



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월12일
(11) 등록번호 10-1072236
(24) 등록일자 2011년10월05일

(51) Int. Cl.

C07D 207/16 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7004773

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년09월15일

심사청구일자 2008년09월11일

(85) 번역문제출일자 2005년03월18일

(65) 공개번호 10-2005-0043981

(43) 공개일자 2005년05월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/029018

(87) 국제공개번호 WO 2004/026822

국제공개일자 2004년04월01일

(30) 우선권주장

10/246,831 2002년09월19일 미국(US)

10/659,860 2003년09월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO200196295 A1

US6172081 A

Biochemistry, Vol. 38, No. 36, pp.

11597-11603, 1999

Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol.

39, pp. 2087-2094, 1996

전체 청구항 수 : 총 19 항

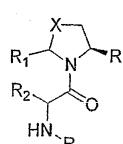
심사관 : 성선영

(54) 디펩티딜 웨პ티다제-I V(DPP-I V)의 억제제로서의약제학적 조성물

(57) 요 약

본 발명은 디펩티딜 웨პ티다제 IV(DPP-IV)를 억제하고, 당뇨병, 특히 II형 당뇨병 뿐만 아니라 고혈당증, 증후군 X, 고인슐린혈증, 비만, 동맥경화증 및 다양한 면역조절 질환의 예방 또는 치료에 유용한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구 약물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X, R, R₁, R₂ 및 R₃은 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

피레 레이지

미국 일리노이주 60069 링컨셔 뉴캐슬 레인 12

듀릭 스텔반 더블유

미국 일리노이주 60048 리버티빌 패드독 레인 621

위더맨 폴 이

미국 일리노이주 60015 디어필드 쉐리дан 애비뉴
1040

용 흥

미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 캠브리지
드라이브 312

핀스트라 멜리사 제이

미국 일리노이주 60031 거니 아파트먼트 104 캣데
일 런 2100

코벡카 하나

미국 일리노이주 60061 베논 힐즈 아파트먼트 11
시더 코트 11

리 샤오펑

미국 일리노이주 60031 거니 웨스트 호스슈 레인
17577

롱게넥커 켄톤

미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 파커 드라
이브 275

삼 헹 엘

미국 일리노이주 60061 베논 힐즈 노쓰 세인트 앤
드류스 드라이브 1666

스튜어트 켄트 디

미국 일리노이주 60031 거니 킹즈 웨이 노쓰 4715

주세판키예웍스 브루스 지

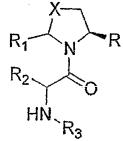
미국 일리노이주 60046 린텐하스트 올드 팜 코트
76

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 CH_2 및 CF_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R은 시아노이고;

R_1 은 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐 및 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_2 및 R_3 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 아릴, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 아릴알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나; R_2 및 R_3 은 이에 결합된 원자와 함께 2-인돌리닐, 2-인돌릴, 3-이소퀴놀린, 2-피페라진, 2-피페리딘, 2-피롤리딘, 2-피롤, 2-피리딘, 2-퀴놀리닐, 2-테트라하이드로퀴놀리닐 및 3-테트라하이드로이소퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 상기 헤테로사이클은 치환되지 않거나 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시카보닐, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시카보닐알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬카보닐, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬카보닐옥시, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬설포닐, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬티오, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, 아릴, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 아릴알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 아릴알킬, 아릴카보닐, 아릴옥시, 카복시, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 카복시알킬, 시아노, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 시아노알킬, 포밀, 할로겐, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 할로알킬, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 하이드록시알킬, 머캅토, 니트로, 페닐, $\text{R}_A\text{R}_B\text{N}^-$, $\text{R}_C\text{R}_D\text{NC(O)}^-$ 및 $\text{R}_C\text{R}_D\text{NS(O)}_2^-$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

R_A 및 R_B 는 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬카보닐, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시카보닐 및 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬설포닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; R_A 및 R_B 는 이에 결합된 질소와 함께 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환을 형성하고;

R_C 및 R_D 는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

상기 아릴은 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제피닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 트리티아닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 4H-피리도(1,2-a)피리미딘-4-온, 피라노피리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오피라노피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, R_2 가 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_3 이 수소이고; 여기서, 상기 헤�테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제피닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 페페라지닐, 페페리디닐, 페라닐, 페라지닐, 페라졸릴, 페라졸리닐, 페라졸리디닐, 페리디닐, 페리미디닐, 페리다지닐, 페롤릴, 페롤리닐, 페롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 트리티아닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오피라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 4H-피리도(1,2-a)피리미딘-4-온, 피라노피리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오피라노피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

(2S,5R)-5-에티닐-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2S-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-비닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-5-에틸-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에틸피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-1-L-류실-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-프로프-1-이닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-4,4-디플루오로-5-메틸-1-L-발릴피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-4,4-디플루오로-1-L-류실-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-비닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-((2R)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-비닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(3-메틸-L-발릴)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(3-파리딘-4-일-L-알라닐)파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-L-류실-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(3-메틸-L-발릴)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-L-이소류실-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-(3-사이클로프로필-L-알라닐)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-5-메틸-1-L-발릴파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-5-메틸-1-(4-메틸-L-류실)파롤리딘-2-카보니트릴 및
 (2S,5S)-1-(3-사이클로헥실-L-알라닐)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R_2 가 수소이고; R_3 이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 C_3-C_8 사이클로알킬인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

(2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-비사이클로(2.2.1)헵트-2-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-{N-((1R,4S)-비사이클로(2.2.1)헵트-2-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-1-아다만틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로헥실글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(메톡시메틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-{N-((2R,5S)-헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((2R,5S)-헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-(1-메톡시카보닐-사이클로펜탄-1-일)-글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로프로필글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((5R,7S)-3-하이드록시-1-아다만틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로헵틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로부틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-사이클로부틸글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-1N-((2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)글리실}-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;

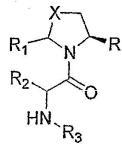
(2S,5S)-5-메틸-1-{N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-트리메틸비사이클로(3.1.1)헵트-3-일)글리실}페롤리딘-2-카보니트릴 및

(2S,5S)-1-{N-((5R,7S)-3-하이드록시-1-아다만틸)글리실}-5-메틸페롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



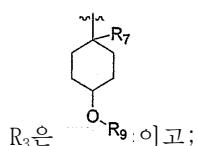
상기 화학식 I에서,

X는 CH_2 및 CF_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R은 시아노이고;

R₁은 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐 및 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₂는 수소이고;



R₇은 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₉는 수소, 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 아릴은 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제피닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라자닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 트리티아닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 4H-페리도(1,2-a)페리미딘-4-온, 페라노페리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오피라노페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 10

제9항에 있어서,

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스-하이드록시사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스-{(4'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-2-일)옥시}사이클로헥

실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(파리딘-3-일옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로파리딘-3-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노페녹시)사이클로헥실}글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((5-클로로파리딘-3-일)옥시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(3-파리딘-4-일-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리딘-2-일옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(5-시아노-파리딘-2-일옥시)사이클로헥실}글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리미딘-2-일옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(5-시아노-파리딘-2-일옥시)사이클로헥실}글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-((5-플루오로파리딘-3-일)옥시)-1-메틸사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-카복시-페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(2-(2-옥소파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-2-메톡시페녹시)사이클로헥실}글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(파리딘-2-일옥시)사이클로헥실}글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스((5-플루오로파리딘-3-일)옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-브로모파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리딘-3-일옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-프로프-1-이닐-1-(N-{4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-2-플루오로페녹시)사이클로헥실}글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(3-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실}글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)사이클로헥실}글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-1-메틸-4-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-4-일)옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((4'-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-3-일)옥시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-(3-시아노-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보

니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-브로모페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-3-플루오로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-(2-시아노-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-클로로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((6-메틸-4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스(2-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(4-파리딘-4-일-3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스(3-시아노-5-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-(4-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-(3-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((3-브로모파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스 ((4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로파리딘-2-일)옥시)-1-메틸사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(2-카복시-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-클로로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-트랜스((5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-브로모페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(4-트랜스 하이드록시사이클로헥실)글리실)-5-프로프-1-이닐피롤리딘-2-카보니트릴 및

(2S,5S)-1-(N-(4-트랜스 하이드록시사이클로헥실)글리실)-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

삭제

청구항 12

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(3급-부틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸프로필)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(3-(메틸아미노)프로필)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-1-(N-(4-3급-부톡시카보닐부틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(3-(N-3급-부톡시카보닐-N-메틸아미노)프로필)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-카복시부틸)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(3-이소프로포시프로필)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-(N-이소프로필글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴 및
 (2S,5S)-1-(N-(3급-부틸)글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R_2 가 수소이고; R_3 이 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서, 상기 아릴은 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 폐닐 및 테트라하이드로나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제페닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라자지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 트리티아닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서,

