실시예 23에서 제조된 (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 0.4g 및 에탄올 10 ml 을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 3N 포타슘하이드록사이드수용액 0.3ml을 적가하였다. 그 후, 상온에서 교반하고 반응이 종료되면, 반응용액을 감압농축한 다음, 이소프로필알코올을 첨가하여 생성된 고체를 여과하여 목적화합물을 얻었다.

15 ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.10(4H,m), 6.98(2H,d), 6.57(4H,d), 6.38(2H,s), 4.55(2H,s), 3.82(1H,s), 3.07(2H,s), 2.59(4H,s), 2.36(2H,s), 2.13(4H,s), 1.51(3H,s).

<실시예 25> (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

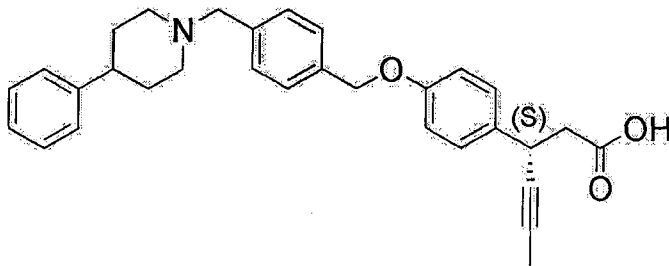


20

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.40(4H,q), 7.26(2H,d), 6.94(3H,m), 6.68(2H,m), 5.06(2H,s), 3.95(1H,t), 3.70(3H,s), 3.51(2H,s), 3.43(2H,s), 2.77(2H,t), 2.66(2H,t), 2.57(2H,d), 1.75(3H,d).

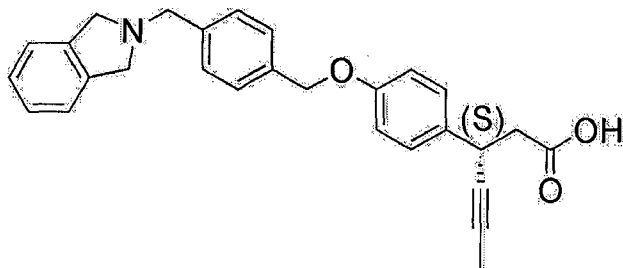
- 5 <실시예 26> (S)-3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



- 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 4-페닐피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.66(2H,d), 7.49(2H,d), 7.30(7H,m), 6.87(2H,d), 5.04(2H,s), 4.19(2H,s), 4.06(1H,t), 3.59(2H,d), 2.73(7H,m), 2.00(2H,d), 1.82(3H,s).

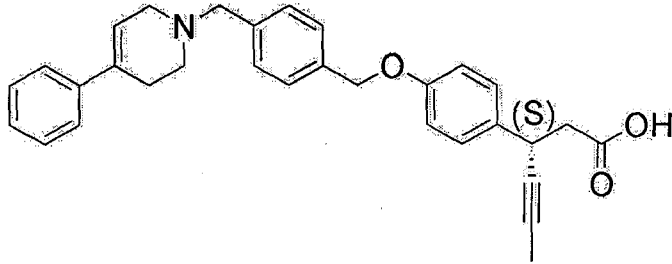
- 15 <실시예 27> (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



- 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 이소인돌린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.68(2H,d), 7.47(2H,d), 7.38(2H,m), 7.30(4H,m), 6.87(2H,d), 5.06(2H,s), 4.90(2H,s), 4.32(4H,m), 4.05(1H,t), 2.81(2H,m), 1.83(3H,s).

<실시예 28> (S)-3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

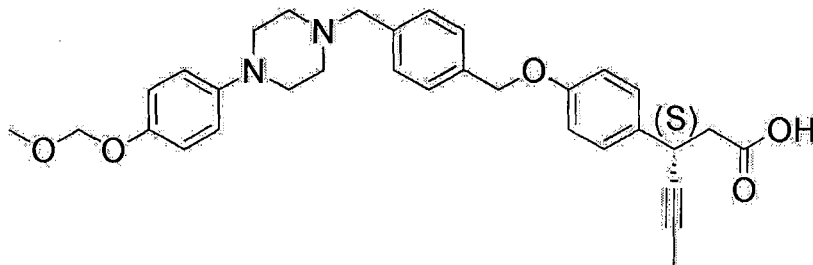


1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 4-페닐-
5 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하
고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.47(2H,d), 7.36(9H,m), 6.88(2H,d),
5.99(1H,s), 4.99(2H,s), 4.18(1H,m), 4.06(2H,m), 3.53(2H,s), 3.22(2H,s),
2.82(4H,m), 1.82(3H,s).

10

<실시예 29> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메톡시메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

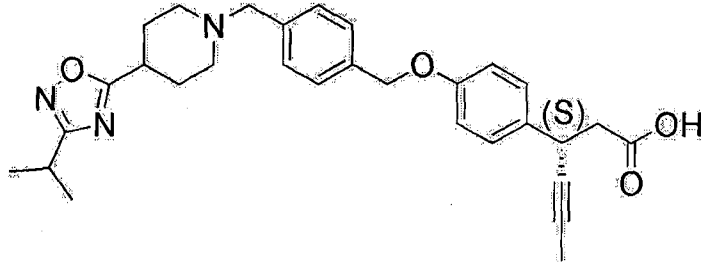


1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-(메톡
15 시메톡시)페닐)피페라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일
한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.57(2H,d), 7.46(2H,d), 7.26(2H,d),
6.97(2H,d), 6.87(2H,d), 6.80(2H,d), 5.13(2H,s), 5.01(2H,s), 4.13(2H,s),
4.02(1H,t), 3.51(11H,m), 2.72(2H,m), 1.79(3H,s).

20

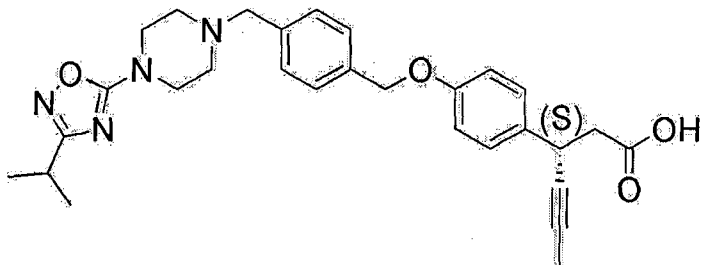
<실시예 30> (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.63(2H,d), 7.46(2H,d), 7.30(2H,d), 6.86(2H,d), 5.05(2H,d), 4.13(2H,m), 4.03(1H,t), 3.61(1H,s), 3.43(2H,s), 3.10(1H,m), 2.92(4H,m), 2.73(2H,m), 2.30(2H,m), 1.83(3H, s), 1.32(6H,d).

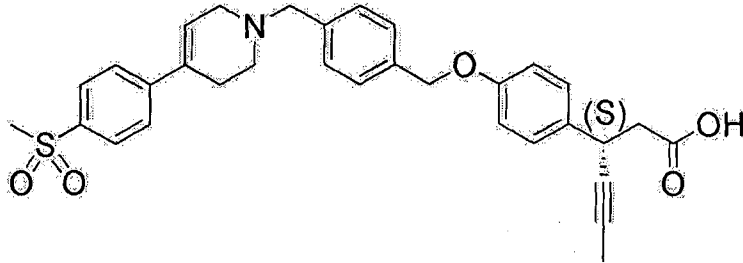
<실시예 31> (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 3-이소프로필-5-(피페라진-1-일)-1,2,4-옥사디아졸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.61(2H,d), 7.49(2H,d), 7.30(2H,d), 6.87(2H,d), 5.05(2H,s), 4.15(4H,m), 4.02(1H,t), 3.49(3H,m), 2.81(3H,m), 1.83(3H,s), 1.24(6H,d).

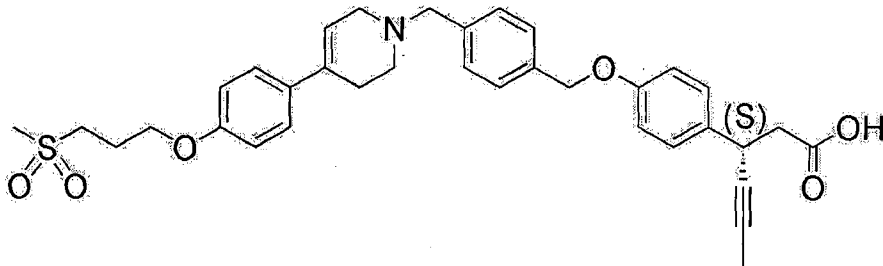
<실시예 32> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예 9에서 얻은 4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.95(2H,d), 7.75(2H,d), 7.63(2H,d), 7.44(2H,d), 7.30(2H,d), 6.98(2H,d), 6.37(1H,s), 5.14(2H,s), 4.45(2H,t), 6.97(1H,s), 6.82(4H,m), 3.27(4H,s), 2.84(2H,s), 2.59(2H,d), 1.77(3H,s).

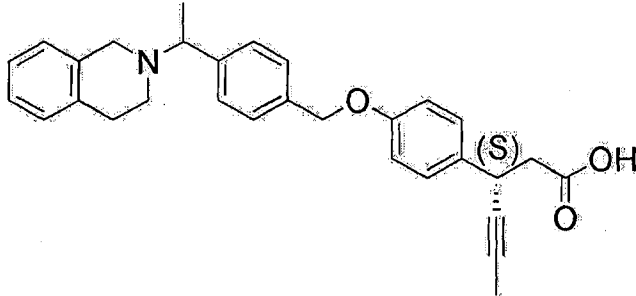
<실시예 33> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예 11에서 얻은 4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.66(2H,d), 7.49(2H,d), 7.32(2H,d), 7.15(2H,d), 6.90(2H,d), 6.82(2H,d), 5.06(2H,s), 4.18(2H,s), 4.09(3H,m), 3.58(2H,s), 3.26(2H,m), 2.97(3H,s), 2.81(5H,m), 2.62(3H,s), 2.32(2H,m), 1.96(2H,d), 1.83(3H,s).

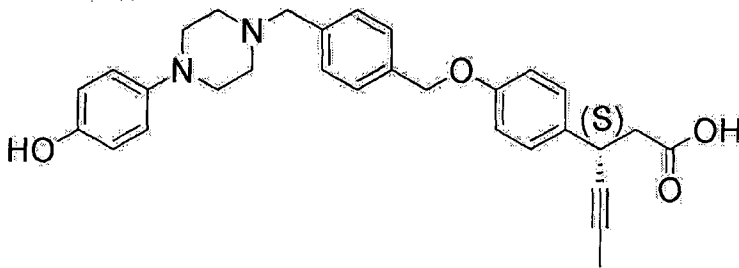
<실시예 34> (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



(S)-에틸 3-(4-(4-((메틸설포닐옥시)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이
 5 노에이트 를 사용하는 대신에, 상기 제조예 12에서 얻은 (3S)-에틸 3-(4-(4-(1-브로모에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 12.98(1H,s), 7.61(6H,m), 7.30(4H,m),
 6.92(2H,t), 5.08(2H,s), 4.29(2H,s), 4.06(1H,s), 3.81(1H,s), 3.51(2H,s),
 10 3.21(2H,m), 2.75(2H,m), 1.95(2H,d), 1.84(3H,s).

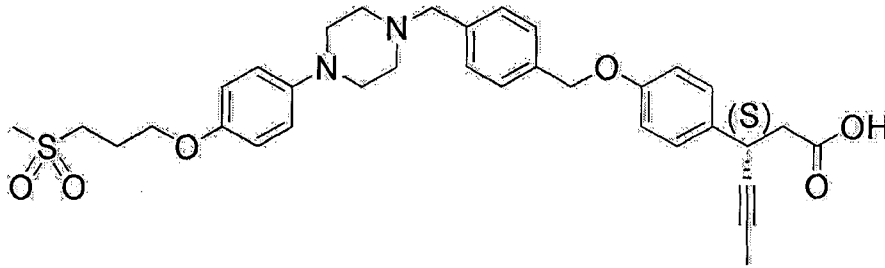
<실시예 35> (S)-3-(4-(4-((4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예
 10에서 얻은 4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페놀 하이드로클로라이
 드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여
 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.80(1H,s), 7.41(2H,d), 7.35(2H,d),
 20 7.28(2H,d), 6.94(2H,d), 6.74(2H,d), 6.63(2H,d), 5.06(2H,s), 3.94(1H,t),
 3.62(3H,s), 2.95(4H,s), 2.61(2H,d), 1.77(3H,s).

<실시예 36> (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

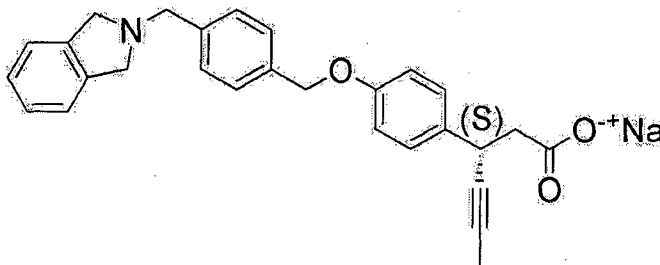


1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 12.32(1H,s), 7.42(4H,m), 7.29(2H,d), 6.96(2H,d), 6.83(4H,q), 5.06(2H,s), 4.02(2H,t), 3.92(1H,t), 3.52(2H,s), 3.25(2H,t), 3.01(7H,m), 2.61(2H,d), 2.09(2H,m), 1.77(3H,d).

10

<실시예 37> 소듐 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

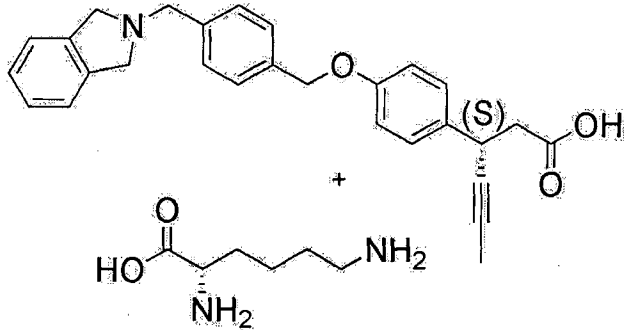


질소 분위기 하에서, 500 mL 플라스크에 상기 실시예 27에서 제조된 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 0.4 g 및 에탄올을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 3N 소듐하이드록사이드 수용액 0.3ml 을 적가하였다. 그 후, 상온에서 교반하고 반응이 종료되면, 반응용액을 감압농축한 다음, 이소프로필알코올을 첨가하여 생성된 고체를 여과하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.09(2H,d), 7.03(2H,d), 6.97(2H,d), 6.85(2H,m), 6.75(2H,m), 6.57(2H,d), 4.54(2H,s), 3.81(1H,t), 3.36(4H,s), 3.31(2H,s), 2.33(2H,d), 1.54(3H,d).

20

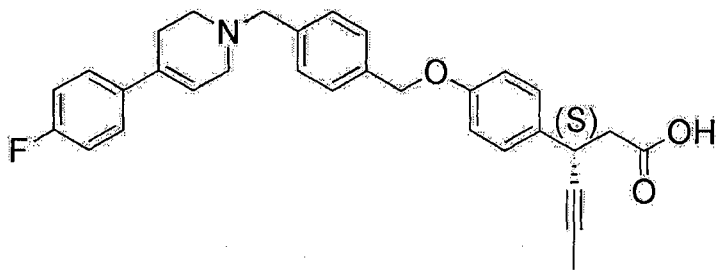
<실시예 38> L-라이신 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 실시예 27에서 제조된 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 0.4g 및 에탄올을 투입하고 교반하여 용해시킨 후, L-라이신 0.12g 을 첨가하였다. 그 후, 반응온도를 50℃까지 승온하여 50℃에서 30분 동안 교반하고, 다시 상온으로 냉각하여 30분 동안 교반하였다. 반응이 종료되면, 생성된 고체를 여과하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D2O): δ 7.03(6H,s), 6.83(2H,s), 6.74(2H,s), 6.54(2H,s), 4.53(2H,s), 3.77(1H,s), 3.54(5H,m), 2.88(2H,t), 2.28(2H,s), 1.74(2H,m), 1.62(3H,m), 1.42(3H,s), 1.35(3H, m).

<실시예 39> (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

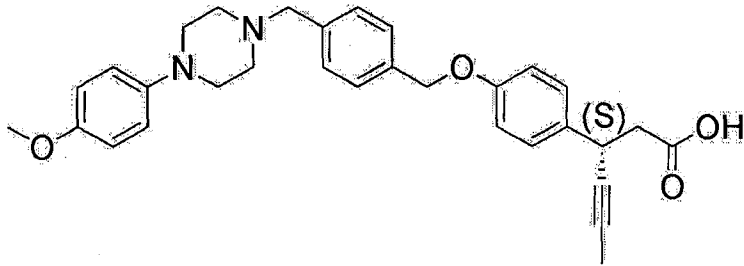


1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 4-(4-플루오로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.69(2H,d), 7.48(2H,d), 7.32(4H,m), 7.04(2H,t), 6.86(2H,d), 5.90(1H,s), 5.03(2H,s), 4.30(2H,s), 4.02(1H,t),

3.71(2H,s), 3.54(2H,s), 3.31(2H,s), 2.73(2H,m), 1.81(3H,d).

<실시예 40> (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



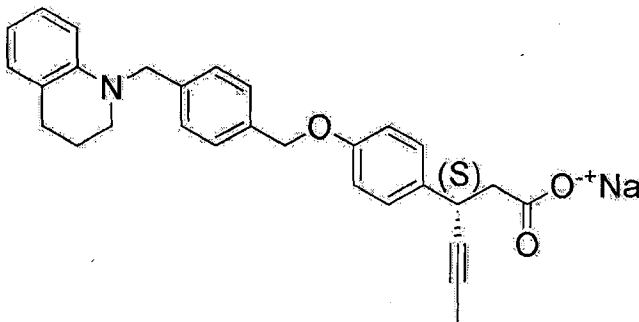
5

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 4-(4-메톡시페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.64(2H,d), 7.48(2H,d), 7.31(2H,d), 6.94(2H,s), 6.86(4H,t), 5.04(2H,s), 4.21(2H,s), 4.03(1H,t), 3.78(3H,s), 3.60(2H,s), 3.47(2H,s), 3.05(2H,s), 2.73(2H,m), 1.82(3H,s).