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-테트라하이드로-2H-페란-4-일글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-테트라하이드로푸란-3-일글리실)파롤리딘-2-카보니트릴 및
 (2S,5S)-1-(N-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R_2 가 수소이고; R_3 이 C_1-C_{10} 아릴알킬이고; 여기서, 상기 아릴은 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 폐닐 및 테트라하이드로나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

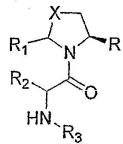
제15항에 있어서,

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(2-(4-플루오로페닐)-1,1-디메틸에틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-1-{N-(2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴; 및
 (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-요오도벤질)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 17

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



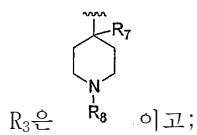
상기 화학식 I에서,

X는 CH_2 및 CF_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R은 시아노이고;

R_1 은 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐 및 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_2 는 수소이고;



R_3 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알콕시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R_8 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬카보닐, 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 아릴은 안트라세닐, 아졸레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제피닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 셀폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 트리티아닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조파라닐, 벤조티오피라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 4H-피리도(1,2-a)피리미딘-4-온, 피라노피리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오피라노피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 18

제17항에 있어서,

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-피리딘-2-일피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(3-시아노-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-(3-시아노-피리딘-3-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-카복시-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일}글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-피리딘-2-일피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)파페리딘-4-일}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-카복시-파리딘-2-일)파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-시아노-파리딘-3-일)파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-3급-부톡시카보닐-파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-5-시아노-파리딘-2-일파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1-(3-시아노페닐)-4-메틸파페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴 및

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-파페리딘-4-일글리실)파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

삭제

청구항 20

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-메톡시카보닐벤조일)파페리딘-4-일)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)파페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-이소니코티노일-4-메틸파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)-4-메틸파페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

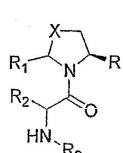
(2S,5R)-1-{N-(1-(4-시아노벤조일)-4-메틸파페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴 및

(2S,5R)-1-{N-(1-(4-브로모벤조일)-4-메틸파페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 21

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

X는 CH₂ 및 CF₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R은 시아노이고;

R₁은 C₁-C₁₀알킬, C₂-C₁₀알케닐 및 C₂-C₁₀알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R₂는 수소이고;

R₃은 아릴-O-C₁-C₁₀알킬-, 아릴-NH-C₁-C₁₀알킬-, 혜테로사이이클-O-C₁-C₁₀알킬- 및 혜테로사이이클-NH-C₁-C₁₀알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 아릴은 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 혜테로사이이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제페닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸

릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 트리티아닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 4H-피리도(1,2-a)피리미딘-4-온, 피라노피리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오피라노피리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 22

제21항에 있어서,

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노-피리딘-2-일옥시)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(퀴놀린-4-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(2-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-((3-시아노-6-메틸피리딘-2-일)아미노)에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(3-시아노피리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-((4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-메톡시카보닐피리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(2-(2-시아노-5-플루오로페녹시)-1,1-디메틸에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(2-((3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노-피리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5R)-1-(N-(2-(4-카복시-아닐리노)-1,1-디메틸에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴 및

(2S,5S)-5-메틸-1-{N-(2-(5-시아노-피리딘-2-일아미노)에틸)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R_2 및 R_3 이 이들에 결합된 원자와 함께 3-이소퀴놀린, 2-피롤리디닐, 2-퀴놀리닐, 2-테트라하이드로퀴놀리닐 및 3-테트라하이드로이소퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서,

(2S,5R)-5-에티닐-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-4,4-디플루오로-5-메틸-1-((5S)-5-메틸-L-프롤릴)피롤리딘-2-카보니트릴;

(2S,5S)-5-메틸-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐)파롤리딘-2-카보니트릴;
 (2S,5S)-5-메틸-1-L-프롤릴파롤리딘-2-카보니트릴 및
 (2S,5S)-5-메틸-1-((5S)-5-메틸-L-프롤릴)파롤리딘-2-카보니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

명세서

[0001]

발명의 분야

[0002]

본 발명은 디펩티딜 웨პ티다제 IV (DPP-IV)를 억제하고, 당뇨병, 특히 II형 당뇨병 뿐만 아니라 고혈당증, 증후군 X, 고인슐린혈증, 비만, 동맥경화증 및 다양한 면역 질환의 예방 또는 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

[0003]

발명의 배경

[0004]

디펩티딜 웨პ티다제 IV (DPP-IV, CD26, EC 3.4.14.5)는 Xaa-Pro를 약간의 범위까지 분해하는데 특이성을 있는 세린 프로테아제, 폴리펩타이드 및 단백질의 N-말단으로부터 Xaa-Ala 디펩타이드이다. DPP-IV는 효소의 C-말단 영역에서 발견되는 Ser-Asp-His의 촉매적 트리아드에서 비전형적 세린 프로테아제이고, 전형적인 세린 프로테아제에서 발견되는 역전 순서이다. DPP-IV는 II형 통합 막 단백질로서 포유동물 조직에서 광범위하게 나타난다. DPP-IV는 장, 간, 신장에 인접한 세관, 전립선, 황체의 분화된 상피 세포의 표면 및, 림프구 및 대식세포와 같은 백혈구 세브셋에서 나타난다. 효소의 가용성 형태는 효소의 막-결합 형태에 동일한 구조 및 작용을 갖고 소수성 트랜스막 도메인이 결핍된 혈청에서 발견된다.

[0005]

DPP-IV는 케모킨, 예를 들면, RANTES (발현되고 분비된 활성 정상 T 세포로 조절된), 에오틱신 및 대식세포-유도된 케모킨, 신경펩타이드, 예를 들면, NPY (신경펩타이드 Y) 및 물질 P, 혈관에 작용하는 웨პ타이드 및 인크레틴, 예를 들면, GLP-1 (글루카곤-유사 웨პ타이드-1) 및 GIP (위 억제 웨პ타이드/글루코스-의존 인슐린영양성 폴리펩타이드)를 포함하는 다수의 생리학적 관련 물질을 갖는다. GLP-1은 섭취된 영양물에 반응하여 말초 소장의 L 세포에서 생성된 30 아미노산 웨პ타이드 호르몬이다. 다양한 조직에서 수용체로의 GLP-1의 결합은 인슐린 유전자 발현, 생합성 및 글루코스-의존 인슐린 분비를 자극하고, 글루카곤 분비를 억제하고, 포만을 촉진하고, 위 배출을 느리게 하고, 췌장 베타 세포의 성장을 촉진한다. 이러한 프로파일을 기본으로 하여, GLP-1-계 치료법은 II형 당뇨병 및 비만의 치료에서 유리한 것으로 예상된다. II형 당뇨병 환자에게 GLP-1을 주입한 연구는 단식 및 식사 당혈증 둘 다에서 정규화된 효능을 증명하였다. 그러나, 활성 GLP-1(7-36)아미드는 DPP-IV에 의해 신속하여 GLP-1(9-36)로 변환되고, 이는 비활성이거나 수용체 길항제이다. 순환 (1 내지 1.5분)에서 GLP-1의

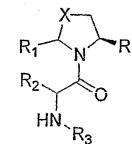
짧은 반감기는 치료학적 제제로서 사용하는데 주로 방해가 된다. GLP-1의 짧은 반감기의 단점을 피하기 위해, DPP-IV의 억제제인 GLP-1의 1급 분해 효소는 GLP-1(7-36)아미드의 활성 순환 수준을 증가시킨다. DPP-IV 억제제는 II형 당뇨병의 글루코스 내성을 개선시키는 것으로 증명되었다.

[0006] 따라서, DPP-IV의 억제제는 II형 당뇨병의 치료학적 치료법을 제공할 수 있다.

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다.

화학식 I



[0009]

[0010] 상기 화학식 I에서,

[0011] X는 CH_2 , CHF 및 CF_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0012] R은 알킬카보닐, 아릴카보닐, 시아노, 헤테로사이클카보닐, $\text{R}_4\text{R}_5\text{NC(O)-}$, $\text{B(OR}_6\text{)}_2$, (1,2,3)-디옥소보로란 및 4,4,5,5-테트라메틸-(1,2,3)-디옥소보로란으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0013] R_1 은 알콕시알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알케닐, 알키닐, 알레닐, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 할로알킬, 할로알케닐, 헤테로사이클알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0014] R_2 및 R_3 은 수소, 알콕시알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클알킬 및 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나; R_2 및 R_3 은 이에 결합된 원자와 함께 2-인돌리닐, 2-인돌릴, 3-이소퀴놀린, 2-피페라진, 2-피페리딘, 2-피롤리딘, 2-피롤, 2-피리딘, 2-퀴놀리닐, 2-테트라하이드로퀴놀리닐 및 3-테트라하이드로이소퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 상기 헤�테로사이클은 치환되지 않거나 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알킬카보닐옥시, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카보닐, 아릴옥시, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포밀, 할로겐, 할로알킬, 하이드록시알킬, 머캅토, 니트로, 페닐, $\text{R}_A\text{R}_B\text{N-}$, $\text{R}_C\text{R}_D\text{NC(O)-}$ 및 $\text{R}_C\text{R}_D\text{NS(O)}_2$ -로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있고;

[0015] R_4 , R_5 및 R_6 은 수소, 알킬 및 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0016] R_A 및 R_B 는 알킬, 알킬카보닐, 알콕시카보닐 및 알킬설포닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나; R_A 및 R_B 는 이에 결합된 질소와 함께 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 환을 형성하고;

[0017] R_C 및 R_D 는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0018] 본 발명의 양태에 따라서, 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하여 II형 당뇨병의 글루코스 내성을 개선시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태에 따라서, 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는 II형 당뇨병, 인슐린 저항, 고인슐린혈증, 글루코스 부하 부전, 비만, 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 치료 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- [0020] 발명의 상세한 설명
- [0021] 정의
- [0022] 본 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이, 다음 용어는 하기의 의미를 갖는다.
- [0023] 본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 탄소원자 2 내지 10개를 포함하고 두개의 수소를 제거하여 형성된 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소이다. 알케닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에테닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐, 2-헵테닐, 2-메틸-1-헵테닐 및 3-데세닐을 포함한다.
- [0024] 본원에 사용되는 용어 "알콕시"는 산소원자에 의해 모 분자 잔기에 부가된 알킬 그룹이다. 알콕시의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 2-프로포록시, 부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.
- [0025] 본원에 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 알콕시 그룹이다. 알콕시알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 3급-부톡시메틸, 2-에톡시에틸, 2-메톡시에틸 및 메톡시메틸이다.
- [0026] 본원에 사용되는 용어 "알콕시카보닐"은 본원에 정의된 카보닐 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 알콕시 그룹이다. 알콕시카보닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 및 3급-부톡시카보닐을 포함한다.
- [0027] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 탄소원자 1 내지 10개를 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소이다. 알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함한다. 본 발명의 알킬 그룹은 치환되지 않거나 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐, 알킬카보닐옥시, 알킬설포닐, 알킬티오, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포밀, 할로겐, 하이드록시, 알콕시카보닐NR_g 및 알킬NR_g (여기서, R_g는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 원이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다.
- [0028] 본원에 사용되는 용어 "알킬카보닐"은 본원에 정의된 카보닐 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 알킬 그룹이다. 알킬카보닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸, 1-옥소프로필, 2,2-디메틸-1-옥소프로필, 1-옥소부틸 및 1-옥소펜틸을 포함한다.
- [0029] 본원에 사용되는 용어 "알킬설포닐"은 본원에 정의된 설포닐 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 알킬 그룹이다. 알킬설포닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸설포닐 및 에틸설포닐을 포함한다.
- [0030] 본원에 사용되는 용어 "알키닐"은 탄수원자 2 내지 10개를 포함하고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 그룹이다. 알키닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸레닐, 1-프로파닐, 2-프로파닐, 3-부티닐, 2-펜티닐 및 1-부티닐이다.
- [0031] 본 발명의 알키닐 그룹은 치환되지 않거나 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 헤테로사이클, 헤�테로사이클알킬, 하이드록시 및 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.
- [0032] 본원에 사용되는 용어 "알레닐"은 탄소원자 3 내지 10개를 포함하고 4개의 수소를 제거하여 형성된 3개의 인접하는 탄소 사이에 2개의 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소이다. 알케닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 프로파-1,2 디에닐, 펜타-1,2 디에닐, 펜타-2,3 디에닐, 헥사-1,2 디에닐 등을 포함한다.
- [0033] 본원에 사용되는 용어 "아릴"은 모노사이클릭-환 시스템, 또는 비사이클릭- 또는 트리사이클릭-융합 환 시스템이고, 여기서, 하나 이상의 융합 환은 방향족이다. 아릴의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 안트라세닐, 아줄레닐, 플루오레닐, 인디닐, 인데닐, 나프틸, 페닐 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다.
- [0034] 본 발명의 아릴 그룹은 치환되지 않거나 알킬, 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알킬카보닐옥시, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포밀, 할로겐, 할로알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로사이클알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 머캅토, 니

트로, 페닐, $R_E R_F N^-$, $R_G R_H NC(O)^-$ 및 $R_G R_H NS(O)_2^-$ (여기서, R_E 및 R_F 는 알킬, 알킬카보닐, 알콕시카보닐 및 알킬설포닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, R_G 및 R_H 는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0035] 본원에 사용되는 용어 "아릴알콕시"는 본원에 정의된 알콕시 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 아릴 그룹이다. 아릴알콕시의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 2-페닐에톡시, 3-나프트-2-일프로포록시 및 5-페닐펜틸옥시를 포함한다.

[0036] 본원에 사용되는 용어 "아릴알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 아릴 그룹이다. 아릴알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 및 2-나프트-2-일에틸을 포함한다.

[0037] 본원에 사용되는 용어 "아릴카보닐"은 본원에 정의된 카보닐 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 아릴 그룹이다. 아릴카보닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 벤조일 및 나프토일을 포함한다.

[0038] 본원에 사용되는 용어 "카보닐"은 $-C(O)^-$ 그룹이다.

[0039] 본원에 사용되는 용어 "카복시"는 $-CO_2H$ 그룹이다.

[0040] 본원에 사용되는 용어 "시아노"는 $-CN$ 그룹이다.

[0041] 본원에 사용되는 용어 "시아노알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 시아노 그룹이다. 시아노알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 시아노메틸, 2-시아노에틸 및 3-시아노프로필을 포함한다.

[0042] 본원에 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템이다. 모노사이클릭 환 시스템은 3 내지 8개를 포함하는 포화된 사이클릭 탄화수소 그룹으로 예시된다. 모노사이클릭 환 시스템의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 비사이클릭 환 시스템은 모노사이클릭 환의 두개의 인접하지 않은 탄소원자가 1 내지 3개의 추가의 탄소원자의 알킬렌 브릿지에 의해 결합된 가교된 모노사이클릭 환 시스템에 의해 예시된다. 비사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 비사이클로(3.1.1)헵탄, 비사이클로(2.2.1)헵탄, 비사이클로(2.2.2)옥탄, 비사이클로(3.2.2)노난, 비사이클로(3.3.1)노난 및 비사이클로(4.2.1)노난을 포함한다. 트리사이클릭 환 시스템은 비사이클릭 환의 두개의 인접하지 않은 탄소원자가 1개 내지 3개의 탄소원자의 결합 또는 알킬렌 브릿지에 의해 결합되는 비사이클릭 환 시스템에 의해 예시된다. 트리사이클릭-환 시스템의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 트리사이클로(3.3.1.0^{3,7})노난 및 트리사이클로(3.3.1.1^{3,7})데칸(아다만탄)을 포함한다.

[0043] 본 발명의 사이클로알킬 그룹은 알킬, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시아노, 할로겐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, $R_E R_F N^-$, $R_G R_H NC(O)^-$ 및 $R_G R_H NS(O)_2^-$ (여기서, R_E 및 R_F 는 알킬, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, 알킬설포닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, R_G 및 R_H 는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 선택된 0, 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 사이클로알킬 그룹이다. 사이클로알킬알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 사이클로프로필메틸, 2-사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸 및 4-사이클로헵틸부틸을 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 $-Cl$, $-Br$, $-I$ 또는 $-F$ 이다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 하나 이상의 할로겐이다. 할로알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 클로로메틸, 2-플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 2-클로로-3-플루오로펜틸을 포함한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "할로알케닐"은 본원에 정의된 알케닐 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 하나 이상의 할로겐이다. 할로알케닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 클로로에틸레닐, 2-플루오로에틸렌, 트리플루오로부테닐 및 디클로로프로페닐을 포함한다.