10

<실시예 41> 소듐 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



15

단계 1 : (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.02(2H,d), 6.76(2H,d), 6.69(2H,d), 6.43(4H,m), 6.21(1H,s), 6.02(1H,s), 4.24(2H,s), 3.84(3H,s), 2.68(2H,s),

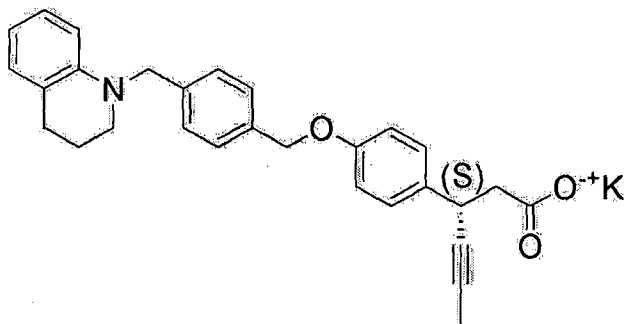
2.37(2H,d), 2.14(2H,s), 1.47(3H,s), 1.35(2H,s).

단계 2 : 소듐 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

5 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드를 사용하는 대신에, 상기 단계 1에서 얻은 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 37과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

10 ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.01(2H,d), 6.74(2H,d), 6.68(2H,d), 6.42(4H,m), 6.15(1H,s), 6.02(1H,s), 4.25(2H,s), 3.79(3H,s), 2.62(2H,s), 2.34(2H,d), 2.12(2H,s), 1.45(3H,s), 1.32(2H,s).

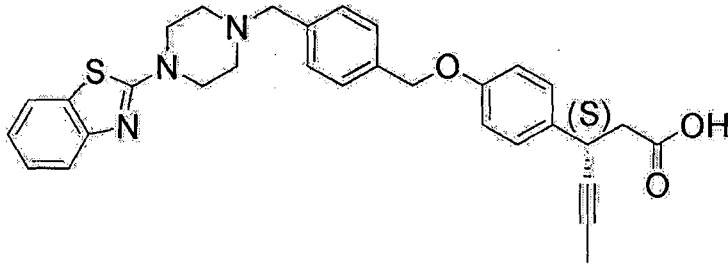
15 <실시예 42> 포타슘 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



20 (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드를 사용하는 대신에, 상기 실시예 41 단계 1에서 얻은 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 25와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 6.97(2H,d), 6.71(2H,d), 6.63(2H,d), 6.45(2H,s), 6.38(2H,d), 6.13(1H,s), 5.98(1H,s), 4.20(2H,s), 3.71(3H,m), 2.58(2H,s), 2.32(2H,s), 2.15(2H,s), 1.43(3H,s), 1.29(2H,s).

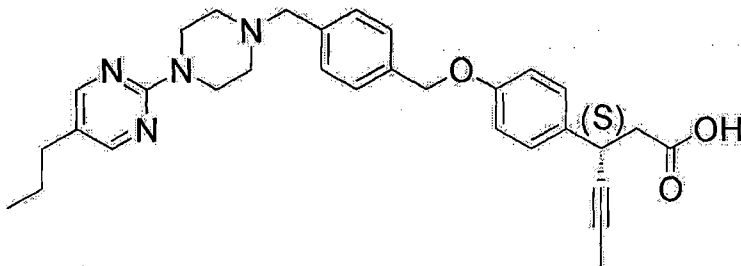
<실시예 43> (S)-3-(4-(4-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예 5 13에서 얻은 2-(피페라진-1-일)벤조[d]티아졸 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.87(1H,s), 7.85(1H,d), 7.55(5H,m), 7.31(3H,m), 7.14(2H,t), 6.96(2H,d), 5.13(2H,s), 4.40(2H,s), 4.17(2H,d), 10 3.95(1H,t), 3.57(3H,t), 3.22(3H,s), 2.57(2H,d), 1.78(3H,d).

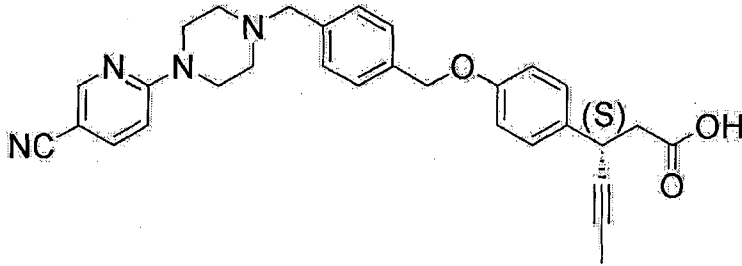
<실시예 44> (S)-3-(4-(4-((4-(5-프로필피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



15 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예 14에서 얻은 2-(피페라진-1-일)-5-프로필피리미딘 하이드로클로라이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20(2H,s), 7.62(2H,d), 7.47(2H,d), 20 7.30(2H,d), 6.85(2H,d), 5.08(2H,s), 4.80(2H,d), 4.17(2H,s), 4.03(1H,t), 3.84(1H,t), 3.43(2H,s), 2.74(4H,m), 2.43(2H,t), 1.83(3H,d), 1.59(2H,q), 0.94(3H,t).

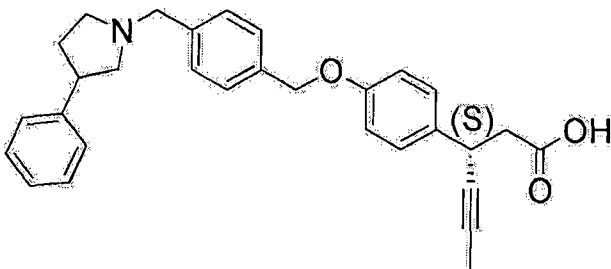
<실시예 45> (S)-3-(4-(4-((4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 상기 제조예
5 15에서 얻은 6-(피페라진-1-일)니코티노나이트릴 하이드로클로라이드를 사
용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하여 목적화
합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.20(1H, s), 8.56(1H, s), 7.99(1H, d),
7.63(1H, d), 7.55(1H, d), 7.27(2H, d), 7.04(1H, d), 6.95(2H, d), 5.12(2H, s),
10 4.57(2H, d), 4.35(2H, s), 3.95(1H, t), 3.39(5H, m), 2.90(2H, m), 2.59(2H, d),
1.77(3H, d).

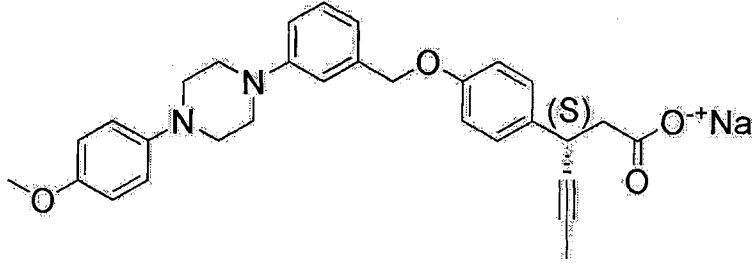
<실시예 46> (3S)-3-(4-(4-((3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-
4-이노익 엑시드의 제조



15 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 3-페닐피롤
리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 21과 동일한 방법으로 수행하
여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 12.64(1H, s), 7.66(2H, s), 7.46(2H, d),
20 7.32(7H, m), 6.86(2H, d), 5.02(2H, s), 4.28(2H, m), 4.04(1H, t), 3.87(2H, s),
3.73(1H, s), 3.18(1H, s), 2.89(1H, m), 2.84(3H, m), 2.61(1H, s), 2.41(1H, s),
2.19(1H, s), 1.81(3H, d).

<실시예 47> 소듐 (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조



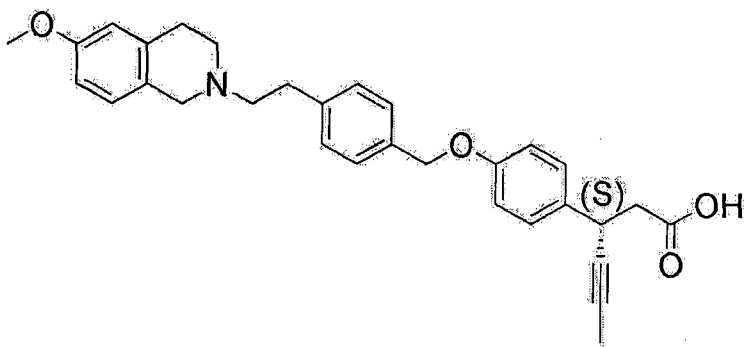
(S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일 메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익

5 액시드를 사용하는 대신에, 상기 실시예 40에서 얻은 (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 액시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 37과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, MEQC): δ 7.33(2H,d), 7.26(1H,d), 7.11(1H,s),
 10 6.96(8H,m), 5.04(2H,s), 4.04(1H,t), 3.76(3H,s), 3.32(4H,m), 3.21(4H,m),
 2.52(2H,m), 1.80(3H,s).

<실시예 48> (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 액시드의 제조

15



단계 1 : 에틸 (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

질소 분위기 하에서, 플라스크에 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로
 20 이소퀴놀린 0.5g 을 DMF 20ml에 주입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 세슘카보네이트 1.1g을 가하였다. 30분 후, 상기 제조예 16에서 얻은 (S)-

에틸 3-(4-(4-(2-(메틸설폰닐옥시)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 1.0g 을 적가한 뒤, 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 종결되면 증류수를 천천히 적가한 다음 에틸아세테이트로 추출하여 브라인(brine) 으로 씻어 준 후 무수황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 이 후 실리카 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.35(2H,d), 7.30(2H,d), 7.23(2H,d), 7.00(1H,d), 6.85(2H,d), 6.80(1H,d), 6.70(1H,d), 5.00(2H,s), 4.30(2H,m), 4.13(2H,m) 4.03(1H,t), 3.80(3H,s), 3.58(6H,m), 3.30(2H,s), 2.78(2H,m), 1.86(3H,d), 1.28(3H,m).

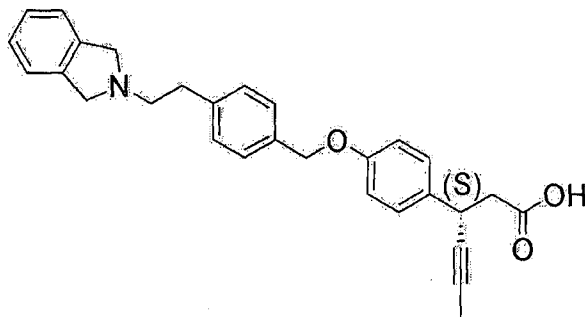
10

단계 2 : (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 의 제조

질소 분위기 하에서, 플라스크에 상기 단계 1에서 제조된 에틸 (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트 0.5g 을 THF, 메탄올 및 증류수에 투입하고 교반하여 용해시킨 후, 상온에서 리튬하이드록사이드 0.5g 을 천천히 첨가하고 1시간 이상 교반하였다. 반응이 종결되면, 1M 염산 수용액을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 산성화하고 에틸아세테이트를 이용하여 추출하고 감압건조하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.35(2H,d), 7.30(2H,d), 7.23(2H,d), 7.00(1H,d), 6.85(2H,d), 6.80(1H,d), 6.70(1H,d), 5.00(2H,s), 4.30(2H,m), 4.03(1H,t), 3.80(3H,s), 3.58(6H,m), 3.30(2H,s), 2.78(2H,m), 1.86(3H,d).

<실시예 49> (S)-3-(4-(4-(2-(이소인돌린-2-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조

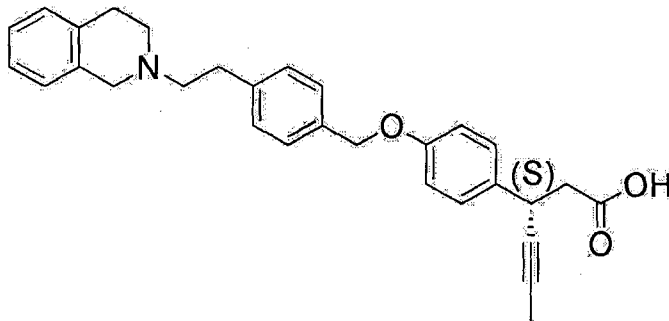


25

6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 이소인돌린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 13.57(1H,s), 7.38(3H,m), 7.29(7H,m),
5 6.90(2H,d), 5.03(4H,m), 4.28(2H,s), 4.08(1H,t), 3.48(2H,m), 3.34(2H,m),
2.80(2H,m), 1.83(3H,d).

<실시예 50> (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드의 제조



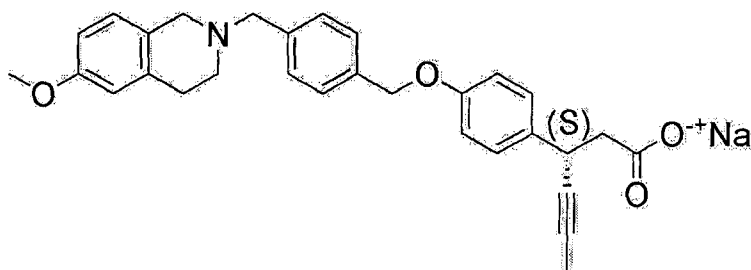
10

6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 대신에, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 48과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.44(2H,d), 7.38(2H,d), 7.27(5H,m),
15 7.22(1H,d), 6.94(2H,d), 5.07(2H,s), 4.64(1H,d), 4.38(1H,s), 3.95(1H,t),
3.77(1H,s), 3.39(2H,s), 3.16(4H,m), 2.26(2H,d), 1.77(3H,d), 1.84(3H,d),
1.29(3H,t).

<실시예 51> 소듐 (S)-3-(4-(4-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

20

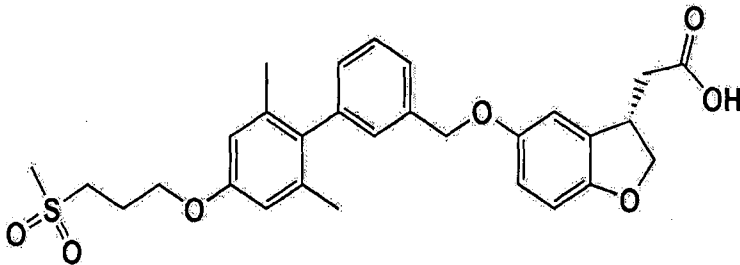


(S)-3-(4-(4-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트의 제조

시드를 사용하는 대신에, 상기 실시예 25에서 얻은 (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 37과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

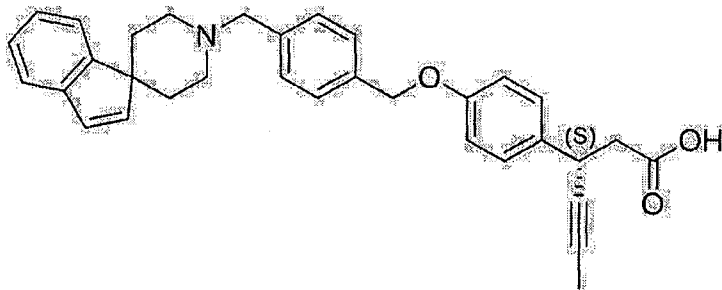
5 ¹H NMR (400MHz, D₃O): δ 7.10(2H,d), 7.02(2H,d), 6.95(2H,d), 6.55(2H,d), 6.40(1H,d), 6.34(2H,s), 4.53(2H,s), 3.83(1H,t), 3.39(3H,s), 3.17(2H,s), 3.05(2H,s), 2.37(4H,m), 2.20(2H,s), 1.57(3H,s).

10 <비교예 1> [(3S)-6-((2',6'-다이메틸-4'-[3-(메탄설폰닐)프로폭시]-[1,1'-바이페닐]-3-일))메톡시)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산의 제조



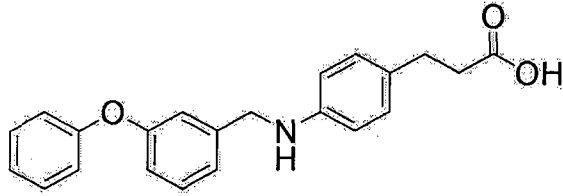
15 [(3S)-6-((2',6'-다이메틸-4'-[3-(메탄설폰닐)프로폭시]-[1,1'-바이페닐]-3-일))메톡시)-2,3-다이하이드로-1-벤조퓨란-3-일]아세트산은 국제공개특허 제2008/001931호에 공지된 방법으로 제조하였다.

<비교예 2> (3S)-3-(4-([4-(1'H-스피로[인텐-1,4'-피페리딘]-1'-일메틸)벤질]옥시)페닐)헥스-4-일노익 엑시드의 제조



20 (3S)-3-(4-([4-(1'H-스피로[인텐-1,4'-피페리딘]-1'-일메틸)벤질]옥시)페닐)헥스-4-일노익 엑시드를 국제공개특허 W02011/046851호에 공지된 방법으로 제조하였다.

<비교예 3> 4-(3-페녹시벤질아미노)페닐프로피노익 엑시드의 제조



4-(3-페녹시벤질아미노)페닐프로피노익 엑시드를 공지된 방법으로 제조하였다.