[0048]

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템이다. 모노사이클릭 환 시스템은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 포함하는 임의의 3- 또는 4-원 환 또는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-, 6- 또는 7-원 환에 의해 예시되고, 여기서, 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 5-원 환은 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 환은 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 모노사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제피닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 퍼페라지닐, 퍼페리디닐, 퍼라닐, 퍼라지닐, 퍼라졸릴, 퍼라졸리닐, 퍼라졸리디닐, 퍼리디닐, 퍼리미디닐, 퍼리다지닐, 퍼롤릴, 퍼롤리닐, 퍼롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오페라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 트리티아닐을 포함한다. 비사이클릭 환 시스템은 본원에 정의된 아릴 그룹, 본원에 정의된 사이클로알킬 그룹 또는 다른 모노사이클릭 환 시스템에 융합된 상이한 모노사이클릭 환 시스템에 의해 예시된다. 비사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들면, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥시닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조페라닐, 벤조티오페라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 이소벤조푸라닐, 이소벤조티에닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 4H-페리도(1,2-a)페리미딘-4-온, 페라노페리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 및 티오페라노페리디닐을 포함한다. 트리사이클릭 환 시스템은 본원에 정의된 아릴 그룹, 본원에 정의된 사이클로알킬 그룹 또는 모노사이클릭 환 시스템에 융합된 상기한 비사이클릭 환 시스템에 의해 예시된다. 트리사이클릭 환 시스템의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아크리디닐, 카바졸릴, 카보리닐, 디벤조(b,d)푸라닐, 디벤조 (b,d) 티에닐, 나프토(2,3-b)푸란, 나프토(2,3-b)티에닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 티안트레닐, 티오크산테닐 및 크산테닐을 포함한다.

[0049]

본 발명에 따라서, 헤테로사이클은 치환되지 않거나 알케닐, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐 알킬, 알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알킬카보닐옥시, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴카보닐, 아릴옥시, 카복시, 카복시알킬, 시아노, 시아노알킬, 포밀, 할로겐, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 머캅토, 니트로, 페닐, $R_E R_F N^-$, $R_G R_H NC(O)-$ 및 $R_G R_H NS(O)_2^-$ (여기서, R_E 및 R_F 는 알킬, 알킬카보닐, 알콕시카보닐 및 알킬설포닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, R_G 및 R_H 는 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0050]

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 헤테로사이클이다. 헤테로사이클알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 페리딘-3-일메틸 및 2-페리미딘-2-일프로필 등을 포함한다.

[0051]

본원에 사용된 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 그룹이다.

[0052]

본원에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 본원에 정의된 알킬 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 하이드록시 그룹이다. 하이드록시알킬의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시부틸 등을 포함한다.

[0053]

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클카보닐"은 본원에 정의된 카보닐 그룹에 의해 모 분자에 부가된 본원에 정의된 헤테로사이클이다. 헤테로사이클카보닐의 대표적인 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 페리딘-3-일카보닐 및 2-페리미딘-2-일카보닐 등을 포함한다.

[0054]

본원에 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 그룹이다.

[0055]

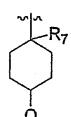
본 발명은 화학식 I의 화합물 (여기서, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_A , R_B , R_C 및 R_D 는 본원에 정의된 바와 같다)에 관한 것이다.

[0056]

본 발명은 또한 효소적 활성을 억제하여 DPP-IV에 의해 매개되는 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 효소적 활성을 통해 조절되는 것으로 공지된 질환은 당뇨병, 특히 II형 당뇨병, 뿐만 아니라, 고혈당증, 증후군 X, 고인

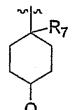
술린혈증, 비만, 동맥경화증, 다수의 면역 질환이다. 따라서, 본 발명의 양태에 따라서, 당뇨병, 특히 II형 당뇨병, 뿐만 아니라 고혈당증, 중후군 X, 고인술린혈증, 비만, 동맥경화증 및 다수의 면역 질환의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

- [0057] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고, X, R₁, R₂ R₃, R₄, R₅ 및 R₆이 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0058] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X, R₂, 및 R₃은 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0059] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 알콕시알킬, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴알킬 및 헤테로사이클알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X 및 R₃이 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0060] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 수소이고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0061] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 알키닐은 에티닐 및 프로피닐이고; R₂가 알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 수소이고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0062] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0063] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알키닐이고, 여기서, 알키닐은 에티닐 또는 프로피닐이고; R₂가 수소이고; R₃이 사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0064] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 수소이고; R₃이 사이클로알킬이고, 여기서, 상기 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0065] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 R₆-0-사이클로헥실이고; R₆가 수소, 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0066] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁이 알키닐이고, 여기서, 상기 알키닐은 에티닐 또는 프로피닐이고; R₂가 수소이고; R₃이 R₉이고; R₉가 수소, 아릴 및 헤�테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0067] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁ 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되



넓이고; R₂가 수소이고; R₃이 R₉이고; R₉가 수소, 아릴 및 헤�테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0068] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₀이 시아노이고; R₁ 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되



고; R_2 가 수소이고; R_3 이 R_9 이고; R_9 가 수소, 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 알킬이고; 여기서, R₃의 알킬 그룹은 알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐NH, 알킬NH, 카복시 및 하이드록시로 이루어진 그룹의 치환체에 의해 치환되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R_1 이 알키닐이고, 여기서, 알키닐은 에티닐 또는 프로피닐이고; R_2 가 수소이고; R_3 이 알킬이고; 여기서, R_3 의 알킬 그룹은 알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐NH, 알킬NH, 카복시 및 하이드록시로 이루어진 그룹의 치환체로 치환되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R_1 이 시아노이고; R_1 이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_2 가 수소이고; R_3 이 알킬이고; 여기서, R_3 의 알킬 그룹은 알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐NH, 알킬NH, 카복시 및 하이드록시로 이루어진 그룹의 치환체에 의해 치환되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R_1 이 시아노이고; R_1 이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_2 가 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_3 이 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서, 상기 헤�테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 트리티아닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R₁이 시아노이고; R₁이 알키닐 (여기서, 알키닐은 에티닐 또는 프로파닐이다)이고; R₂가 수소이고; R₃이 아릴 및 헤테로사이클로부터 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서, 상기 헤테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제피닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 트리티아닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X는 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R_1 이 시아노이고; R_1 이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_2 가 수소이고; R_3 이 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 여기서, 상기 헤테로사이클은 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제페닐, 1,3-디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 푸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지

닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티에닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴리닐 설폰), 티오피라닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 및 트리티아닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X는 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0074] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 수소이고; R₃이 혼테로사이클이고; 여기서, 상기 혼테로사이클은 피페리딘이고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0075] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐이고; R₂가 알킬, 사이클로알킬 및 혼테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 아릴알킬 및 혼테로사이클알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0076] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알키닐이고, 여기서, 상기 알키닐은 에티닐 또는 프로피닐이고; R₂가 수소이고; R₃이 아릴알킬 및 혼테로사이클알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0077] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂



가 알킬, 사이클로알킬 및 혼테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₃이 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₈이 수소, 알킬카보닐, 아릴 및 혼테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0078] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고, R₁이 알키닐이고, 여기서, 상기 알키닐은 에티닐 또는 프로피



닐이고, R₂가 수소이고; R₃이 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₈이 수소, 알킬카보닐, 아릴 및 혼테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0079] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고, R₁이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂



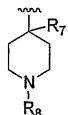
가 수소이고; R₃이 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₈이 아릴카보닐 및 혼테로사이클카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0080] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알키닐이고, 여기서 알키닐은 에티닐 또는



프로피닐이고; R₂가 수소이고; R₃이 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₈이 아릴카보닐 및 혼테로사이클카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

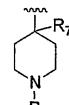
[0081] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택



되고; R_2 가 수소이고; R_3 이 이고; R_7 이 헤테로사이클이고, 여기서, 상기 헤테로사이클은 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_8 이 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. R_8 의 아릴 및 헤테로사이클은 치환되지 않거나 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알킬, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알킬, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알킬, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알킬, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알킬, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알킬, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알킬, 시아노알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알킬, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알킬, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0082]

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R 이 시아노이고; R_1 이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_2



가 수소이고; R_3 이 헤테로사이클이고, 여기서, 상기 헤테로사이클이 이고; R_7 이 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_8 이 아릴카보닐 및 헤테로사이클카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물의 R_8 의 아릴카보닐 그룹의 아릴 그룹은 치환되지 않거나 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알킬, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알킬, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알킬, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알킬, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알킬, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알킬, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알킬, 시아노알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알킬, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알킬, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 상기 헤테로사이클카보닐의 헤테로사이클 그룹은 아릴카보닐 그룹의 아릴 그룹의 경우 상기한 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0083]

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R 이 시아노이고; R_1 이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_2 가 알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_3 이 아릴-0-알킬, 아릴-NH-알킬, 헤테로사이클-0-알킬 및 헤테로사이클-NH-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0084]

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R 이 시아노이고, R_1 이 알키닐이고, 여기서 상기 알키닐은 에티닐 또는 프로피닐이고, R_2 가 수소이고; R_3 이 아릴-0-알킬, 아릴-NH-알킬, 헤테로사이클-0-알킬 및 헤테로사이클-NH-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0085]

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R 이 시아노이고; R_1 이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R_2 및 R_3 이 이들에 결합된 원자와 함께 3-이소퀴놀린, 2-피롤리디닐, 2-퀴놀리닐, 2-테트라하이드로퀴놀리닐 및 3-테트라하이드로이소퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