5

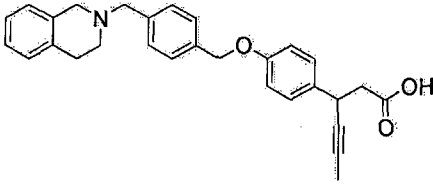
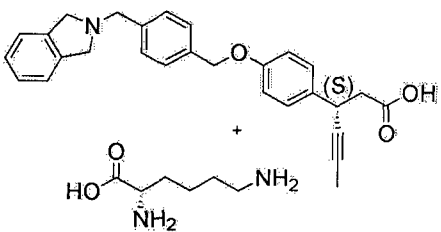
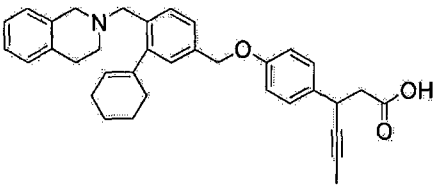
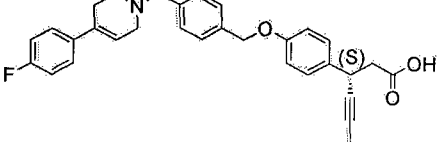
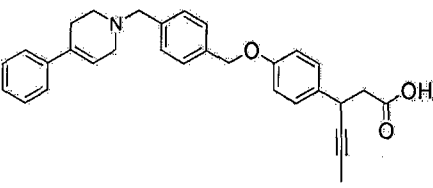
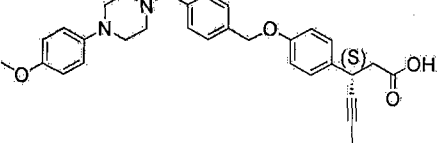
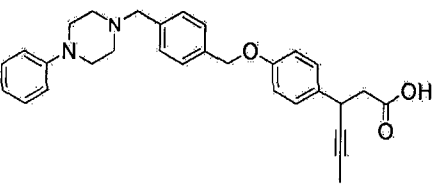
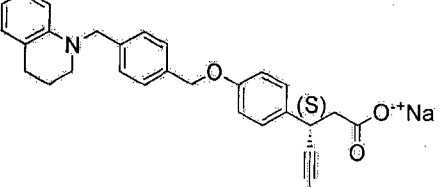
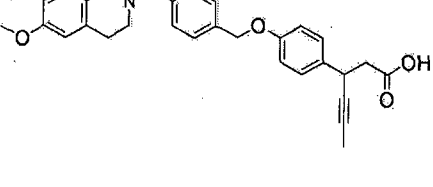
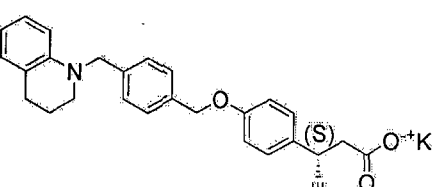
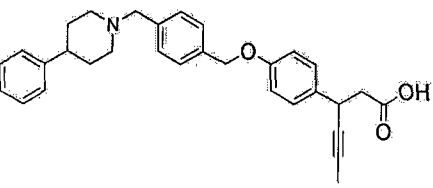
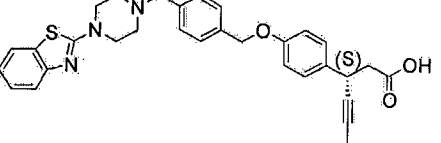
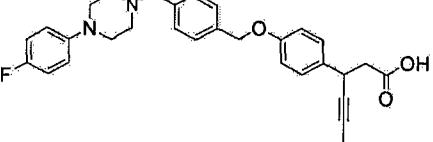
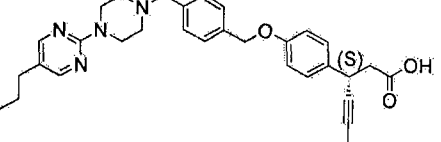
하기 표 1에 실시예 1-51에서 제조한 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

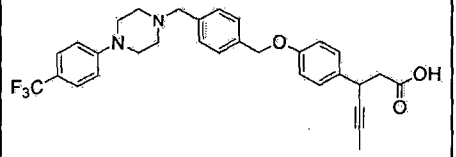
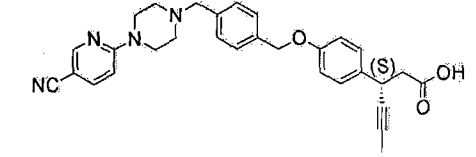
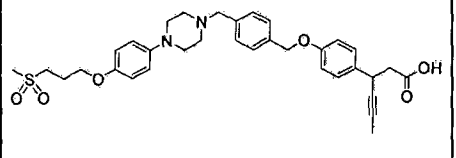
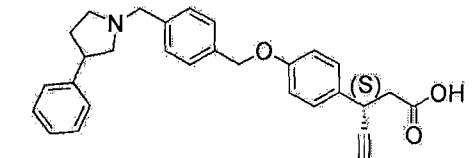
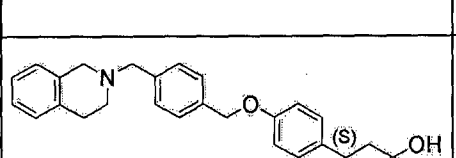
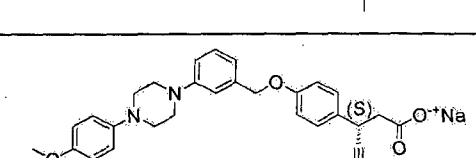
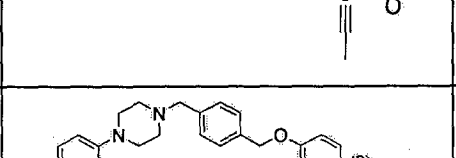
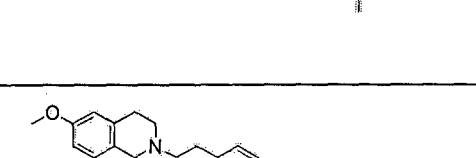
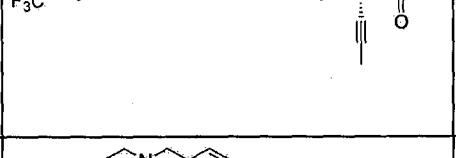
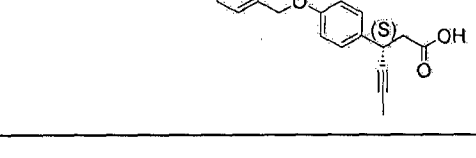
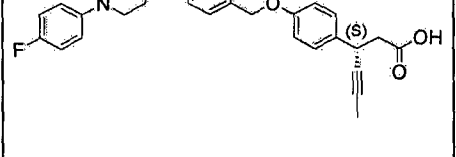
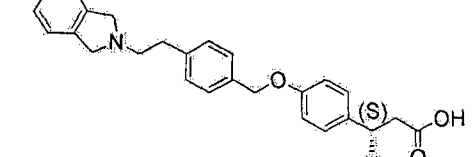
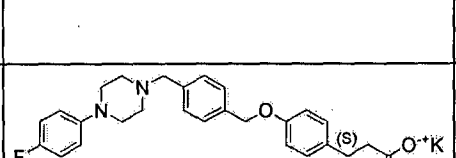
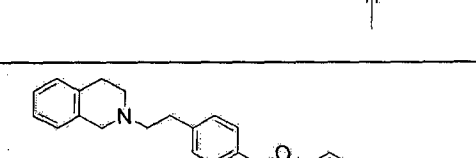
10

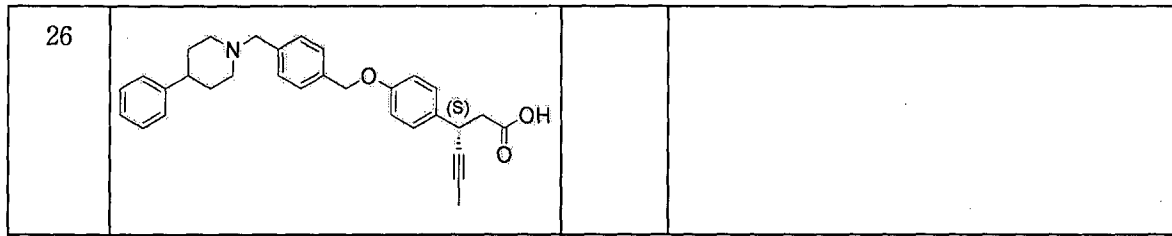
【표 1】

실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
1		27	
2		28	
3		29	
4		30	

5		31	
6		32	
7		33	
8		34	
9		35	
10		36	
11		37	

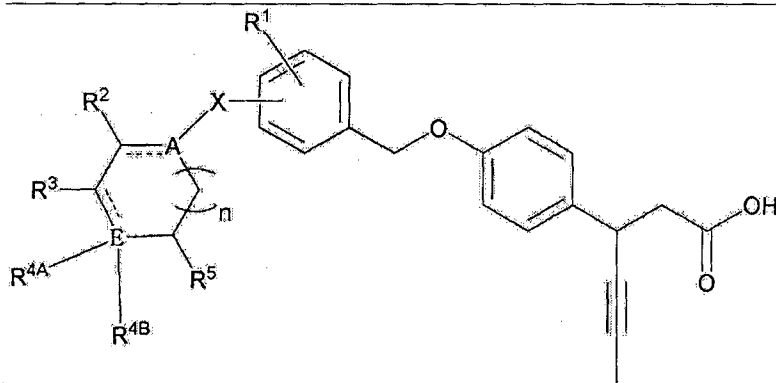
12		38	
13		39	
14		40	
15		41	
16		42	
17		43	
18		44	

19		45	
20		46	
21		47	
22		48	
23		49	
24		50	
25		51	



본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 제1 유효 물질로
 5 서의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물
 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 제2 유효 물질로서의 디펩티
 딜펩티드IV(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제 계열, 설포닐우레아
 (Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 계열, 바이구아
 니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제
 계열 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 포
 10 함하는 조성물의 약제학적 유효량을 객체(subject)에 투여하는 단계를 포함
 하는 대사성 질환 예방 또는 치료 방법을 제공한다:

[화학식 1]



15 상기 화학식 1에 대한 설명은 대사성 질환 예방 또는 치료용 조성물
 에 대한 상세한 설명에서 상술한 바와 동일하다.

상기 제1 유효물질 및 제2 유효물질의 혼합 조성물에 있어서, 특별
 히 혼합 중량비에 따른 부작용 발생이나 효능 감소 등이 발생하지 않으므로,
 혼합 중량비에 특별한 제한은 없고, 환자의 병리상태 및 제2 유효물질의 공
 20 지된 특성 등을 고려하여 제1 유효물질과 적정량 혼합하여 병용투여하는 것
 이 가능하다. 일 구체예에서 상기 혼합 중량비는 0.03:1 내지 100:1 이다.
 다른 구체예에서 상기 혼합 중량비는 0.03:1 내지 30:1 이고, 또 다른 구체

예에서 상기 혼합중량비는 0.03:1 내지 10:1이다.

<실험예 1> 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체에 의한 GPR40 단백질의 활성정도 평가

5 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 GPR40의 활성화 정도를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

GPR40 단백질 활성으로 인한 세포내 칼슘 농도변화를 통하여 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 GPR40 단백질의 활성화 정도를 평가하였다. 먼저, HEK-293 세포에 Fugene HD(promega, E2311)를 이용하여 human GPR40 DNA (Origene, RC218370)로 형질전환하였다. 형질전환된 HEK-293 세포를 96-웰 블랙 클리어 바닥 플레이트(Costar, 3603)에 분주하여 배양하였다. 24시간 후, 세포 배양액을 제거하고 1% 소태아혈청(Fetal Bovine Serum, FBS)이 첨가된 둘베코스 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM, 50ul)로 주입하였다. 칼슘 농도 측정을 위해서 세포에 50 μ L의 Fluo-4 시약(인비트로젠, F10471)을 각 웰에 투여하고, 37 $^{\circ}$ C 배양기에서 2시간 동안 배양하였다. 배양하는 동안 실시예 화합물과 비교예 1, 2의 화합물을 20 mM의 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산 완충용액(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid, HEPES)이 첨가된 1 \times HBSS(Hank's Buffered Salt Solution)에 희석하여 세포에 처리할 시료로 준비하였다. 배양을 시작하고 2시간이 경과되면 몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices)사의 플렉스테이션3(Flexstation3) 기기를 이용하여 준비된 시료들을 자동으로 세포에 주입하고, SoftMax[®]Pro 소프트웨어를 이용하여 120초 동안 세포 내 칼슘 농도 변화를 측정하였다. 이때, 무처리군으로서 다이메틸설폰사이드(DMSO)를 세포에 주입하여 칼슘 농도 변화를 측정하였다. 측정된 칼슘 농도 결과값으로부터 하기 수학식 1을 이용하여 GPR40 단백질 활성 정도를 계산하였으며, 이로부터 시료에 의한 GPR40 활성 EC₅₀값을 도출하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

【수학식 1】

$$GPR40 \text{ 활성화율} = \frac{\text{시료에 의해 증가된 세포내 칼슘농도}}{\text{무처리군의 세포내 칼슘농도}} \times 100$$

【표 2】

실시예	EC ₅₀ (μM)
1	C
2	C
3	C
4	C
5	B
6	B
7	A
8	C
9	A
10	C
11	A
12	A
13	C
14	A
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	B
22	C
23	B
24	B

25	C
26	C
27	A
28	A
29	B
30	C
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	C
37	A
38	A
39	B
40	B
41	C
42	C
43	C
44	C
45	C
46	C
47	B
48	C
49	C
50	C
51	C
비교예 1	B
비교예 2	C

상기 표 2에서,
 A등급은 0.20 μM 미만이고;
 B등급은 0.20 - 0.30 μM 이고;

5 C등급은 0.30 μM 초과이다.

상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 낮은 농도에서 GPR40 단백질을 활성화 시키는 효과가 우수한 것을 알 수 있다. 특히, 실시예 7, 9, 11, 12, 14, 27, 28, 37 및 38은 0.20 μM 이하의 매우 낮은
 10 농도에서 GPR40 단백질을 50% 활성화시켜, 세포 내의 Ca^{2+} 농도를 증가시킬 수 있는 능력이 비교예 1(B, 0.28 μM)보다 매우 우수함을 알 수 있었다.

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 GPR40 단백질 활성률이 우수하며, 특히 종래에 GPR40 단백질을 활
 15 성시켜 인슐린 분비를 촉진시키는 것으로 알려진 항당뇨제(비교예 1)에 비하여 유사하거나 향상된 GPR40 단백질 활성률이 나타나므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학
 20 적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 2> 칼슘 유속(Calcium Flux) 분석

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 GPR40 활성화 정도에 따른 칼슘 유속을 평가하기 위하여 GPCR assay 전문기
 25 관인 밀리포아(millipore)에 의뢰하여 실시하였다.

DMSO(Dimethyl sulfoxide), PBS(Phosphate buffered saline), DW(Distilled Water)등에 용해한 실시예 화합물을 EMD millipore' s GPCR 프로파일러 분석 버퍼(profiler assay buffer)에 3배 농도로 준비하였다.
 30 마찬가지로, 무처리군(vehicle)과 양성대조군(비교예 1 및 3)을 분석의 정확성을 확인하기 위해 사용하였다. 모든 웰은 EMD millipore' s GPCR 프로

파일러 분석 버퍼를 사용하여 준비하였다. EMD millipore' s GPCR 프로파일러 분석 버퍼는 20mM HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)와 2.5mM Probenecid(4-(dipropylsulfamoyl)benzoic acid)를 포함하며, pH 7.4로 조절된 HBSS(Hanks Balanced salt solution)이다.

실시에 화합물은 각각의 농도에서 재생(duplicate)하여 사용하였다. 각각의 GPCR(G protein-coupled receptors)에 대한 양성대조군(비교예 1 및 3)은 무처리군(Vehicle)과 마찬가지로 방법으로 준비하였다. 각각의 GPCR에 대한 양성대조군(비교예 1 및 3)은 최고 활성을 나타낸 농도로 E_{max}에 포함하였다. 증진제 분석(Agonist assay)은 FLIPR^{TETRA} 기계를 이용하여 수행하였으며, 형광성(fluorescence)과 발광 기준치(luminescence baseline)를 측정하고 실시에 화합물, 무처리군 및 양성대조군(비교예 1 및 3)을 분석 플레이트에 첨가하였다. 실시에 화합물의 활성을 측정하기 위하여, GPCR 활성 분석을 180초 동안 수행하였다.

기준치 값을 뺀 형광성 값들은 양성대조군(비교예 1 및 3)의 E_{max}와 무처리군을 비교하여, 활성을 백분율로 계산하여 산출하였다. 또한 데이터는 무처리군과 EC₅₀값을 비교한 저해 백분율과 각각의 플레이트의 질을 평가하기 위해 반복 데이터 값 사이의 활성 백분율을 나타내는 통계적 수치를 산출하였다. 분석 데이터가 적합하지 않으면 추가적인 실험을 수행하였다.

모든 농도 의존적 그래프는 GraphPad Prism을 사용하여 작성하였다. 상기 그래프는 Sigmoidal dose response에 의해 수정되었고 최소값은 0으로 고정하고, 더 좋은 효능값을 예상하기 위하여 최대값은 100으로 고정하였다.

그 결과를 도 1 및 하기 표 3에 나타내었다.

【표 3】

화합물	예상 EC ₅₀ 효능값
실시에 9	측정 가능한 농도(1nM)보다 낮은 농도
비교예 1	14nM
비교예 3	27nM

도 1은 실시예 9 및 비교예 1, 3 화합물의 농도에 따른 GPR40 단백질 활성화 정도를 측정한 그래프이다.

5 도 1에 나타낸 바와 같이, 실시예 화합물이 비교예 1 및 3보다 GPR40의 활성을 50%까지 도달시키는데 필요한 농도가 매우 낮음(측정 가능 농도 1nM보다 낮음)을 알 수 있었다. 구체적으로, 상기 표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 비교예 1(14nM) 및 3(27nM)보다 매우 낮은 농도에서 GPR40을 활성화하는 것으로 나타났다.

10 따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 GPR40 단백질 활성률이 우수하며, 특히 종래에 GPR40 단백질을 활성시켜 인슐린 분비를 촉진시키는 것으로 알려진 항당뇨제(비교예 1 및 3)와 대비하여 GPR40 단백질 활성률이 현저히 뛰어나므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당
15 력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 3> CYP 억제 분석

20 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 약물 간의 상호작용을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

CYP 효소는 약물 대사에 관여하는 효소로서, 이 효소의 저해 효과에 따라 약물의 투여량 및 다른 약물과의 병용투여시 병용투여농도로 인한 독성의 예측이 가능하다. 이에, 본 발명의 실시예 화합물을 사용하여 인체 내에 존재하는 CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 및 CYP2C19에 대한 억제 효과를 측정하였다. 이때, CYP 2D6 억제키트는 인비트로젠(P2862)를 사용하였고, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 억제키트는 BD GENTEST(459100, 459300, 459400, 459500)를 사용하였다. 인비트로젠 키트의 경우, 시험물질은 최종
25 실험농도의 2.5×가 되도록 증류수에 희석하여 준비하였다.

인비트로젠 키트에서 제공하는 P450 BACULOSOMES[®] 시약과 재생장치

(100X)를 Vivid[®] CYP450 반응 완충용액(2×)에 CYP450 종류에 맞는 농도로 희석하여 준비하였다. U-bottom 96-웰 플레이트에 준비된 2.5× 시료 물질 (80 μL)과 희석한 P450 BACULOSOMES[®] 시약 혼합액(100 μL)을 섞어준 후 20분간 전-배양하였다. Vivid[®] CYP450 기질과 NADP+(100×)를 CYP450과 기
 5 질 종류에 맞는 농도로 Vivid[®] CYP450 반응 완충용액(2×)에 희석하여 준비 하였다. 전배양이 끝난 후 기질-NADP(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)의 혼합액(20 μL)을 넣어주고 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응물을 백색 플레이트에 옮겨서 마이크로플레이트 리더에서 형광 파장을 읽었다(CYP 2D6의 여기파장: 400 nm, 흡수파장: 502 nm).

10

BD GENTEST 키트의 경우 시험물질은 최종실험농도의 50×가 되도록 아세트나이트릴에 희석하여 준비하였다. NADPH-조효소 혼합액은 증류수에 키트에서 제공하는 조효소, G6PDH, 조절단백질을 키트에서 제시하는 농도로 희석하여 준비하였다. 50X 시험물질(4 μL)과 NADPH-조효소 혼합액(96 μL)
 15 을 U-bottom 96-웰 플레이트에서 섞어 준 후 37°C 배양기에서 10분간 전배 양하였다. 효소/기질 혼합액은 키트에서 제공하는 완충용액(0.5M 포타슘 포 스페이트(pH7.4)), 각각의 CYP450 효소/기질 혼합액을 CYP450 종류에 따라 서 정해진 농도로 증류수에 희석하여 준비하였다. 전배양이 끝난 플레이트 에 100 μL 효소/기질 혼합액을 넣어주고 15분(CYP 1A2), 30분(CYP 3A4 및
 20 CYP 2C19) 또는 1시간 30분(CYP 2C9) 동안 37°C 배양에서 반응시켰다. 반응 이 끝나면 반응물을 백색 플레이트에 옮겨서 마이크로플레이트 리더에서 형 광파장을 읽었다(CYP 1A2 및 CYP 2C19 여기파장: 410 nm, 흡수파장: 460 nm; CYP 2C9, 및 CYP 3A4 여기파장: 409 nm, 흡수파장: 530 nm). 상기에서 측정된 값은 무처리군 대비 시료물질의 억제율을 백분율로 환산하였으며,
 25 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

【표 4】

실시예 (10 μM)	CYP 억제(%)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
1	0	42.8	18.3	1.9	12.7
3	0	21.1	19.4	6.0	33.1
4	0	41.5	45.4	19.3	35.0
7	4.3	47.1	3.7	13.9	15.5
9	4.3	47.1	3.7	13.9	15.5
21	4.0	75.9	46.5	16.1	27.3
26	0.7	31.5	13.2	2.3	14.1
29	0.7	26.7	9.7	18.2	0
36	16.6	0	10.8	1.8	11.5
38	2.2	34.4	13.2	15.6	18.1
40	9.7	18.4	19.5	17.9	0
비교예 1	0.8	81.2	12.4	4.3	10.0
비교예 2	0	43.9	34.5	63.2	42.0

상기 표 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 CYP 450에 대한 억제 활성이 낮아, 약물 간의 상호작용으로 인한 부작용이 일어날 위험성이 낮음을 알 수 있었다. 보다 구체적으로, 본 발명의 거의 대부분의 실시예 화합물은 CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 및 CYP 3A4 효소에 대하여 약 50% 이하의 효소억제율을 나타냈다. 특히, CYP 2C9 효소에 대하여 종래에 GPR40 단백질을 활성화시킴으로써 인슐린 분비를 촉진시키는 항당뇨제로 사용되고 있는 비교예 1의 화합물(81.2%)과 비교하여, 실시예 화합물은 상대적으로 매우 낮은 효소억제활성을 나타냈다. 또한, CYP 2D6 효소에 대하여 비교예 2의 화합물(63.2%)과 비교하여, 실시예 화합물은 상대적으로 매우 낮은 효소억제활성을 나타냈다.

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 CYP 효소 억제 활성이 현저히 낮으므로, 이를 유효성분으로 함유

하는 약학적 조성물은 타 약물과 병용투여가 가능하여 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환을 포함하는 합병증의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

5

<실험예 4> 경구 당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test; OGTT) 1

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노의 산 유도체의 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

10

8~10 주령의 수컷 스프래그-다우리종 랫트(Sprague Dawley rat)를 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 경구당 부하 검사(OGTT 시험)를 실시하였다. 16 내지 18시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고 실시예 2, 3, 4, 6, 9, 12, 14, 16, 25, 29, 36, 37, 41, 43 및 44에서 제조된 화합물을 각각 10 mg/kg 용량으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군(Vehicle)으로 5% 폴리에틸렌글리콜/5% 트윈80/0.25% 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 솔루션(PEG 400/Tween 80/0.25% CMC, 5%/5%/90%, v/v/v)을 동량으로 경구투여하였다. 시료를 투여하고 30분이 경과하면 글루코오스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 그 후, 혈당은 아큐-체크 액티브 스트립(Accu-chek active strip, Roche diagnostic Co.)을 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코오스 투여 기준 -30분, 0분, 20분, 40분, 60분 및 120분이 경과한 후에 미정맥을 천자하여 측정하였고 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

25

【표 5】

실시예	% AUC
2	17.2
3	12.5
4	16.2
6	15.2
9	24.7
12	31.0
14	27.7
16	21.1
25	24.6
29	27.1
36	22.6
37	28.5
41	23.7
43	21.2
44	22.8
비교예 1	16.2

5 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 무처리 군 대비 평균 21.9%의 혈당강하 효과를 가지며 생체 내 유효 효과가 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 종래에 GPR40 단백질 활성화제로 알려져 있는 비교예 1의 경우 16.2%의 혈당강하 효과가 있는 것으로 확인되지만, 본 발명의 실시예 화합물은 이보다 우수한 혈당강하 효과가 있는 것으로 나타났다. 특히, 실시예 9, 12, 14, 29 및 37의 경우 각각 24.7%, 31.0%, 27.7%, 27.1% 및 28.5%의 혈당강하 효능을 보임으로써 비교예 1 대비 우수한 효능을 보이는 것으로 나타났다.

10

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 GPR40 단백질을 활성화시키는 효과가 뛰어나 이로 인한 인슐린 분비 촉진 효과가 우수하여 혈당강하 효과가 상당히 뛰어나므로 이를 유효성분으

로 함유하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

5

<실험예 5> 경구 당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test; OGTT) 2

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

10

22~23 주령의 비만형이 아닌 II형 당뇨병 모델인 수컷 Goto-Kakizaki(GK) 랫트를 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 경구당 부하 검사(OGTT 시험)을 실시하였다. 16 내지 18 시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고, 실시예 5, 9, 14, 28, 37 및 47에서 제조된 화합물을 각각 0.3-10 mg/kg 용량으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군(Vehicle)으로 5% 폴리에틸렌 글리콜/5% 트윈80/0.25% 카복시메틸 셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 솔루션(PEG 400/Tween 80/0.25% CMC, 5%/5%/90%, v/v/v)을 동량으로 경구투여하였다. 메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 솔루션(PEG 400/Tween 80/0.25% CMC, 5%/5%/90%, v/v/v)을 동량으로 경구투여하였다. 시료를 투여하고 60분이 경과하면 글루코오스(4 g/kg)를 5ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 그 후, 혈당은 아큐-чек 액티브 스트립(Accu-chek active strip, Roche diagnostic Co.)을 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 기준 - 60, 0, 20, 40, 60 및 120분이 경과한 후에 미정맥을 천자하여 측정하였고 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

25

【표 6】

실시예	투여량(mg/kg)	AUC
실시예 5	0.3	C
	1	C
	3	C
	10	B
실시예 9	0.3	C
	1	C
	3	A
	10	A
실시예 14	0.3	C
	1	C
	3	B
	10	B
실시예 28	0.3	C
	1	C
	3	C
	10	B
실시예 37	0.3	C
	1	B
	3	B
	10	A
실시예 47	0.3	C
	1	C
	3	B
	10	B
비교예 1	10	B

상기 표 6에서,

A등급은 35.0 % 초과이고;

5 B등급은 25.0 - 35.0 % 이고;

C등급은 25.0 % 미만이다.

상기 표 6에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 비교예 1과 동일한 투여량(10 mg/kg)에서 무처리군 대비 평균 30.0% 이상의 혈당강 10 하 효과를 보였다. 보다 구체적으로, 비교예 1의 경우 10 mg/kg 투여량에서 25.3%(B)의 혈당강하 효능을 보이지만, 실시예 5, 9, 14, 28, 37 및 47의

경우 3 mg/kg 투여군에서 비교예 1과 비슷한 혈당강하 효능을 보였다. 특히, 동일한 용량인 10 mg/kg 투여군에서 실시예 9 및 37은 각각 35.0% 이상의 혈당강하를 나타냄으로써, 비교예 1과 비교하여 매우 우수한 효능을 보이는 것으로 나타났다.

5

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 GPR40 단백질을 활성화시키는 효과가 뛰어나 이로 인한 인슐린 분비 촉진 효과가 우수하여 혈당강하 효과가 상당히 뛰어나므로 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

10

<실험예 6> 경구 당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test; OGTT) 3

15

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

20

25

30

29~30 주령의 비만형인 II형 당뇨병 모델인 수컷 OLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) 랫트를 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 경구당 부하 검사(OGTT 시험)를 실시하였다. 16-18 시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고 실시예 5, 9, 14, 28, 37 및 47에서 제조된 화합물을 각각 1-10 mg/kg 용량으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군(Vehicle)으로 5% 폴리에틸렌 글리콜/5% 트윈80/0.25% 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 솔루션(PEG 400/Tween 80/0.25% CMC, 5%/5%/90%, v/v/v)을 동량으로 경구투여하였다. 시료를 투여하고 60분이 경과하면 글루코오스(4 g/kg)를 5ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 그 후, 혈당은 아큐-чек 액티브 스트립(Accu-chek active strip, Roche diagnostic Co.)을 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 기준 - 60, 0, 20, 40, 60 및 120분이 경과한 후에 미정맥을 천자하여 측정하였고 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

【표 7】

실시예	투여량(mg/kg)	% AUC
실시예 5	1	B
	3	B
	10	A
실시예 9	1	B
	3	A
	10	A
실시예 14	1	C
	3	B
	10	B
실시예 28	1	B
	3	B
	10	B
실시예 37	1	A
	3	A
	10	A
실시예 47	1	C
	3	C
	10	B
비교예 1	10	B

상기 표 7에서,

- 5 A등급은 35.0 % 초과이고;
- B등급은 25.0 - 35.0 %이고;
- C등급은 25.0 미만이다.

상기 표 7에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 실시예 화합물은 비교예 1
 10 과 동일한 투여량(10 mg/kg)에서 무처리군 대비 평균 35.0% 이상의 혈당강하
 효과를 보였다. 보다 구체적으로, 비교예 1의 경우 10 mg/kg에서 31.6%(B)의
 혈당강하 효능을 보이지만, 실시예 9 및 37의 경우 1 mg/kg 투여군에서 비교
 예 1보다 우수한 혈당강하 효능을 보였다. 특히, 같은 용량인 10 mg/kg 투여
 15 군에서 실시예 9 및 37은 각각 35.0% 이상의 혈당강하를 나타냄으로써, 비교
 예 1과 비교하여 매우 우수한 효능을 보이는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 GPR40 단백질을 활성화시키는 효과가 뛰어나 이로 인한 인슐린 분비 촉진 효과가 우수하여 혈당강하 효과가 상당히 뛰어나므로 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 7> 경구 투여 후 혈중 GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 농도 증가 측정

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체의 경구 투여 후 혈중 GLP-1 농도 증가율을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

10~12 주령의 수컷 SD 랫트(Sprague Dawley rat)를 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 실험을 수행하였다. 16-18시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고 실시예 9에서 제조된 화합물을 각각 10-100 mg/kg 용량(투여 용매 부피 : 5 ml/kg)으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군(Vehicle)으로 5% 폴리에틸렌 글리콜/5% 트윈80/0.25% 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 솔루션(PEG 400/Tween 80/0.25% CMC, 5%/5%/90%, v/v/v)을 동량으로 경구투여하였다. 20분 후, 심장 주사를 통한 직접 채혈을 통해 전혈을 약 0.5 ml 채혈하고, 채혈한 혈액은 즉시 DPP-4(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제와 EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)가 처리된 샘플 튜브에 담아 얼음에 담긴 용기에 담아 냉장처리 하였다. 채혈된 혈액은 3600 rpm에서 10분간 원심분리 하여 혈장을 분리하고, 분리된 혈장은 GLP-1 측정용 ELISA 키트(Millipore, USA)를 통해 혈장 내 GLP-1의 농도를 측정하였다. 그 결과로도 2에 나타내었다.

도 2는 SD 랫트(Sprague Dawley rat)에 실시예 9 화합물 및 비교예 1 화합물을 경구투여시, 혈중 GLP-1 농도를 나타낸 그래프이다.

도 2에 나타난 바와 같이, 비교예 1 화합물은 글루코스 처치군 (Veh.)과 비교시, 투여 후 혈중 인슐린 분비를 촉진시키는 GLP-1 호르몬의 농도상승효과가 없는 것으로 나타나지만, 실시예 9 화합물은 SD 랫트에 투여된 농도에서 혈중 GLP-1의 농도를 증가시키는 것으로 확인됐다.

5

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 비교예 1과 비교하여 GLP-1 호르몬의 분비를 촉진하는 효능이 뛰어나고, 특히 당뇨 병태 동물 모델에서의 효능이 매우 우수한 것으로 나타났다. 또한, GLP-1의 분비를 촉진시킴으로써 베타세포의 기능저하와 체중 증가를 예방할 수 있는 가능성을 기대할 수 있으며 치료 가능한 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 부적합한 내당력, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증 또는 X 증후군 등의 대사성 질환의 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

10

15

한편, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

20

<실험예 8> 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제와의 병용투여에 의한 경구당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

25

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제를 병용투여 하였을 경우 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

8-1. 마우스(mouse)모델 실험

30

29 내지 30 주령의 수컷 식이성 비만 모델(Diet-Induced Obesity; DIO) 마우스를 16-18시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고 실시예 9에서 제조된 화합물을 각각 30-100 mg/kg 용량(투여 용매 부피 : 5 ml/kg)으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군으로 0.5 %, 카복시메틸셀룰로

스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC)를 동량으로 경구투여하였다. 또한, 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 억제제로 잘 알려져 있는 약물인 시타글립틴(Sitagliptin)을 단독으로 10 mg/kg을 투여하였다. 나아가, 시타글립틴(Sitagliptin) 10 mg/kg 및 실시예 9에서 제조된 화합물 30-100 mg/kg를 병용투여하였다. 상기 0.5 %, 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC) 및 시험물질들은 5 ml/kg으로 경구투여하였다.

60분 후, 글루코스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 혈당은 아쿠-체크 활성 스트립(Accu-chek active stript, Roche diagnostic Co.)을 사용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 기준 -60, 0, 20, 40, 60 및 120분에 미정맥을 천자하여 측정하였고 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 도 3 및 하기 표 8에 나타내었다.

【표 8】

화합물	혈당 AUC 강하율(%)
시타글립틴 (10 mg/kg)	17.7
실시예 9 (30 mg/kg)	10.1
실시예 9 (100 mg/kg)	15.4
시타글립틴 (10 mg/kg) + 실시예 9 (30 mg/kg)	20.2
시타글립틴 (10 mg/kg) + 실시예 9 (100 mg/kg)	26.2

도 3 및 상기 표 8에 나타낸 바와 같이, 시타글립틴(10 mg/kg)을 단독으로 사용한 경우에 비하여 실시예 9에서 제조된 화합물(30 mg/kg, 또는 100 mg/kg)을 병용으로 투여한 경우 더욱 우수한 혈당 강하 효과를 갖는 것으로 나타났다.

8-2. SD(Sprague Dawley) 랫트(rat) 모델 실험

8-10 주령의 수컷 SD(Sprague Dawley) 랫트를 이용하여 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 OGTT 시험을 실시하였다. 16-18시간 절식 후에 군당 6마리씩 무작위로 군 분리한 후, 비히클(Vehicle)(0.5 %, 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC))이

나 실시예 9의 화합물은 3 mg/kg, 리나글립틴(Linagliptin)은 1, 3, 10 mg/kg 용량으로 투여하였고, 병용투여 군은 실시예 9의 화합물 3 mg/kg 용량에 리나글립틴(Linagliptin) 1, 3, 10 mg/kg 용량을 각각 병용투여 하였다. 비히클과 실시예 9의 화합물은 10 ml/kg으로 경구 투여하였다. 비히클
 5 이나 실시예 9의 화합물 투여 30분 후 글루코오스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 혈당은 Accu-chek active strip(Roche diagnostic Co.)을 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코오스 투여 기준 -30, 0, 20, 40, 60 및 120 분에 미정맥을 천자하여 측정하였고, 혈당 AUC의 강하율 (Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 나타내었다. AUC 강하율은 하기 표
 10 9 및 도 7에 나타내었다.

실험성적은 평균치와 표준오차(Mean±SE)로 나타내었으며, 대조군과 실험군의 차이의 유의성 검정은 ‘GraphPad Prism 4’ 소프트웨어(Graphpad co., La Jolla, CA, USA)의 one-way ANOVA (a Dunnett method)를 통해 하였으며, p<0.05 일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정
 15 하였다.