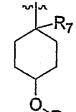
[0086]

본 발명의 추가의 양태에 따라서, R 이 시아노이고; R_1 이 알키닐이고, 여기서, 상기 알키닐은 에티닐 또는 프로피닐이고; R_2 및 R_3 이 이들에 결합된 원자와 함께 3-이소퀴놀린, 2-피롤리디닐, 2-퀴놀리닐, 2-테트라하이드로퀴놀

리닐 및 3-테트라하이드로이소퀴놀리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0087] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂ 및 R₃이 이들에 결합된 원자와 함께 3-이소퀴놀리닐을 형성하고, X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0088] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂



가 수소이고; R₃이 R₉-0-사이클로알킬이고, 여기서, 상기 R₉-0-사이클로알킬은 R₉이고; R₇이 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₉는 수소, 아릴, 퍼리딘 및 퍼리미딘로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. R₉의 아릴 그룹 또는 퍼리딜 그룹은 치환되지 않거나 알킬, 알콕시, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알킬, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알킬, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알킬, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알킬, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알킬, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알킬, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알킬, 시아노알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알킬, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알킬, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0089] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐, 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 수소이고; R₃이 아릴알킬 및 헤테로사이클알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. R₃의 아릴알킬의 아릴 그룹 및 헤�테로사이클알킬의 헤�테로사이클은 치환되지 않거나 알킬, 알콕시, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알킬, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알킬, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알킬, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알킬, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알킬, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알킬, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알킬, 시아노알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알킬, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알킬, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤�테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된다. 본 발명의 하나의 구체적인 양태에서, 헤�테로사이클알킬의 헤�테로사이클은 퍼리딘이다.

[0090] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 수소이고; R₃이 아릴NH알킬-, 아릴-0-알킬-, 헤테로사이클NH알킬- 및 헤테로사이클-0-알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. R₃의 아릴NH알킬- 및 아릴-0-알킬-의 아릴 그룹 및 헤�테로사이클NH알킬- 및 헤테로사이클-0-알킬-의 헤�테로사이클은 치환되지 않거나 알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알킬, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알킬, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알킬, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알킬, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알킬, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알킬, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알킬, 시아노알케닐, 할로, 할로알킬, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알킬, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알킬, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤�테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된다.

치환된다.

- [0091] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 수소이고; R₃이 알킬이고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명의 하 나의 구체적인 양태에서, R₃의 알킬 그룹은 치환되지 않거나 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알케닐, 할로, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된다.
- [0092] 본 발명의 추가의 양태에 따라서, R이 시아노이고; R₁이 알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R₂가 수소이고; R₃이 비사이클로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클 및 트리사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; X가 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명의 R₃의 비사이클로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클 또는 트리사이클로알킬은 치환되지 않거나 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시알케닐, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일옥시알케닐, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알케닐, 알킬설포닐, 알킬설포닐알케닐, 아미노, 아미노알케닐, 아미노설포닐, 아미노설포닐알케닐, 카복스알데히드, (카복스알데히드)알케닐, 카복스아미도, 카복스아미도알케닐, 카복시, 카복시알케닐, 시아노, 시아노알케닐, 할로, 할로알케닐, 하이드록시, 하이드록시알케닐, 니트로, 퍼플루오로알킬, 퍼플루오로알콕시, 퍼플루오로알콕시알케닐 티오알콕시, 티오알콕시알케닐, 치환되지 않거나 치환된 아릴, 치환되지 않거나 치환된 헤�테로아릴 및 치환되지 않거나 치환된 헤�테로사이클로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환될 수 있다.
- [0093] 본 발명의 구체적인 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음 화합물을 포함한다.
- [0094] (2S,5R)-5-에티닐-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0095] (2S,5R)-5-에티닐-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0096] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0097] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-비닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0098] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0099] (2S,5S)-5-에틸-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0100] (2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에틸피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0101] (2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-비사이클로(2.2.1)헵트-2-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0102] (2S,5S)-1-L-류실-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0103] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-피리딘-2-일피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0104] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(3-시아노-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0105] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-(3-시아노-피리딘-3-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0106] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-메톡시카보닐벤조일)피페리딘-4-일)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0107] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-카복시-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0108] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일}글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0109] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0110] (2S,5R)-1-{N-(1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0111] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-피리딘-2-일피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;

- [0112] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)페리미딘-2-일)페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0113] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-이소니코티노일-4-메틸페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0114] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-카복시-페리딘-2-일)페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0115] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-시아노-페리딘-3-일)페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0116] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-트랜스(4-하이드록시사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0117] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((4'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0118] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0119] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0120] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-트랜스(페리딘-3-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0121] (2S,5R)-1-(N-(4-트랜스((5-클로로페리딘-3-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0122] (2S,5R)-1-(N-(4-트랜스(4-시아노페녹시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0123] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0124] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(3-페리딘-4-일-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0125] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(페리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0126] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-트랜스(5-시아노-페리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0127] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(페리미딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0128] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(5-시아노-페리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0129] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0130] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-((5-플루오로페리딘-3-일)옥시)-1-메틸사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0131] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-카복시-페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0132] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-(2-(2-옥소페롤리딘-1-일)-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0133] (2S,5R)-1-(N-(4-(4-시아노-2-메톡시페녹시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0134] (2S,5R)-1-(N-(4-트랜스((5-클로로페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0135] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-트랜스(페리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0136] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((5-플루오로페리딘-3-일)옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0137] (2S,5R)-1-(N-(4-트랜스((5-브로모페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0138] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(페리딘-3-일옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0139] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0140] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노-페리딘-2-일옥시)에틸)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0141] (2S,5R)-1-(N-(3급-부틸)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;
- [0142] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-(퀴놀린-4-일아미노)에틸)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴;

- [0143] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(2-(4-플루오로페닐)-1,1-디메틸에틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0144] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸프로필)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0145] (2S,5R)-1-{N-(2-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0146] (2S,5R)-1-{N-((1R,4S)-비사이클로(2.2.1)헵트-2-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0147] (2S,5R)-5-에티닐-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0148] (2S,5R)-1-(N-1-아다만틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0149] (2S,5R)-1-(N-사이클로헥실글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0150] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메톡시메틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0151] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-테트라하이드로-2H-피란-4-일글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0152] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0153] (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0154] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0155] (2S,5R)-5-에티닐-1-L-류실파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0156] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0157] (2S,5R)-1-((2R)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0158] (2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0159] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0160] (2S,5R)-5-프로프-1-이닐-1-(N-{4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0161] (2S,5R)-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0162] (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0163] (2S,5S)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0164] (2S,5S)-4,4-디플루오로-5-메틸-1-L-발릴파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0165] (2S,5S)-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0166] (2S,5S)-4,4-디플루오로-1-L-류실-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0167] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-비닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0168] (2S,5R)-1-((2R)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-비닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0169] (2S,5S)-1-{N-((2R,5S)-헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0170] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-3급-부톡시카보닐-피페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0171] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-5-시아노-피리딘-2-일피페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0172] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0173] (2S,5R)-1-{N-(1-(3-시아노페닐)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0174] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-시아노벤조일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0175] N-(1-(3-클로로페닐)-1H-인돌-5-일)-5-메틸-3-페닐이속사졸-4-카복스아미드;
- [0176] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-브로모벤조일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0177] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)파페리딘-4-일}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;

- [0178] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-2-플루오로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0179] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(3-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0180] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0181] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-{(5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0182] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0183] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-4-일)옥시)사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0184] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(4'-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-3-일)옥시}사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0185] (2S,5R)-1-(N-{4-(3-시아노-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0186] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-브로모페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0187] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-3-플루오로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0188] (2S,5R)-1-(N-{4-(2-시아노-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0189] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0190] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-클로로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0191] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0192] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스(2-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0193] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(4-페리딘-4-일-3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0194] (2S,5R)-1-(N-{4-(3-시아노-5-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0195] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-(4-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0196] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-(3-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0197] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-{(5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0198] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0199] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((3-브로모페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0200] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0201] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-1-메틸사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0202] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0203] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-(2-카복시-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)피롤리딘-2-카보니트릴;
- [0204] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-클로로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴;

- [0205] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-트랜스{(5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0206] (2S,5R)-1-{N-4-트랜스(4-브로모페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0207] (2S,5R)-1-(N-{1,1-디메틸-2-((3-시아노-6-메틸파리딘-2-일)아미노)에틸}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0208] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-((5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시)에틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0209] (2S,5R)-1-(N-{1,1-디메틸-2-((3-시아노-6-메틸파리딘-2-일)옥시)에틸}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0210] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0211] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(파리딘-2-일메틸)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0212] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(2-파리딘-4-일에틸)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0213] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((1-3급-부톡시카보닐파페리딘-4-일)메틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0214] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(3-메틸아미노)프로필)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0215] (2S,5R)-1-(N-(4-3급-부톡시카보닐부틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0216] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0217] (2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(3-시아노파리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0218] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-((4-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)아미노)에틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0219] (2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-메톡시카보닐파리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0220] (2S,5R)-1-{N-(2-(2-시아노-5-플루오로페녹시)-1,1-디메틸에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0221] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-요오도벤질)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0222] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(3-(N-3급-부톡시카보닐-N-메틸아미노)프로필)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0223] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-카복시부틸)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0224] (2S,5R)-1-(N-(2-((3-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)아미노)에틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0225] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(3-이소프로포시프로필)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0226] (2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노-파리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0227] (2S,5R)-1-(N-(2-(4-카복시-아닐리노)-1,1-디메틸에틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0228] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(1-하이드록시-1-메틸에틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0229] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((2R,5S)-헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0230] (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실-(N-메틸-1-아미노사이클로펜탄카복시)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0231] (2S,5R)-1-(N-사이클로프로필글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0232] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-파페리딘-4-일글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0233] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((5R,7S)-3-하이드록시-1-아다만틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0234] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-테트라하이드로푸란-3-일글리실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0235] (2S,5R)-1-(N-사이클로헵틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0236] (2S,5R)-1-(N-사이클로부틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴;

- [0237] (2S,5R)-5-에티닐-1-(3-메틸-L-발릴)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0238] (2S,5R)-5-에티닐-1-(3-파리딘-4-일-L-알라닐)파롤리딘-2-카보니트릴; (2S,5R)-1-L-류실-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0239] (2S,5R)-1-(3-메틸-L-발릴)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0240] (2S,5R)-1-(N-사이클로부틸글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0241] (2S,5R)-1-(N-(4-트랜스 하이드록시사이클로헥실)글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0242] (2S,5R)-1-{N-((2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)글리실}-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0243] (2S,5S)-5-메틸-1-{N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-트리메틸비사이클로(3.1.1)헵트-3-일)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0244] (2S,5S)-1-{N-((5R,7S)-3-하이드록시-1-아다만틸)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0245] (2S,5S)-1-{N-(2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)글리실}-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0246] (2S,5S)-4,4-디플루오로-5-메틸-1-((5S)-5-메틸-L-프롤릴)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0247] (2S,5S)-1-(N-이소프로필글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0248] (2S,5S)-1-L-이소류실-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0249] (2S,5S)-5-메틸-1-{N-(2-(5-시아노-파리딘-2-일아미노)에틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0250] (2S,5S)-5-메틸-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0251] (2S,5S)-1-(3-사이클로프로필-L-알라닐)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0252] (2S,5S)-5-메틸-1-D-프롤릴파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0253] (2S,5S)-1-(N-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0254] (2S,5S)-5-메틸-1-L-발릴파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0255] (2S,5S)-5-메틸-1-(4-메틸-L-류실)파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0256] (2S,5S)-1-(N-(4-트랜스하이드록시사이클로헥실)글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0257] (2S,5S)-1-(N-(3급-부틸)글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴;
- [0258] (2S,5S)-5-메틸-1-((5S)-5-메틸-L-프롤릴)파롤리딘-2-카보니트릴 및
- [0259] (2S,5S)-1-(3-사이클로헥실-L-알라닐)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴.
- [0260] 본 발명의 화합물은 치료학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 용어 "치료학적으로 허용되는 염"은 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 질환의 치료에 적합하고, 합리적인 유익/유해 비가 적당하고, 이의 의도된 용도에 적합한 수용성 또는 유용성 또는 분산성인 당해 화합물의 염 또는 쯔비티이온이다. 당해 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 제조할 수 있거나, 별도로 화합물의 아미노 그룹과 적합한 산을 반응시켜 제조할 수 있다. 대표적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알카네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포메이트, 이세티오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말테이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로파오네이트, 피크레이트, 옥살레이트, 말테이트, 피발레이트, 프로리오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 파라-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 하이드로클로릭, 하이드로브로믹, 설플릭, 포스포릭 등을 포함한다. 당해 화합물의 아미노 그룹은 또한 알킬 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴 등으로 4급화될 수 있다. 본 발명은 R₃이 부착된 화학식 I의 질소에 형성된 약제학적으로 허용되는 염을 고려한다.
- [0261] 염기성 부가 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 카복실 그룹을 적합한 염기, 예를 들면, 하이드

록사이드, 금속 양이온, 예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄의 카보네이트 또는 비카보네이트 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시켜 제조할 수 있다. 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리진, N-메틸모르폴리닐, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리진, 피페라진 등으로부터 유도된 4급 아민 염은 본 발명의 범위내에 존재하는 것으로 고려된다.

[0262] 본 발명의 화합물은 또한 치료학적으로 허용되는 전구약물로서 전제할 수 있다. 용어 "치료학적으로 허용되는 전구약물"은 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 적합한 유익/유해 비에 적합하고, 이의 의도된 용도에 효과적인 전구약물 또는 쓰비터이온이다. 용어 "전구약물"은 예를 들면, 혈액내 가수분해에 의해 화학식 I의 모 화합물로 생체내에서 신속하게 변형되는 화합물이다.

[0263] 비대칭 중심이 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 당해 화합물의 개별적인 입체이성체를 키랄성 출발 물질로부터의 합성 또는 라세미체 혼합물의 제조 및 부분입체이성질체의 혼합물로의 변환에 의한 분리, 후속적인 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술 또는 키랄성 크로마토그래피에서의 에난티오머의 직접 분리에 의해 제조할 수 있다. 특정한 입체 화학의 출발 물질은 시판되거나 하기 기재된 방법으로 제조되거나 당해 기술 분야에 널리 공지된 방법으로 해결될 수 있다.

[0264] 기하학적 이성체가 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명은 다양한 기하학적 이성체 및 탄소-탄소 이중 결합, 사이클로알킬 그룹 또는 헤테로사이클로알킬 그룹 주위의 치환체를 처리하여 수득되는 이의 혼합물을 고려한다. 탄소-탄소 이중결합 주위의 치환체는 Z 또는 E 배치로 존재하는 것으로 지정되고, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 주위의 치환체는 시스 또는 트랜스 배치로 존재하는 것으로 지정된다.

[0265] 본 발명의 화합물의 치료학적 조성물은 하나 이상의 치료학적으로 허용되는 부형제와 함께 제형화되어 동일한 유효량을 포함한다. 본원에 사용되는 용어 "치료학적으로 허용되는 부형제"는 비독성, 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 형태의 보조 제형을 나타낸다. 치료학적으로 허용되는 부형제의 예는 당; 셀룰로스 및 이의 유도체; 오일; 글리콜; 용액; 완충액, 착색제, 방출제, 피복제, 감미제, 향미제 및 방향제 등을 포함한다. 이의 치료학적 조성물은 비경구, 수조내, 경구, 직장, 또는 복막내에 투여될 수 있다.

[0266] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 유화제, 미세유화제, 용액, 혼탁제, 시럽 및 엘리시르와 같은 동일한 제형을 포함한다. 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 희석제 및/또는 용해제 또는 유화제를 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물의 주사 제형은 멸균성, 주사 가능한, 수성 및 유성 용액, 혼탁액 또는 유화제를 포함하고, 또한 비경구로 허용되는 희석제, 분산제, 습윤제 또는 혼탁제로 제형화될 수 있다. 이러한 주사 제형은 박테리아-보유 필터를 통해 여과하여 멸균될 수 있거나, 주사 매질에 용해되거나 분산되는 멸균제로 제형화된다.

[0267] 본 발명의 화합물에 의한 DPP-IV의 억제는 낮은 수용해도를 갖는 결정성 또는 무정형 물질의 액체 혼탁액을 사용하여 지연될 수 있다. 화합물의 흡수 속도는 용해속도에 의존하고 이는 결정화도에 의존한다. 비경우 투여된 화합물의 지연된 흡수는 오일 중에 화합물을 용해시키거나 혼탁시켜 수행할 수 있다. 당해 화합물의 주사가 가능한 저장 형태는 또한 생분해성 중합체에서 동일하게 미세캡슐화하여 제조할 수 있다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용된 중합체의 특성에 좌우되어, 방출 속도는 조절할 수 있다. 저장성 주사가능한 제형은 또한 체 조직과 상용성인 화합물을 리포좀 또는 미세유화제에 포함시켜 제조할 수 있다.

[0268] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 형태에서, 당해 화합물을 하나 이상의 불활성 물질, 치료학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 담체, 충전제, 증량제, 분해제, 용액 지연제, 습윤제, 흡수제 또는 윤활제와 함께 혼합한다. 캡슐, 정제 및 환제와 함께, 당해 부형제는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 직장 투여용 좌제는 화합물을 직장 중 유체이고 통상적인 온도에서 고체인 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다.