다양한 용량의 리나글립틴과 실시예 9 화합물을 병용투여하는 경우, 실험 환경상 관찰될 수 있는 역치에 가까운 값으로 AUC 강하율이 증가하는 것을 관찰하였고, 각 시험군에서 비히클 대비 약 5.8-24.4 %의 AUC(area under curve) 강하 효과를 보였다. 이는 실시예 9의 화합물을 디펩티딜펩티드IV 계열 약물과 병용 투여 하는 경우, 디펩티딜펩티드IV 계열 약물의 사
 20 용량을 줄이면서도 효능을 극대화 시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

【표 9】

화합물	혈당 AUC 강하율(%)
실시예 9 (3 mg/kg)	14.8
리나글립틴 (1 mg/kg)	5.8
리나글립틴 (3 mg/kg)	7.9
리나글립틴 (10 mg/kg)	11.8
실시예 9 (3 mg/kg) + 리나글립틴 (1 mg/kg)	24.1
실시예 9 (3 mg/kg) + 리나글립틴 (3 mg/kg)	24.3
실시예 9 (3 mg/kg) + 리나글립틴 (10 mg/kg)	24.4

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 디펩티딜펩티드 IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPPIV) 계열의 약물들과 병용투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 우수한 혈당강하 효과를 나타내므로, 본 발명의 유도체 및 다른 유효성분을 포함하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 9> 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열 약물과의 병용투여에 의한 경구당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열 약물을 병용투여 하였을 경우 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

29 내지 30 주령의 수컷 식이성 비만 모델(Diet-Induced Obesity, DIO) 마우스를 16-18시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고 실시예 9에서 제조된 화합물을 각각 10-100 mg/kg 용량(투여 용매 부피 : 10 ml/kg)으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군으로 0.5%, 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC)를 동량으로 경구투여하였다. 또한, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열 약물로 잘 알려져 있는 글리메피리드(Glimepiride)를 단독으로 10 mg/kg을 투여하였다. 나아가, 글리메피리드(Glimepiride) 10 mg/kg 및 실시예 9에서 제조된 화합물 10-100 mg/kg를 병용투여하였다. 상기 염수(saline) 및 시험물질들은 5 ml/kg으로 경구투여하였다.

60분 후, 글루코스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 혈당은 아쿠-체크 활성 스트립(Accu-chek active stript, Roche diagnostic Co.)을 사용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 기준 -60, 0, 20, 40, 60 및 120분에 미정맥을 천자하여 측정하였고 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 도 4 및 하기 표 10에 나타내었다.

【표 10】

화합물	혈당 AUC 강하율(%)
글리메피리드 (10 mg/kg)	44.6
실시예 9 (10 mg/kg)	9.1
실시예 9 (30 mg/kg)	11.4
실시예 9 (100 mg/kg)	12.7
글리메피리드 (10 mg/kg) + 실시예 9 (10 mg/kg)	49.6
글리메피리드 (10 mg/kg) + 실시예 9 (30 mg/kg)	51.6
글리메피리드 (10 mg/kg) + 실시예 9 (100 mg/kg)	53.9

도 4 및 상기 표 10에 나타난 바와 같이, 글리메피리드(10 mg/kg)를 단독으로 사용한 경우에 비하여 실시예 9에서 제조된 화합물(30 mg/kg, 또는 100 mg/kg)을 병용으로 투여한 경우 더욱 우수한 혈당 강하 효과를 갖는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체는 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열의 약물들과 병용투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 우수한 혈당강하 효과를 나타내므로, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 10> 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열 약물과의 병용 투여에 의한 경구당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열 약물을 병용투여 하였을 경우 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

29 내지 30 주령의 수컷 식이성 비만 모델(Diet-Induced Obesity, DIO) 마우스를 16-18시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 균 분리하고

실시예 9에서 제조된 화합물을 각각 10-30 mg/kg 용량(투여 용매 부피 : 10 ml/kg)으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군으로 0.5 %, 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC)를 동량으로 경구투여하였다. 또한, 치아
 5 줄리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열 약물로 잘 알려져 있는 로시글리타존(Rosiglitazone)과 피오글리타존(Pioglitazone)을 단독으로 10 mg/kg 을 투여하였다. 나아가, 로시글리타존(Rosiglitazone)과 피오글리타존 (Pioglitazone)을 각각 10 mg/kg 및 실시예 9에서 제조된 화합물 10-30 mg/kg를 병용투여하였다. 상기 염수(saline) 및 시험물질들은 5 ml/kg으로 경구투여하였다.

10

60분 후, 글루코스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 혈당은 아쿠-체크 활성 스트립(Accu-chek active stript, Roche diagnostic Co.)을 사용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 기준 -60, 0, 20, 40, 60 및 120분에 미정맥을 천자하여 측정하였고, 혈당 AUC의 강하율
 15 (Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 도 5 및 하기 표 11에 나타내었다.

【표 11】

화합물	혈당 AUC 강하율(%)
로시글리타존 (5 mg/kg)	17.1
피오글리타존 (10 mg/kg)	27.9
실시예 9 (10 mg/kg)	24.9
실시예 9 (30 mg/kg)	20.2
로시글리타존 (5 mg/kg) + 실시예 9 (10 mg/kg)	23.5
로시글리타존 (5 mg/kg) + 실시예 9 (30 mg/kg)	23.3
피오글리타존 (10 mg/kg) + 실시예 9 (10 mg/kg)	29.2
피오글리타존 (10 mg/kg) + 실시예 9 (30 mg/kg)	27.2

도 5 및 상기 표 11에 나타낸 바와 같이, 로시글리타존(5 mg/kg)을 단독으로 사용한 경우에 비하여 실시예 9에서 제조된 화합물(10 mg/kg, 또는 30 mg/kg)을 병용으로 투여한 경우 더욱 우수한 혈당 강하 효과를 갖는 것으로 나타났다. 또한 피오글리타존(10 mg/kg)을 단독으로 사용한 경우에
 20 비하여 실시예 9에서 제조된 화합물(10 mg/kg)을 병용으로 투여한 경우 역

시 더욱 우수한 혈당 강하 효과를 갖는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노의 산 유도체는 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones, TZD) 계열의 약물들과 병용 투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 우수한 혈당강하 효과를 나타내므로, 본 발명의 유도체 및 다른 유효성분을 포함하는 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

10 <실험예 11> 바이구아니드(Biguanide) 계열 약물과의 병용투여에 의한 경구당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노의 산 유도체와 바이구아니드(Biguanide) 계열 약물을 병용투여 하였을 경우 생체 내 혈당 강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

15

11-1. II형 당뇨병 랫트(rat) 모델 실험

8 주령의 수컷 Zucker 당뇨병성 지방 과다 모델(Zucker Diabetic Fatty, ZDF) 랫트를 16-18시간 절식 후에 각 군당 5마리씩 무작위로 군 분리하고 실시예 9에서 제조된 화합물을 각각 1-10 mg/kg 용량(투여 용매 부피 : 5 ml/kg)으로 경구투여하였다. 이때, 무처리군으로 비히클(Vehicle)(0.5 %, 카복시메틸셀룰로스 (CarboxyMethyl Cellulose, CMC))를 동량으로 경구투여하였다. 또한, 바이구아니드(Biguanide) 계열 약물로 잘 알려져 있는 메트포민(Metformin)을 단독으로 50 mg/kg을 투여하였다. 나아가, 메트포민(Metformin)을 50 mg/kg 및 실시예 9에서 제조된 화합물 1-10 mg/kg를 병용투여하였다.

60분 후, 글루코스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구투여하였다. 혈당은 아쿠-체크 활성 스트립(Accu-chek active stript, Roche diagnostic Co.)을 사용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코스 투여 기준 -60, 0, 20, 40, 60 및 120분에 미정맥을 천자하여 측정하였고 혈당 AUC의 강하율 (Reduction ratio of AUC(%))로 결과를 도 6 및 하기 표 12에 나타내었다.

30

【표 12】

화합물	혈당AUC 강하율(%)
메트포민 (50 mg/kg)	21.7
실시예 9 (1 mg/kg)	34.2
실시예 9 (3 mg/kg)	40.9
실시예 9 (10 mg/kg)	37.8
메트포민 (50 mg/kg) + 실시예 9 (1 mg/kg)	43.0
메트포민 (50 mg/kg) + 실시예 9 (3 mg/kg)	48.8
메트포민 (50 mg/kg) + 실시예 9 (10 mg/kg)	48.3

도 6 및 상기 표 12에 나타낸 바와 같이, 메트포민(50 mg/kg)을 단독으로 사용한 경우에 비하여 실시예 9에서 제조된 화합물(1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg)을 병용으로 투여한 경우 더욱 우수한 혈당 강하 효과를 갖는 것으로 나타났다.

11-2. SD 랫트(rat) 모델 실험

8-10 주령의 수컷 SD(Sprague Dawley) 랫트를 이용하여 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 OGTT 시험을 실시하였다. 16-18시간 절식 후에 군당 6마리씩 무작위로 군 분리한 후, 비히클(Vehicle)(0.5 %, 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC))이나 실시예 9의 화합물은 3 mg/kg, 메트포민(Metformin)은 10, 50, 100 mg/kg 용량으로 투여하였고, 병용투여 군은 실시예 9의 화합물 3 mg/kg 용량에 메트포민(Metformin) 10, 50, 100 mg/kg 용량을 각각 병용투여 하였다. 비히클과 실시예 9의 화합물은 10 ml/kg으로 경구 투여하였다. 비히클이나 실시예 9의 화합물 투여 30분 후 글루코오스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 혈당은 Accu-chek active strip(Roche diagnostic Co.)을 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코오스 투여 기준 -30, 0, 20, 40, 60 및 120 분에 미정맥을 천자하여 측정하였고, 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%)) 측정 결과를 도 8 및 하기 표 13에 나타내었다.

실험성적은 평균치와 표준오차(Mean±SE)로 나타내었으며, 대조군과 실험군의 차이의 유의성 검정은 ‘GraphPad Prism 4’ 소프트웨어(Graphpad co., La Jolla, CA, USA)의 one-way ANOVA (a Dunnett method)를 통해 하였으며, p<0.05 일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정

5

다양한 용량의 메트포민과 실시예 9 화합물을 병용투여하는 경우, 실험 환경상 관찰될 수 있는 역치에 가까운 값으로 AUC 강하율이 증가하는 것을 관찰하였고, 각 시험군에서 비히클 대비 약 3.9-20.2%의 AUC(area under curve) 강하 효과를 보였다. 이는 실시예 9의 화합물을 바이구아니드

10

(Biguanide) 계열 약물과 병용 투여 하는 경우, 바이구아니드 계열 약물의 사용량을 줄이면서도 효능을 극대화 시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

【표 13】

화합물	혈당AUC 강하율(%)
실시예 9 (3 mg/kg)	14.5
메트포민 (10 mg/kg)	3.9
메트포민 (50 mg/kg)	7.3
메트포민 (100 mg/kg)	10.0
실시예 9 (3 mg/kg) + 메트포민 (10 mg/kg)	20.2
실시예 9 (3 mg/kg) + 메트포민 (50 mg/kg)	16.5
실시예 9 (3 mg/kg) + 메트포민 (100 mg/kg)	18.7

15

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노의 산 유도체는 바이구아니드(Biguanide) 계열의 약물들과 병용투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 우수한 혈당강하 효과를 나타내므로, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

20

<실험예 12> SGLT2(sodium/glucose cotransportor 2) 억제제 계열 약물과의 병용투여에 의한 경구당 부하 검사(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)

본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 산 유도체와 SGLT2(sodium/glucose cotransportor 2) 억제제 계열 약물을 병용투여 하였을 경우 생체 내 혈당강하 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

8-10 주령의 수컷 SD(Sprague Dawley) 랫트를 이용하여 최소 7일간의 순화기간을 둔 후에 건강한 개체만을 이용하여 OGTT 시험을 실시하였다. 16-18시간 절식 후에 군당 6마리씩 무작위로 군 분리한 후, 비히클(Vehicle)(0.5 %, 카복시메틸셀룰로스(CarboxyMethyl Cellulose, CMC))이나 실시예 9의 화합물은 3 mg/kg, 엠파글리플로진(Empagliflozin)은 1, 3, 10 mg/kg 용량으로 투여하였고, 병용투여 군은 실시예 9의 화합물 3 mg/kg 용량에 엠파글리플로진(Empagliflozin) 1, 3, 10 mg/kg 용량을 각각 병용투여 하였다. 비히클과 실시예 9의 화합물은 10 ml/kg으로 경구 투여하였다. 비히클이나 실시예 9의 화합물 투여 30분 후 글루코오스(4 g/kg)를 5 ml/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 혈당은 Accu-chek active strip(Roche diagnostic Co.)을 이용하여 측정하였으며, 측정시간은 글루코오스 투여 기준 -30, 0, 20, 40, 60 및 120 분에 미정맥을 천자하여 측정하였고, 혈당 AUC의 강하율(Reduction ratio of AUC(%)) 측정 결과를 표 14 및 도 9에 나타내었다.

실험성적은 평균치와 표준오차(Mean±SE)로 나타내었으며, 대조군과 실험군의 차이의 유의성 검정은 'GraphPad Prism 4' 소프트웨어(Graphpad co., La Jolla, CA, USA)의 one-way ANOVA (a Dunnett method)를 통해 하였으며, $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

다양한 용량의 엠파글리플로진과 실시예 9 화합물을 병용투여하는 경우, 실험 환경상 관찰될 수 있는 역치에 가까운 값으로 AUC 강하율이 증가하는 것을 관찰하였고, 각 시험군에서 비히클 대비 약 6.5-36.6 %의 AUC(area under curve) 강하 효과를 보였다. 이는 실시예 9의 화합물을 SGLT2 억제제 계열 약물과 병용 투여 하는 경우, SGLT2 억제제 계열 약물의

사용량을 줄이면서도 효능을 극대화 시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

【표 14】

화합물	혈당AUC 강하율(%)
실시예 9 (3 mg/kg)	14.8
엠폴글리플로진(1 mg/kg)	6.5
엠폴글리플로진(3 mg/kg)	9.2
엠폴글리플로진(10 mg/kg)	29.5
실시예 9 (3 mg/kg) + 엠폴글리플로진 (1 mg/kg)	29.3
실시예 9 (3 mg/kg) + 엠폴글리플로진 (3 mg/kg)	30.2
실시예 9 (3 mg/kg) + 엠폴글리플로진 (10 mg/kg)	36.6

따라서, 본 발명의 신규한 3-(4-(벤질옥시)페닐)헥스-4-이노의 산
 5 유도체는 SGLT2(sodium/glucose cotransportor 2) 억제제 계열의 약물들과
 병용투여시, 상기 약물들을 단독으로 투여하였을 경우보다 우수한 혈당강하
 효과를 나타내므로, 본 발명의 약학적 조성물은 비만, I형 당뇨병, II형
 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증,
 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, X 증후군 등의 대사성 질환의 예방 또는
 10 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

<실험예 13> GLP-1 분비 분석 실험

NCI-H716 세포를 매트릭젤(BD) 코팅한 12 웰 플레이트에 1X10⁶ 세포/
 웰(cells/well)로 접종한 후 48시간 인큐베이터(37℃)에 배양하였다. 상층
 15 액 제거 후 DMEM 저농도 글루코스(low glucose) (5.5 mM; 2% FBS, 2 mM L-
 글루타민, 100 IU/ml 페니실린 및 100ug/ml 스트렙토마이신 함유) 배지로
 세척한 후 같은 배지로 4시간 비 영양공급(starvation) 하였다. 상층액 제
 거 후 시타글립틴(0.1, 1, 또는 10 μM) 희석 한 DMEM 고농도 글루코스
 (high glucose)(25 mM) 배지로 교체한 후 30분 전처리 하였다. 30분 후 실
 20 시예 9 화합물을 각각의 농도(1, 10, 또는 30 μM)로 처리 후 37℃에서 2시
 간 배양하였다. 대조구로는 0.1% DMSO를 이용하였다. 실험이 끝난 세포의
 상층액을 이용하여 GLP-1(Glucagon-Like Peptide-1) 키트(Millipore)로

NCI-H716 세포에서 분비된 GLP-1 양을 측정하였다(표 15 및 도 10 참조).

【표 15】

화합물	각 실험군 GLP-1 분비의 대조구와의 상대적 비율(%)
대조구	100.0 ± 2.3
시타글립틴 (0.1 μM)	127.5 ± 7.3
시타글립틴 (0.1 μM) + 실시에 9 (10 μM)	155.7 ± 3.4
시타글립틴 (0.1 μM) + 실시에 9 (30 μM)	219.6 ± 3.7***
시타글립틴 (1 μM)	128.1 ± 0.6
시타글립틴 (1 μM) + 실시에 9 (10 μM)	185.7 ± 2.0###
시타글립틴 (1 μM) + 실시에 9 (30 μM)	241.4 ± 2.0###
시타글립틴 (10 μM)	184.9 ± 0.2
시타글립틴 (10 μM) + 실시에 9 (10 μM)	216.9 ± 6.7
시타글립틴 (10 μM) + 실시에 9 (30 μM)	221.9 ± 6.0 [§]

그 결과 시타글립틴 단독 처리군보다 시타글립틴 및 실시에 9 화합물의 병용 처리군에서 GLP-1 분비가 유의하게 증가함을 관찰하였다.

5

<실험예 14> 인슐린 분비 실험

랫트 유래의 인슐린종(Insulinoma) 세포주인 INS-1 세포는 24 웰 플레이트에 5X10⁵ 세포/웰(cells/well)로 48시간 배양하여 준비하였다. 3 mM 글루코스-KRB 버퍼 (118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.16 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 2.5 mM CaCl₂, 25.5 mM NaHCO₃, 0.2% BSA, pH 7.4)로 세포 세척 후 2시간 동안 같은 버퍼로 세포를 배양하여 세포 내 글루코스 농도가 저 농도 상태가 될 수 있도록 준비하였다. 25 mM 글루코스-KRB 버퍼에 시험화합물(표 16 참조)이 최종 농도 0.1-10 M가 되도록 희석한 뒤 3 mM 글루코스 조건에서 배양이 끝난 세포에 1시간 동안 처리하여 인슐린 분비를 유도하였다. 실험이 끝난 세포의 상층액을 이용하여 인슐린 ELISA 키트 (Morinaga)로 분비된 인슐린 양을 측정하였다(표 16 및 도 11 참조).

15

【표 16】

화합물	인슐린 (ng/ml)	SEM
비히클	58	2.29
글리벤클라마이드 (0.1 μM)	73	2.48
글리벤클라마이드 (1 μM)	72	1.51
실시예9 (0.01 μM)	99	6.41
실시예9 (0.01 μM) + 글리벤클라마이드 (0.1 μM)	133	10.98
실시예9 (0.01 μM) + 글리벤클라마이드 (1 μM)	128	9.14

그 결과 글리벤클라마이드 및 실시예 9 화합물의 병용투여군에서 실시예 9 화합물 단독투여군보다 인슐린 분비가 증가함을 확인하였다.