[0269] 본 발명의 화합물은 상기 논의된 하나 이상의 부형제로 미세캡슐화될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태를, 예를 들면, 장 및 지연-제어용 피복제 및 엘로 제조할 수 있다. 이러한 형태에서, 당해 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합할 수 있고, 임의로 정제용 윤활제 및 조제를 포함할 수 있다. 캡슐은 또한 임의로 장 관의 목적하는 부분에서 화합물의 방출을 지연시키는 불투명제를 포함할 수 있다.

- [0270] 경피성 패치는 본 발명의 화합물이 신체로 조절되어 전달되는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 적합한 매질 중 화합물을 용해시키거나 분산시켜 제조한다. 흡수 증진제는 또한 피부를 통한 화합물의 유동성을 증가시키는데 사용할 수 있고, 흡수 속도를 조절하여 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔 중 화합물을 분산시켜 조절할 수 있다.
- [0271] 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 임의의 양으로 임의의 시간 동안 환자에게 투여하여 질환을 치료하거나 예방할 수 있다. 용어 "치료학적 유효량"은 약제의 치료에 사용할 수 있는 합리적인 유익/유해 비에서 DPP-IV를 억제하여 질환을 효과적으로 개선하는 화학식 I의 화합물의 충분한 양이다. 특정 환자에 대한 특정한 치료학적 유효 투여 수준은 치료될 질환; 질환의 중증도; 사용되는 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강상태, 성 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 방출 속도; 치료 기간; 및 조합되거나 동시에 수행되는 치료에 사용되는 약물을 포함하는 다양한 인자에 의존할 수 있다.
- [0272] 단일 또는 분리된 투여형태의 DPP-IV의 활성을 억제하는데 필요한 본 발명의 화합물의 전체 일일 투여량은 예를 들면, 약 0.01 내지 약 50mg/kg/day 체중일 수 있다. 보다 바람직한 범위에서, 본 발명의 화합물은 약 0.1 내지 25mg/kg/day 체중의 단일 또는 분리된 투여형태에서 DPP-IV의 활성을 억제한다. 단일 투여 조성물은 일일 투여를 구성하기 위해 본 발명의 화합물의 이러한 양 또는 다수의 투여량을 포함할 수 있다. 일반적으로, 치료 섭생은 일일 단일 투여 또는 다수 투여로 화합물 약 10 내지 약 1000mg을 치료가 필요한 환자에 투여할 수 있다.
- [0273] 생물학적 데이타
- [0274] 래트 DPP-IV의 분리
- [0275] DPP-IV를 문헌에 기재된 바와 같이 래트 신장으로부터 균질성 (전기영동)을 갖도록 정제한다[참조: Arch. Biochem. Biophys. 1995, 323, 148-154]. 래트 신장 (120g)을 물 4용적에서 균질화하고, 당해 균질 혼탁액을 15분 동안 1000g에서 원심분리시킨다. 상청액의 pH를 1M HCl로 3.9로 조절하고, 효소를 18시간 동안 37°C에서 자기 분해하여 용해시킨다. 원심분리 후 수집된 상청액의 pH를 1M 트리즈마 (Trizma) 염기로 7.2로 조절하고, 당해 효소를 90% 포화도 (용액 리터당 고체 암모늄 살레이트 662g)로 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 로 침전시킨다. 용해된 침전물을 NaCl 을 최종 농도 0.1M로 포함하는 10mM Tris-HCl 완충액 pH 7.5로 평형을 유지시키고 기저로부터 발달시켜 세파덱스 (Sephadex) G-200 (1m x 5cm)으로 크로마토그래피한다. 효소 활성을 포함하는 분획을 수집하고, 10mM Tris-HCl, pH 7.5로 평형을 유지하고 10mM Tris-HCl 중에 제조된 250-mL 선형 0 내지 0.4M NaCl 구배로 용리하여 DE-52 (16 x 2.5cm) 상에서 크로마토그래피한다. 이어서, DPP-IV를 포화 상태 (pH 7.5의 0.05M Tris-HCl 1리터당 황산암모늄 144g)에서 25% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 로 평행을 유지하고 페닐 세파로스 (Sephadose) 칼럼 (12 X 2cm) 상에서 크로마토그래피하여 다른 브러쉬 보더 (brush border) 웨პ티다제로부터 재용해한다. 당해 효소를 25-0% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 의 200-mL 선형 구배로 균질한 형태로 용리하고, 0.05M Tris HCl 완충액을 제조한다.
- [0276] 사람 DPP-IV
- [0277] Caco-2 세포를 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션 (American Type Culture Collection; P. O. Box 3605, Manassas, VA)으로부터 입수하고, 10% 태아 소 혈청 및 항생제/항진균제가 보충된 낮은 글루코즈 DMEM 배지에서 5% CO_2 하에 37°C로 배양하고 유지시킨다. 추출물을 제조하기 위한 준비시, 세포를 7일내에 포화 상태 (confluence)에 도달하도록 하는 밀도로 접종시킨다. 세포를 추가로 14일 동안 배양하여 DPPIV 발현이 최대가 되도록 한다. 수거 당일에, 세포를 둘베코 (Dulbecco) PBS로 1회 세척하고 50mM Tris HCl, 0.5% Nonidet P40 및 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 아프로티닌을 함유하는 10mM NaCl (pH 8.0) 속에 가용화시킨다. 추출물을 4°C에서 30분 동안 35,000g로 원심분리하여 청정화시킨다.
- [0278] DPP-IV에 대한 억제 상수 측정
- [0279] DPP-IV 활성을, 대용 기질 Gly-Pro-7-아미도-메틸쿠마린 (Gly-Pro-AMC, 카탈로그 번호 G-2761, 제조원: Sigma, St. Louis, MO)의 가수분해 속도를 측정함으로써 결정한다. 흑색 96웰 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌 플레이트에서 실온에서 총 용적을 웰당 100 μL 로 하여 검정을 수행한다. 화합물의 적절한 회색액을 DMSO 속에서 제조한

다음, 물 속에 10배 희석시킨다. 5가지 농도의 화학식 I의 화합물 (억제제) $10\mu\text{l}$ 또는 물 중 10% DMSO를 25mM HEPES (pH 7.5), 150mM NaCl 및 0.12mg/ml BSA를 함유하는 검정 완충액 속에 희석된 DPP-IV $80\mu\text{l}$ 를 함유하는 개개의 웰에 첨가한다. 실온에서 10분 후, 물 중의 280, 700, 1750 또는 3500 μM 의 Gly-Pro-AMC $10\mu\text{l}$ 를 첨가하여 반응을 개시한다. DPP-IV 활성은 형광 생성물 아미도-메틸쿠마린 (AMC)를 형성시키는데, 이를 적절한 플레이트 판독기를 이용하여 37분 동안 매 112초마다 350nm에서의 여기 및 460nm에서의 형광 방출의 측정에 의해 연속적으로 모니터링한다. 460nm에서의 형광을 표준 곡선을 사용하여 나노몰의 AMC로 전환시키고, AMC 형성의 초기 속도를 계산한다. 각 농도의 화학식 I의 화합물 (억제제) 또는 DMSO 대조군의 경우, 초기 속도를 사용하여 비선형 회귀 분석법 (GraphPad Software Prism 3.0)에 의해 미하엘리스-멘튼 (Michaelis-Menten)의 직각쌍곡선에 풋팅 (fitting)시킨다. 외관적 K_m/V_{max} 대 억제제 농도의 비를 플로팅하고, 경쟁적 K_i 를 선형 회귀분석법으로 계산하여 네가티브 x-절편이 되도록 하다. 비경쟁적 K_i 를 외관적 V_{max} 대 억제제 농도의 역수 플롯의 x-절편으로부터 유사하게 계산한다[참조: Cornish-Bowden, A. 1995. Fundamentals of Enzyme Kinetics. Revised edition. Portland Press, Ltd., London, U.K.].

[0280] 본 발명의 화합물은 DPP-IV 유도된 형광을 약 $0.014\mu\text{M}$ 내지 약 $7\mu\text{M}$ 범위의 억제 상수로 억제하는 것으로 밝혀졌다. 바람직한 범위에서, 본 발명의 화합물은 DPP-IV 유도된 형광을 약 $0.014\mu\text{M}$ 내지 약 $1\mu\text{M}$ 범위의 억제 상수로 억제하였으며, 보다 바람직한 범위에서는, 본 발명의 화합물은 DPP-IV 유도된 형광을 약 $0.014\mu\text{M}$ 내지 약 $0.5\mu\text{M}$ 범위의 억제 상수로 억제하였다.