5 <제제예 1> 약학적 제제의 제조

1-1. 산제의 제조

화학식 1의 화합물	500 mg
유당	100 mg
탈크	10 mg

10

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

1-2. 정제의 제조

화학식 1의 화합물	500 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

15

20 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

1-3. 캡슐제의 제조

	화학식 1의 화합물	500 mg
	옥수수전분	100 mg
	유당	100 mg
5	스테아린산 마그네슘	2 mg

통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

10 1-4. 주사제의 제조

	화학식 1의 화합물	500 mg
	주사용 멸균 증류수	적량
	pH 조절제	적량

15 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

1-5. 액제의 제조

	화학식 1의 화합물	100 mg
20	이성화당	10 g
	만니톨	5 g
	정제수	적량

25 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색 병에 충전하여 멸균시켜 액체를 제조한다.

30 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하

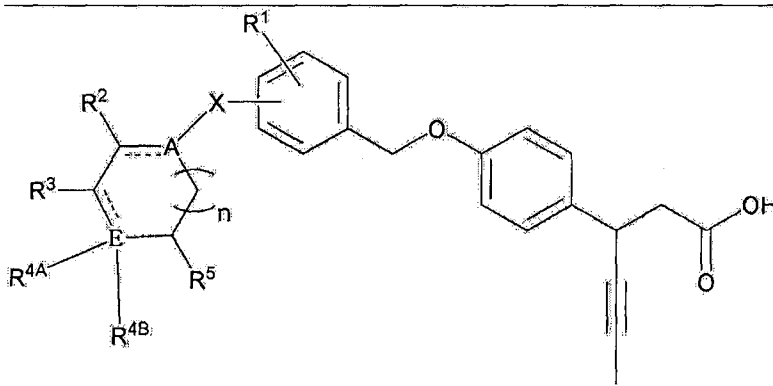
다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

(a) 제1 유효 물질로서의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 제2 유효 물질로서의 디펩티딜펩티드IV(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제 계열, 설포닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 포함하는 대사성 질환 예방 또는 치료용 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

≡는 단일결합, 또는 이중결합이고;

A 및 E는 각각 독립적으로 C, N, 또는 O이며;

n은 0-5이고;

X는 단일결합, 또는 C₁₋₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이며;

R¹은 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₁₀의 사이클로알케닐이고;

R², R³, 및 R⁵는 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이며;

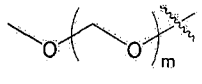
여기서, 상기 R² 및 R³는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₁₀의 사이클로알킬, C₆₋₁₀의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로 사이클로알킬, 또는 N, O

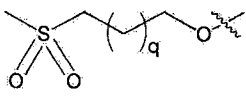
및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는

5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{4A} 는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 C_{5-10} 의 헤테로아릴이며,

5 여기서, 상기 치환된 C_{6-10} 아릴, 및 치환된 C_{5-10} 의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5} 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5}

5 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰닐, ,

및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기

10 가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-10의 정수이며,

또한, 상기 비치환 또는 치환된 C_{5-10} 의 헤테로아릴에는 페닐이 융합(fused)될 수 있고;

15 여기서, 상기 R^3 및 R^{4A} 는 이들이 연결된 원자들과 함께 C_{5-10} 의 사이클로알킬, C_{6-10} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있으며,

20 또한, 상기 C_{5-10} 의 사이클로알킬, C_{6-10} 의 아릴, 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 및 5-10원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C_{1-5} 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B} 는 부재이거나, 또는 R^{4B} 는 R^{4B} 가 연결된 원자 및 R^{4A} 와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 C_{5-10} 헤테로고리를 형성할 수 있다).

25

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

--- 는 단일결합, 또는 이중결합이고;

A 및 E는 독립적으로 C, N, 또는 O이고;

n는 0-3이고;

X는 단일결합, 또는 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

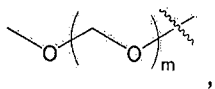
R¹은 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₈의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₈의 사이클로알케닐이고;

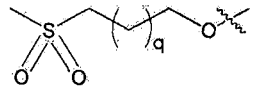
5 R², R³, 및 R⁵는 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

여기서, 상기 R² 및 R³는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로
10 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{4A}는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C₆₋₈ 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴이고,

15 여기서, 상기 치환된 C₆₋₈ 아릴, 및 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅

직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₈의 직쇄 또는 측쇄 알킬설폰닐, ,

및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기
20 가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-5의 정수이고,

또한, 상기 비치환 또는 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴에는 페닐이 융합 (fused)될 수 있고;

여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-
25 8원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고,

또한, 상기 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, 5-8원자 헤테로사이클

로알킬, 및 5-8원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는

5 C₅₋₈ 헤테로고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 3】


제 1 항에 있어서,

==는 단일결합, 또는 이중결합이고;

10 A 및 E는 독립적으로 C, 또는 N이고;


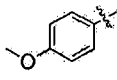
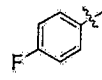
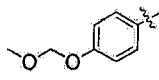
n는 0-1이고;

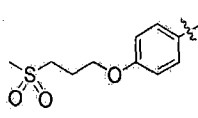
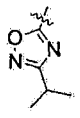
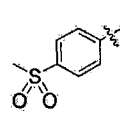
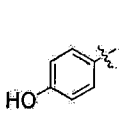
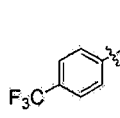
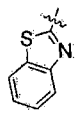
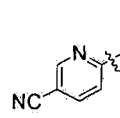
X는 단일결합, 또는 C1-3 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

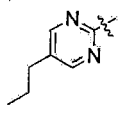
R¹은 -H, 또는  이고;

R², R³, 및 R⁵은 독립적으로 -H이고,

15 여기서, 상기 R² 및 R³은 이들이 함께 연결되어 페닐을 형성 할 수 있고;

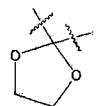
R^{4A}는 -H, -OH, =O, , , , ,

, , , , , , , 또는

20  이고,

여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 페닐을 형성 할 수 있고, 상기 페닐에는 메톡시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께



를 형성하는 것을 특징으로 하는 조성물.

25

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물:

- (1) 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (2) 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (3) 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (4) 3-(4-(3-(4-옥소사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (5) 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (6) 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (7) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (8) (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (9) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (10) (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (11) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 소듐 염;
- (12) 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;
- (13) 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;
- (14) 3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(15) 3-(4-(4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이
 노익 엑시드;

(16) 3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)
 벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (17) 3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이
 노익 엑시드;

(18) 3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페
 닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(19) 3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)
 10 벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(20) 3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)
 메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(21) (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질
 옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (22) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메
 틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(23) (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥
 시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(24) 포타슘 (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-
 20 1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(25) (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)
 메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(26) (S)-3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-
 4-이노익 엑시드;

25 (27) (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노
 익 엑시드;

(28) (S)-3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤
 질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(29) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메톡시메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸)
 30 벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(30) (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페리

딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(31) (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (32) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(33) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(34) (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (35) (S)-3-(4-(4-((4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(36) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (37) 소듐 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(38) L-라이신 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(39) (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

20 (40) (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(41) 소듐 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

25 (42) 포타슘 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(43) (S)-3-(4-(4-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(44) (S)-3-(4-(4-((4-(5-프로필피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

30 (45) (S)-3-(4-(4-((4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(46) (3S)-3-(4-(4-((3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(47) 소듐 (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

5 (48) (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(49) (S)-3-(4-(4-(2-(이소인돌린-2-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 ;

10 (50) (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드; 및

(51) 소듐 (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트.

【청구항 5】

15 제 1 항에 있어서, 상기 디펩티딜펩티드 IV 억제제 계열은 시타글립틴(Sitagliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 리나글립틴(Linagliptin), 테네리글립틴(Teneligliptin), 알로글립틴(Alogliptin), 제미글립틴(Gemigliptin), 두토글립틴(Dutogliptin), 베르베린(Berberine), 루페올 (Lupeol), 레드 엘더(red alder) 및 단텔리온 커피(dandelion coffee)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

20

【청구항 6】

25 제 1 항에 있어서, 상기 설포닐우레아 계열은 카르부타미드(Carbutamide), 아세토헥사미드(Acetoexamide), 클로르프로파미드(Chlorpropamide), 톨부타미드(Tolbutamide), 글리피자이드(Glipizide), 글리클라자이드(Gliclazide), 글리벤클라마이드(Glibenclamide), 글리보르누리드(Glibornuride), 글리퀴돈(Gliquidone), 글리소세파이드(Glisoxepide), 글리코피라미드(Glycypyramide) 및 글리메피리드(Glimepiride)로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

30

【청구항 7】

제 1 항에 있어서, 상기 치아졸리딘디온 계열은 로시글리타존 (Rosiglitazone), 피오글리타존(Pioglitazone), 트로글리타존 (Troglitazone), 네토글리타존(Netoglitazone), 리보글리타존 (Rivoglitazone), 시글리타존(Ciglitazone) 및 로다닌(Rhodanine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 8】

제 1 항에 있어서, 상기 바이구아니드 계열은 메트포민(Metformin), 펜포민(Phenformin), 부폴민(Buformin), 프로구아닐(Proguanil), 클로르프로구아닐(Chlorproguanil), 클로르헥시딘(Chlorhexidine), 폴리아미노프로필비구아니드(Polyaminopropyl biguanide(PAPB)), 폴리헥사나이드 (Polihexanide) 및 알렉시딘(Alexidine)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 9】

제 1 항에 있어서, 상기 SGLT2 억제제 계열 화합물은 엠파글리플로진(empagliflozin), 카나글리플로진(canagliflozin) 및 다파글리플로진(dapagliflozin)으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 10】

제 1 항에 있어서, 상기 제1 유효물질 및 제2 유효물질의 혼합 중량비가 0.03:1 내지 100:1 인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 11】

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 GPR40(G-protein receptor 40) 효소를 활성화시키는 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

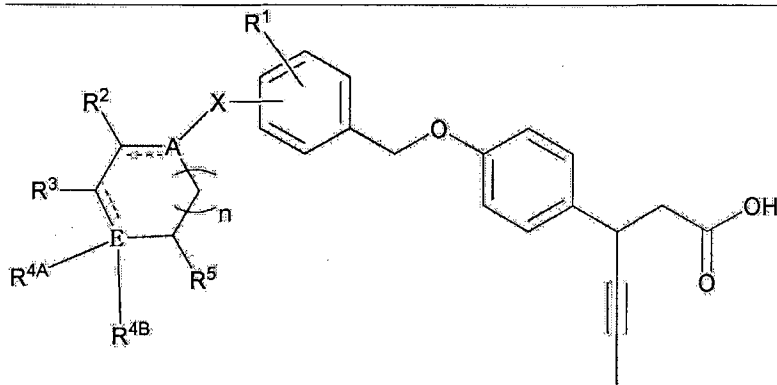
【청구항 12】

제 1 항에 있어서, 상기 대사성 질환은 비만, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당증, 인슐린 내성증, 고혈당증, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증 및 X 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

【청구항 13】

(a) 제1 유효 물질로서의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 수화물, 용매화물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 제2 유효 물질로서의 디펩티딜펩티드IV(Dipeptidyl peptidase-4) 억제제 계열, 설폰닐우레아(Sulfonylurea) 계열, 치아졸리딘디온(Thiazolidinediones) 계열, 바이구아니드(Biguanide) 계열 및 SGLT2(sodium/glucose cotransporter 2) 억제제 계열 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물의 약제학적 유효량을 객체(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 대사성 질환 예방 또는 치료 방법:

[화학식 1]



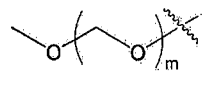
(상기 화학식 1에서,
 ≡는 단일결합, 또는 이중결합이고;
 A 및 E는 각각 독립적으로 C, N, 또는 O이며;
 n은 0-5이고;
 X는 단일결합, 또는 C₁₋₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이며;
 R¹은 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₁₀의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₁₀의 사이클로알케닐이고;

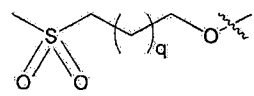
R^2 , R^3 , 및 R^5 는 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이며;

여기서, 상기 R^2 및 R^3 는 이들이 연결된 원자들과 함께 C_{5-10} 의 사이클로알킬, C_{6-10} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

R^{4A} 는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 C_{5-10} 의 헤테로아릴이며,

여기서, 상기 치환된 C_{6-10} 아릴, 및 치환된 C_{5-10} 의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5} 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5}

직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐, ,

및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-10의 정수이며,

또한, 상기 비치환 또는 치환된 C_{5-10} 의 헤테로아릴에는 페닐이 융합(fused)될 수 있고;

여기서, 상기 R^3 및 R^{4A} 는 이들이 연결된 원자들과 함께 C_{5-10} 의 사이클로알킬, C_{6-10} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-10원자 헤테로아릴을 형성할 수 있으며,

또한, 상기 C_{5-10} 의 사이클로알킬, C_{6-10} 의 아릴, 5-10원자 헤테로사이클로알킬, 및 5-10원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C_{1-5} 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B} 는 부재이거나, 또는 R^{4B} 는 R^{4B} 가 연결된 원자 및 R^{4A} 와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는

C₅₋₁₀ 헤테로고리를 형성할 수 있다).

【청구항 14】

제 13 항에 있어서,

5 \equiv 는 단일결합, 또는 이중결합이고;

A 및 E는 독립적으로 C, N, 또는 O이고;

n는 0-3이고;

X는 단일결합, 또는 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

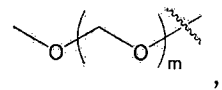
10 R¹은 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₅₋₈의 사이클로알킬, 또는 C₅₋₈의 사이클로알케닐이고;

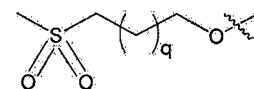
R², R³, 및 R⁵는 독립적으로 -H, -OH, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

15 여기서, 상기 R² 및 R³는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

20 R^{4A}는 -H, -OH, =O, 비치환 또는 치환된 C₆₋₈ 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 비치환 또는 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴이고,

여기서, 상기 치환된 C₆₋₈ 아릴, 및 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴은 독립적으로 -OH, 할로젠, 나이트릴, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅

직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₈의 직쇄 또는 측쇄 알킬설포닐, ,

25 및  로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고, 여기서, 상기 m 및 q는 독립적으로 1-5의 정수이고,

또한, 상기 비치환 또는 치환된 C₅₋₈의 헤테로아릴에는 페닐이 융합 (fused)될 수 있고;

여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-8원자 헤테로아릴을 형성할 수 있고,

또한, 상기 C₅₋₈의 사이클로알킬, C₆₋₈의 아릴, 5-8원자 헤테로사이클로알킬, 및 5-8원자 헤테로아릴에는 독립적으로 C₁₋₅ 직쇄 또는 측쇄 알콕시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 C₅₋₈ 헤테로고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 15】


제 13 항에 있어서,

==는 단일결합, 또는 이중결합이고;

A 및 E는 독립적으로 C, 또는 N이고;

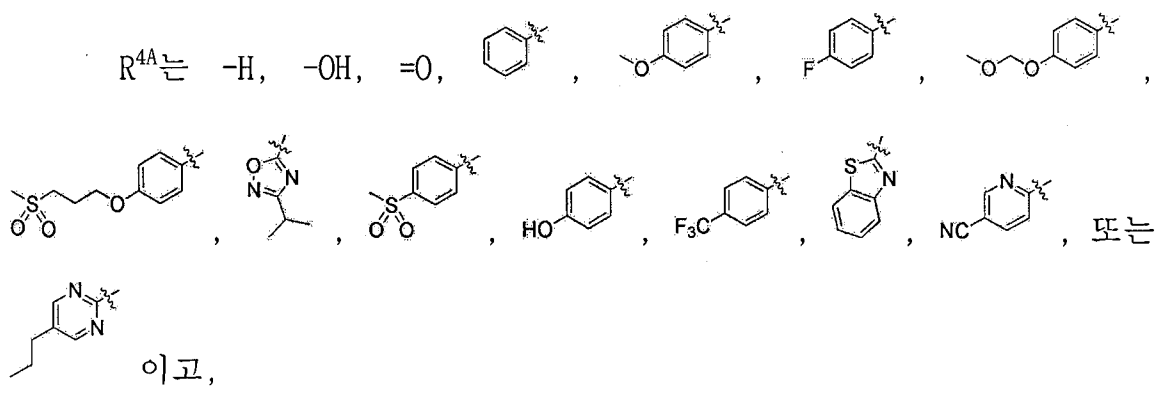
n는 0-1이고;

X는 단일결합, 또는 C1-3 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이고;

R¹은 -H, 또는  이고;

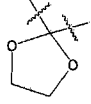
R², R³, 및 R⁵은 독립적으로 -H이고,

여기서, 상기 R² 및 R³은 이들이 함께 연결되어 페닐을 형성 할 수 있고;



여기서, 상기 R³ 및 R^{4A}는 이들이 연결된 원자들과 함께 페닐을 형성할 수 있고, 상기 페닐에는 메톡시가 치환될 수 있고;

R^{4B}는 부재이거나, 또는 R^{4B}는 R^{4B}가 연결된 원자 및 R^{4A}와 함께



를 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

5

【청구항 16】

제 13 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 방법:

- (1) 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (2) 3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (3) 4-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (4) 3-(4-(3-(4-옥소사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (5) 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (6) 3-(4-(3-(4-하이드록시사이클로헥스-1-에닐)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (7) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (8) (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산;
- (9) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (10) (3R)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 L-라이신 염;
- (11) (3S)-3-(4-(3-(1,4-다이옥사스파이로[4,5]데스-7-엔-8-일)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익산 소듐 염;

(12) 3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(13) 3-(4-(3-사이클로헥세닐-4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (14) 3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(15) 3-(4-(4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (16) 3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(17) 3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(18) 3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (19) 3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(20) 3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

20 (21) (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(22) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(23) (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

25 (24) 포타슘 (S)-3-(4-(4-((4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(25) (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

30 (26) (S)-3-(4-(4-((4-페닐피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(27) (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노

의 엑시드;

(28) (S)-3-(4-(4-((4-페닐-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (29) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메톡시메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(30) (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(31) (S)-3-(4-(4-((4-(5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (32) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(메틸설포닐)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(33) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

15 (34) (3S)-3-(4-(4-(1-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(35) (S)-3-(4-(4-((4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(36) (S)-3-(4-(4-((4-(4-(3-(메틸설포닐)프로폭시)페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

20 (37) 소듐 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(38) L-라이신 (S)-3-(4-(4-(이소인돌린-2-일메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

25 (39) (S)-3-(4-(4-((4-(4-플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(40) (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(41) 소듐 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

30 (42) 포타슘 (S)-3-(4-(4-((3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(43) (S)-3-(4-(4-((4-(벤조[d]티아졸-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(44) (S)-3-(4-(4-((4-(5-프로필피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

5 (45) (S)-3-(4-(4-((4-(5-시아노피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(46) (3S)-3-(4-(4-((3-페닐피롤리딘-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

10 (47) 소듐 (S)-3-(4-(4-((4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트;

(48) (S)-3-(4-(4-(2-(6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드;

(49) (S)-3-(4-(4-(2-(이소인돌린-2-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드 ;

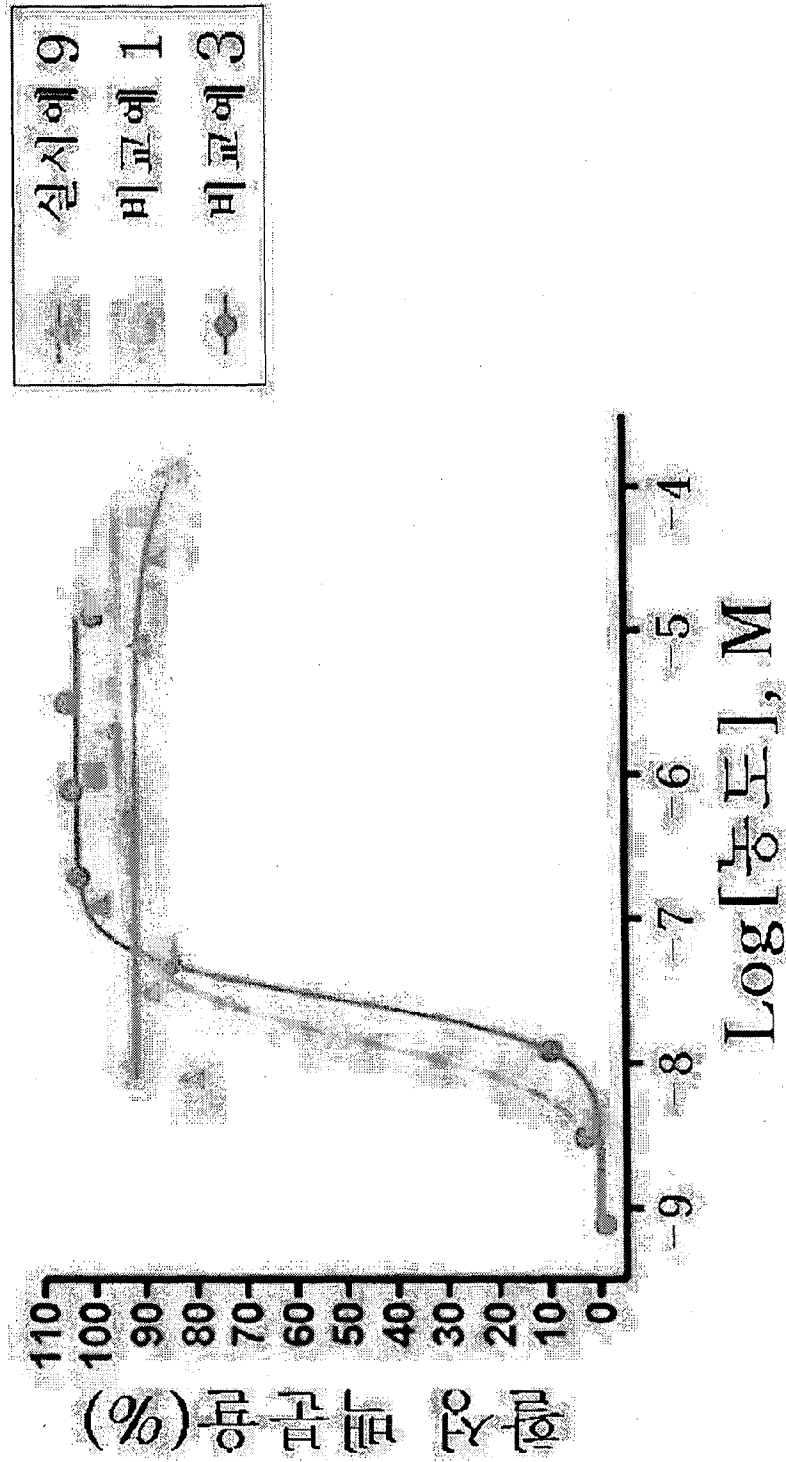
15 (50) (S)-3-(4-(4-(2-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노익 엑시드; 및

(51) 소듐 (S)-3-(4-(4-((6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)벤질옥시)페닐)헥스-4-이노에이트.

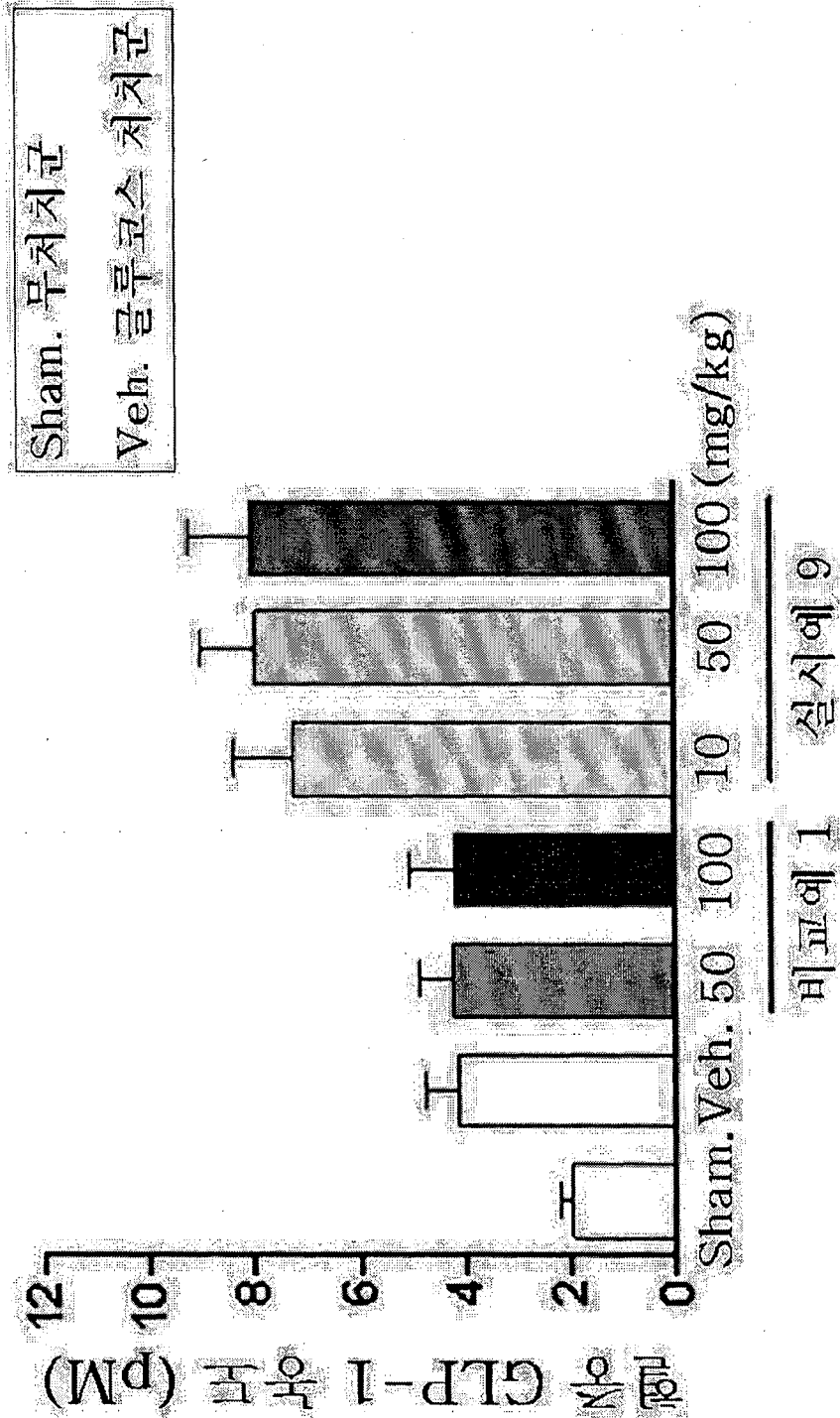
20 **【청구항 17】**

제 13 항에 있어서, 상기 제1 유효물질 및 제2 유효물질의 혼합 중량비가 0.03:1 내지 100:1 인 것을 특징으로 하는 방법.

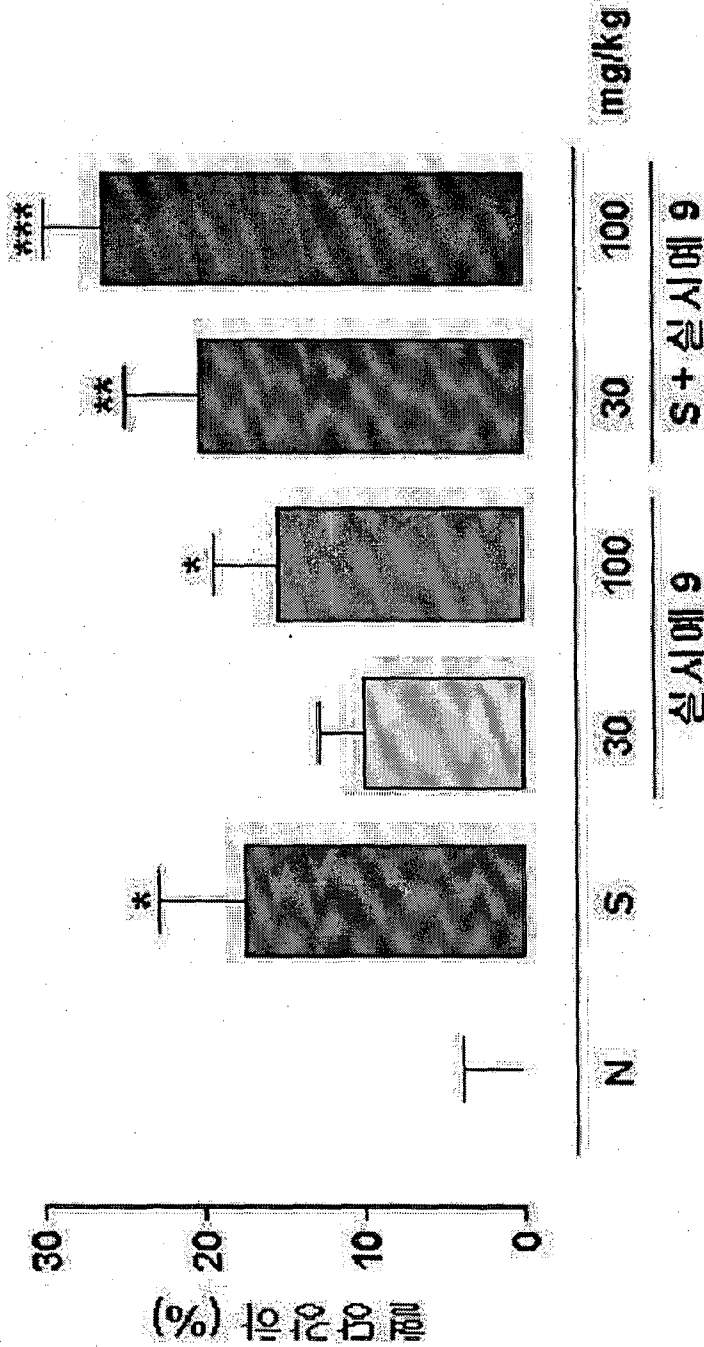
도 1



도 2

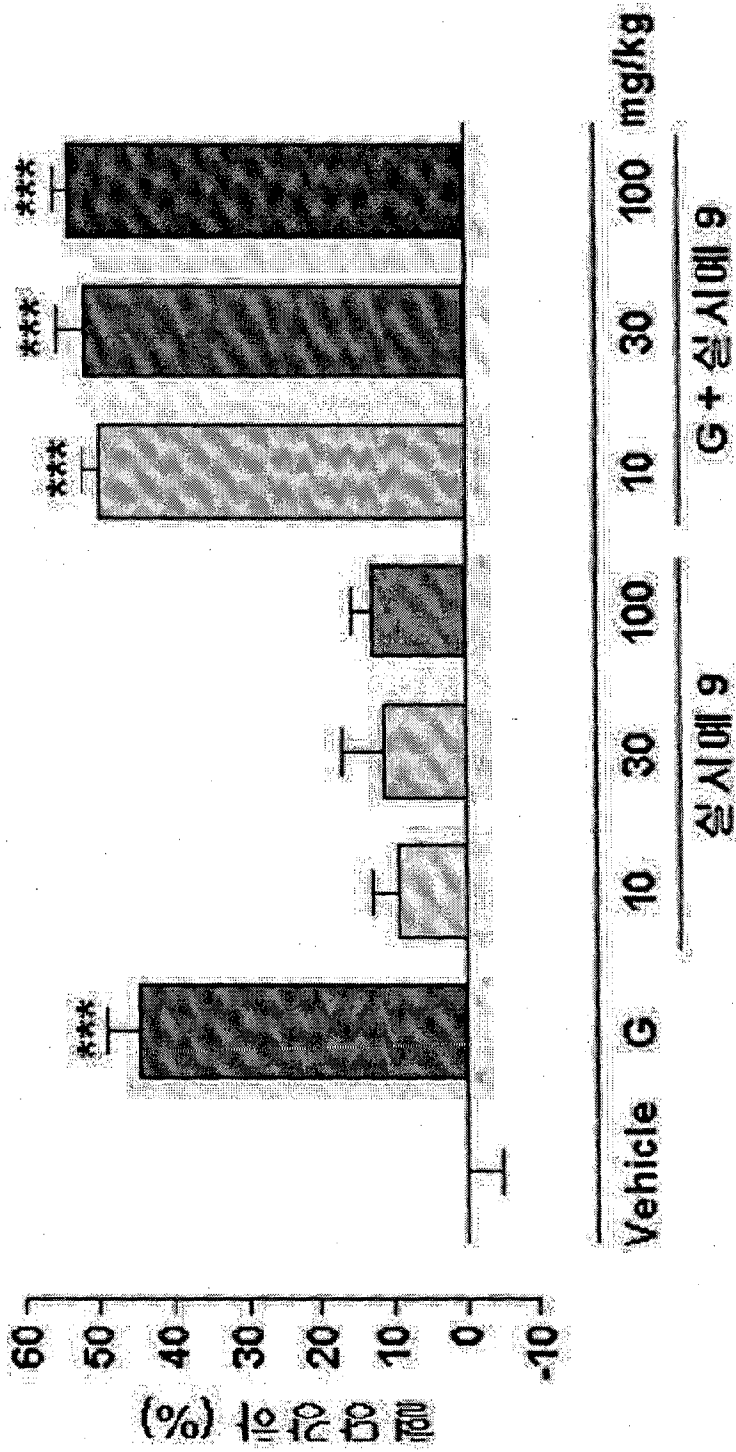


도 3



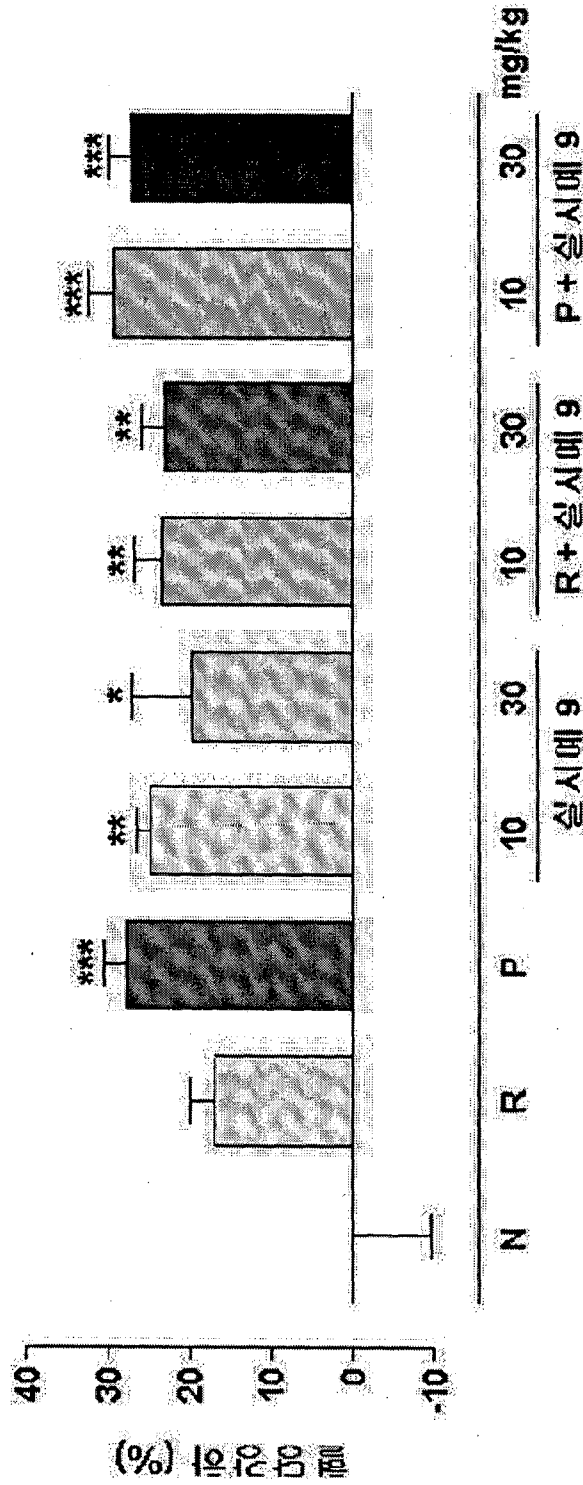
N: 무처리군 (0.5% 카복시메틸셀룰로스, 0.5% CMC)
 S: 시타글립틴 (Sitagliptin)

도 4



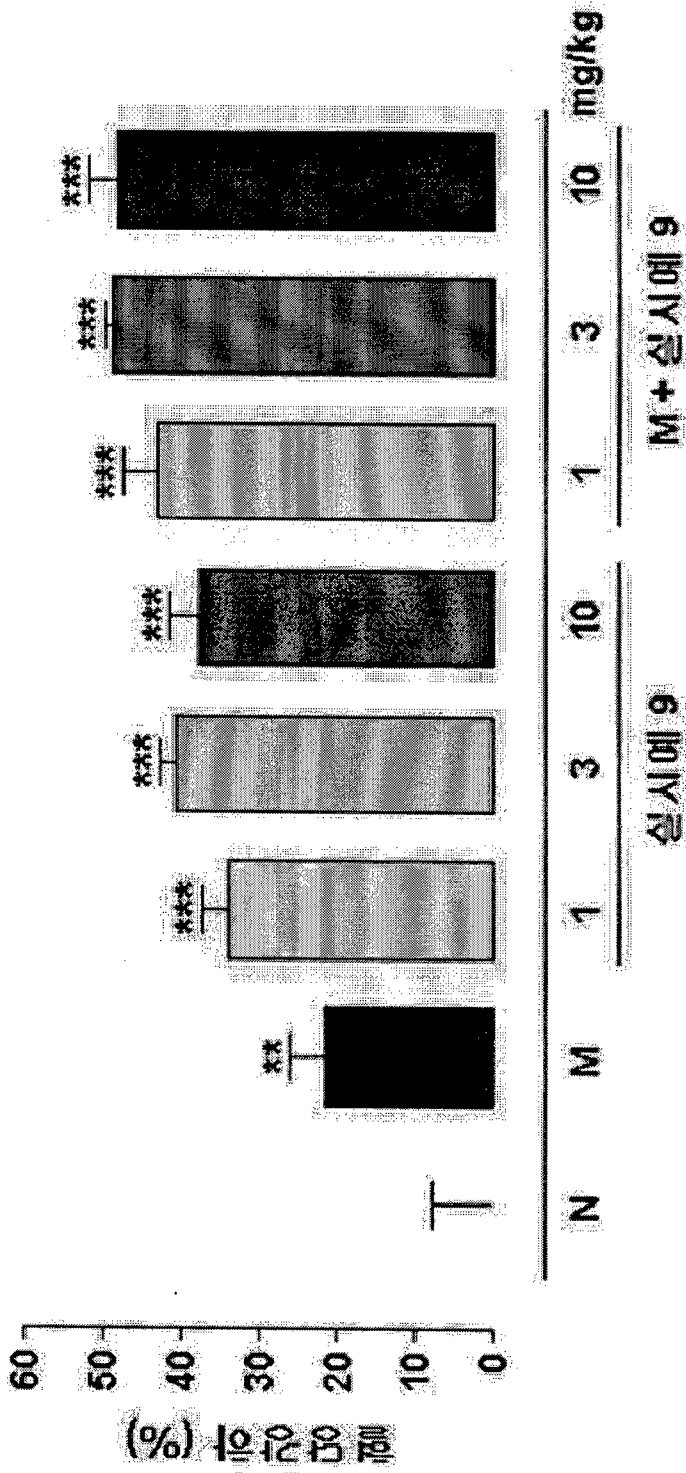
N: 무처리군 (0.5% 카복시메틸셀룰로스, 0.5% CMC)
 G: 글리메피리드 (Glimepiride)

도 5



N: 무처리군 (0.5% 카복시메틸셀룰로스, 0.5% CMC)
 R: 로시글리타존 (Rosiglitazone)
 P: 피오글리타존 (Pioglitazone)

도 6



N : 무처리군 (0.5% 카복시메틸셀룰로스, 0.5% CMC)
 M : 메트포민 (Metformin)

7/11

도 7

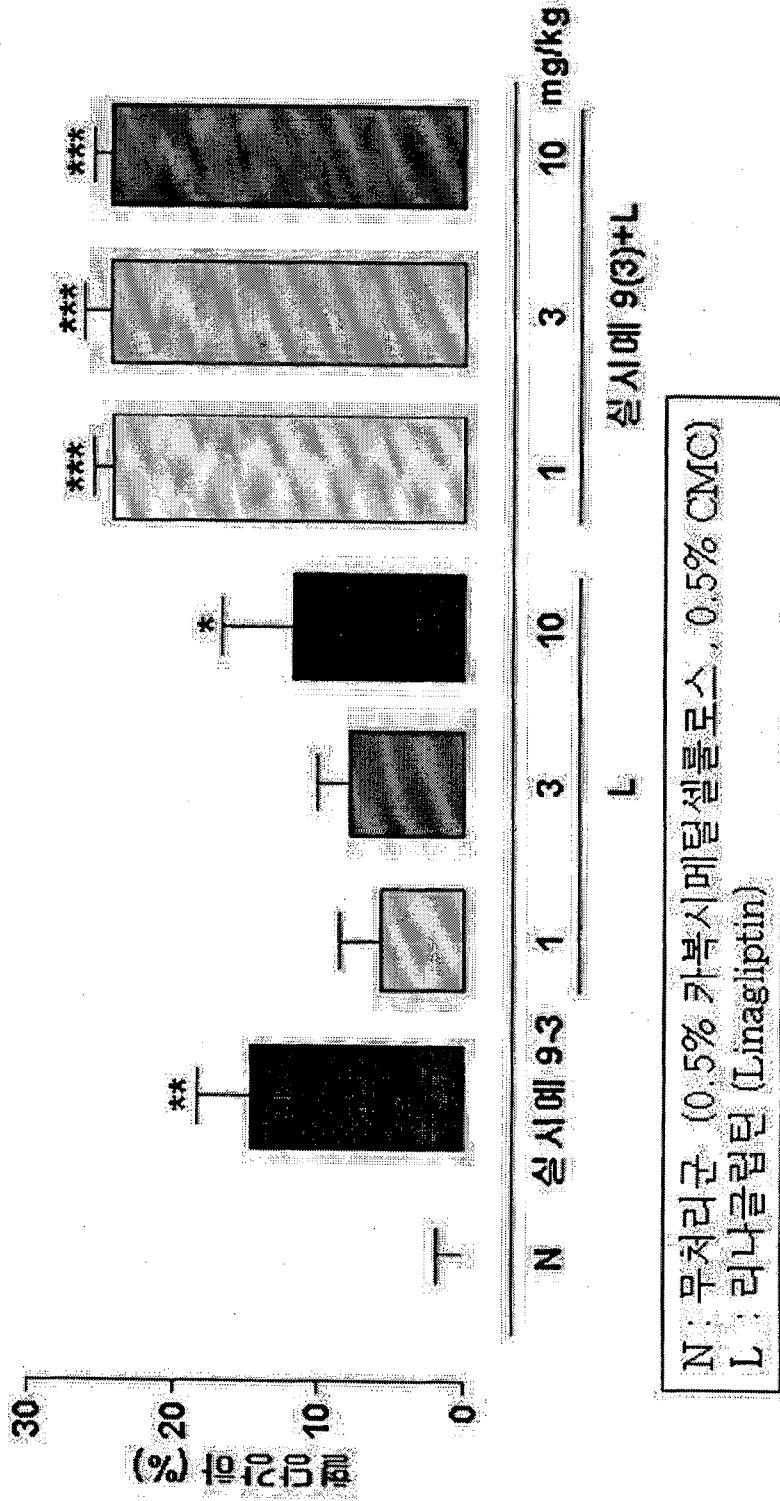
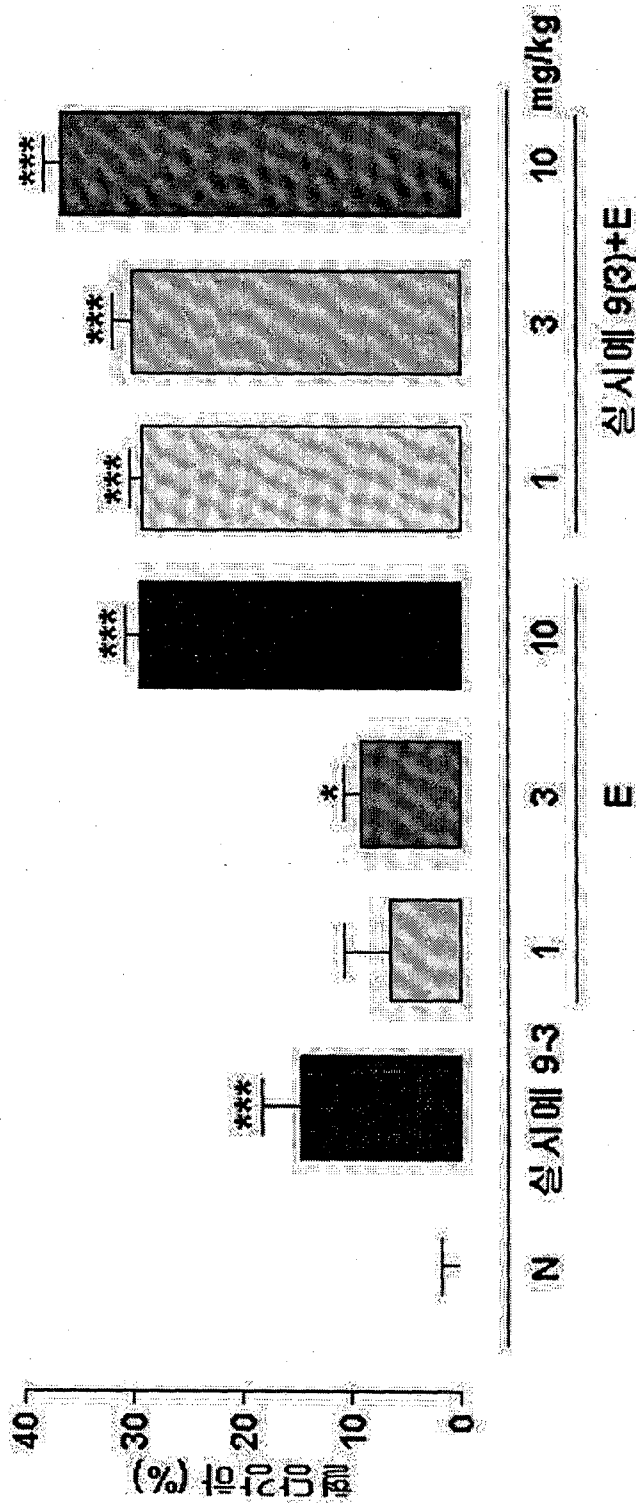


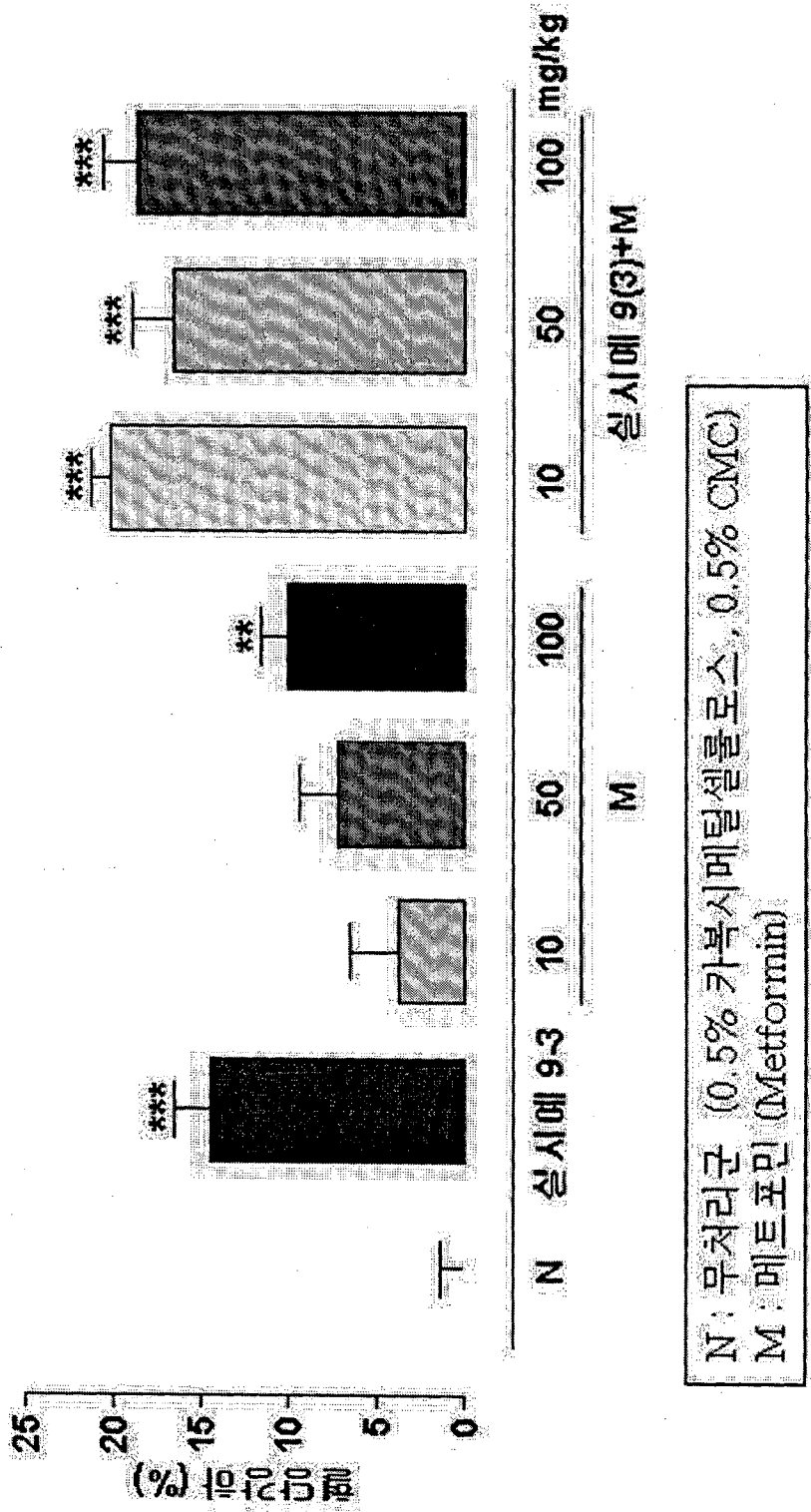
Figure 8



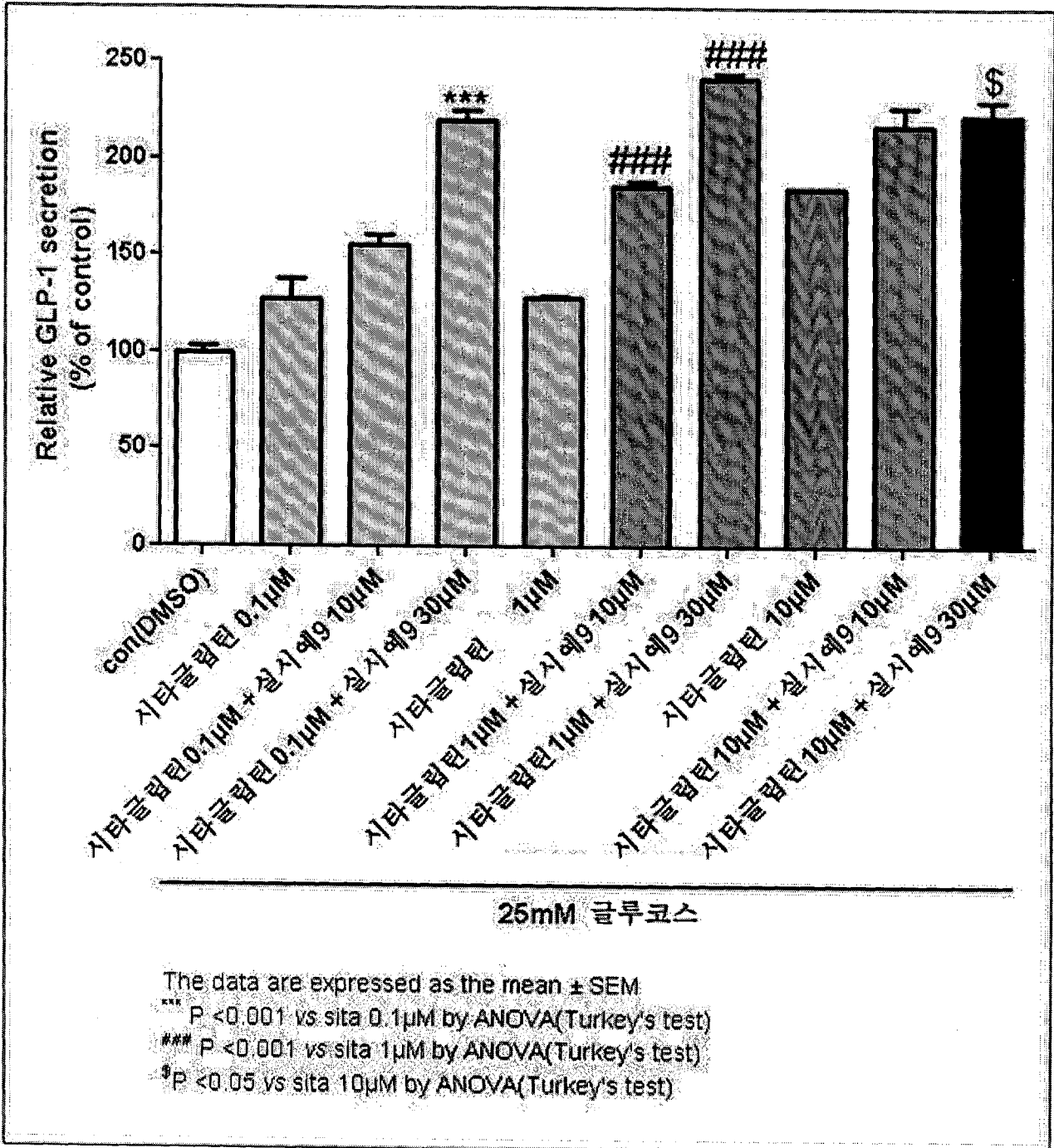
N : 무처리군 (0.5% 카복시메틸셀룰로스, 0.5% CMC)
 E : 임파글리플로진 (Empagliflozin)

9/11

Figure 9



도 10



도 11