[0281] DPP-IV 활성의 억제제로서, 본 발명의 화합물은 DPP-IV에 매개된 질환의 치료에 유용하다. DPP-IV에 매개된 질환은 당뇨병, II형 당뇨병, 고혈당증, 중후군 X, 고인슐린혈증 및 비만을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, II형 당뇨병, 고혈당증, 중후군 X, 고인슐린혈증 및 비만의 질환의 치료에 유용하다.

[0282] 디펩티딜-펩티다제 IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5; CD26)는 다른 α - β 하이드록실라제 (예를 들면, 프롤릴 올리고펩티다제)에 상당한 상동성을 갖는 세린 프로테아제를 분해하는 후-프롤린이다. DPP-IV는 플라즈마에서 순화하고 다양한 조직에서 생성되는 II형 막 단백질에서 몸 전체, 예를 들면, 신장, 간 및 장에서 발견된다. DPP-IV는 접근 가능한 아미노-말단 Xaa-Pro- 또는 Xaa-Ala-디펩타이드 서열과 함께 특정 기질을 분해하는 역할을 하고, 비활성이거나 이의 생물학적 활성에서 변성된다. 중요한 DPP-IV 기질은 성장 호르몬 방출 호르몬, 글루카곤-유사 웨بت아이드 또는 (GLP)-1 및 2, 위 억제 폴리펩타이드 (GIP) 및 특성 케모킨 유사 RANTES (regulated on activation, Normal T cell expressed and secreted), 베타세포 세포-유도된 인자, 에옥탁신 및 대식세포-유도된 케모킨을 포함한다[참조: Mentlein, R. Regulatory Peptides, 1999, 85, 9-24].

[0283] DPP-IV 기질, 글루카곤-유사 웨بت아이드 (GLP)-1는 영양분을 경구로 섭취한 후 말단 작은 장 및 결장에서 L 세포로부터 방출된다. 활성 GLP-1(7-36)아미드는 글루코스 자극 인슐린 분비를 증가시키는 인크레틴이다[참조: Drucker, D. J. Diabetes, 1998, 47, 159-169]. GLP-1(7-36)아미드에 의해 야기되는 다른 활성은 인슐린 유전자 발현의 자극, 췌장 β 세포에서 영양 효과, 글루카곤 분비의 억제, 포만의 촉진, 음식 섭취의 억제 및 위 배출 지연을 포함한다[참조: Drucker, D. J. Diabetes, 1998, 47, 159-169]. GLP-1(7-36)아미드의 이러한 효과는 글루코스 항상성 및 부전 글루코스 내성의 조건에서 혈액 글루코스 수준의 정상화에 기여한다. 이와 관련하여, GLP-1(7-36)아미드는 인슐린-의존성 및 인슐린-비의존성 당뇨병의 환자에게 식후 및 공복 당혈증을 감소시키는 것으로 증명되었다[참조: Nauck, et al., Hormone Metab. Res. 2002, 29, 411-416; Gutniak et al., J. Internal Medicine, 2001, 250, 81-87; Rauchman, et al., Diabetologia 1997, 40, 205-11; Ahren, B. Bioessays 1998, 20, 642-51]. GLP-1계 치료법은 II형 당뇨병의 치료에 치료학적 가능성을 갖는다. 그러나, 활성 GLP-1(7-36)아미드는 GLP-1(7-36)아미드의 His-Ala-di펩타이드의 아미노-말단의 DPP-IV 분해에 의해 신속하게 GLP-1(9-36)아미드로 변환된다[참조: Mentlein, et al., Eur. J. Biochem. 1993, 214, 829-835]. 수득한 GLP-1(9-36)아미드는 비활성이고, GLP-1 수용체의 길항제이다[참조: Knudson, et al., Eur. J. Pharmacol. 1996, 318, 429-35]. 순환 (1 내지 1.5분)에서 GLP-1(7-36)아미드의 짧은 반감기는 치료학적 제제로서 실용적이다 않고, GLP-1의 항당뇨병 활성을 증가시키는 대안적인 전량의 발달을 야기하였다. 하나의 전략은 DPP-IV 활성을 억제하여 GLP-1의 반감기 순환을 증가시키는 것이다[참조: Deacon, et al., Diabetes. 1995, 44, 1126-31]. 생체내에서 DPP-IV의 억제는 GLP-1(7-36)아미드의 순환 수준을 증가시켜 동시에 일어나는 인슐린영양 효과를 증가시킨다[참조: Deacon, et al., Diabetes. 1998, 47, 764-9]. DPP-IV 억제제는 인슐린-비의존성 당뇨병에서 글루코스 내성을 개선시키는 것으로 증명되었다[참조: Ahren, B., et al., Diabetes Care 2002, 25, 869-875]. 따라서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예에 특성화된 것을 포함하여 본 발명의 화합물을 당뇨병, 특히 인슐린-비의존성 당뇨병, 고혈당증, 고인슐린혈증 및 물질대사 중후군의 예방 또는 치료를 포함하는 부전 글루코스 내성과 관련되거나 야기되는 상태의 치료에 사용할 수 있다[참조: Johannsson, et al., J.

Endocrinol. Invest. 1999, 22 (5 Suppl), 41-6].

[0284] 현저한 유사성이 물질대사 증후군 (증후군 X) 및 치료되지 않은 성장 호르몬 결핍 사이에 존재한다. 복부/내장 비만 및 인슐린 저항은 둘 다의 증후군을 특징으로 한다[참조: Reaven, GM, Physiol. REV. 1995, 75, 473-86; Johansson, et al., Metabolism. 1995, 44, 1126-29]. 성장 호르몬은 바람직하게는 복부/내장 비만에 관련된 동요, 증가된 인슐린 민감성 및 지질단백질 물질 대사 및 이완 혈압의 감소에 영향을 미친다[참조: Barreto-Filho, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87 (5), 2018-23; Colao et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87 (3), 1088-93; Gothenstrom, et al., J. Clin. Endocrinol Metab. 2001, 86 (10), 4657-65; Johannsson, et al., J. Endocrinol Invest. 1999, 22 (5 Suppl), 41-6; Johannsson, et al., J. Clin. Endocrinol Metab. 1997, 82 (3), 727-34].

[0285] 당뇨병 또는 증후군 X의 치료를 위해, 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 임의의 존재하는 항당뇨병제와 함께 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물에 배합하여 사용할 수 있는 제제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 인슐린, 인슐린 유사체, 예를 들면, 메카세민 등, 인슐린 분비촉진제, 예를 들면, 나테글리나이드 (nateglinide) 등, 비구아나이드 (biguanide), 예를 들면, 메트포르민 (metformin) 등, 설포닐우레아, 예를 들면, 클로로프로파미드, 글리피자이드, 글리부라이드 등, 인슐린 민감성제, 예를 들면, PPAR γ 작용제, 예를 들면, 트리글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존 등, a-글루코시다제 억제제, 예를 들면, 아카보즈, 보글리보즈, 미글리톨 등, 알도스리덕타제 억제제, 예를 들면, 조풀레스태트 등, 메티글리나이드, 예를 들면, 레파글리나이트 (repaglinide) 등, 글리코겐 포스포릴라제 억제제, GLP-1 또는 에센딘 (exendin)-4와 같은 GLP-1의 유사제 또는 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 항당뇨병제를 포함한다. 본 발명의 화합물 단독 또는 다른 제제와 배합하여 당뇨병 치유 능력은 문헌에 기재된 방법 또는 본원의 방법에 따라서 증명될 수 있다[참조: Zander, M.; Mustafa, T.; Toft-Nielsen, M. -B.; Madsbad, S.; Holst, J. J., Diabetes Care 2001, 24, 720-725].

[0286] DPP-IV-매개된 단백질가수분해는 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH) 분해 및 비활성의 주요 경로에 의해 정립된다 [참조: Kubiak, et al., Drug Metab. Dispos. 1989, 17, 393-7]. DPP-IV 분해를 억제하는 GHRH-유도체는 정맥 내로 투여하는 경우 생체내에서 보다 오래 안정하기 때문에 혈청 성장 호르몬 수준을 증가시킬 가능성이 있다. DPP-IV 억제는 GHRH 수준을 증가시켜 혈청 성장 호르몬 수준을 증가시키는 것으로 예상할 수 있다. 따라서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예에 특성화된 것을 포함하는 본 발명의 화합물을 대사 질환 (중추 비만, 이상지질 혈증), 골다공증 및 노화에 의한 약화를 포함하는 성장 호르몬의 결핍에 관련된 상태의 치료에 사용할 수 있다.

[0287] 당뇨병성이상지혈증은 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 적당히 높은 혈청 수준, 작은 LDL 입자 및 낮은 수준의 HDL 콜레스테롤을 포함하는 다수의 지질단백질 결점을 특징으로 한다. 인슐린-비의존성 당뇨병에 관련된 이상지질혈증은 GLP-1을 사용한 하기의 치료에서 당뇨병 상태를 개선시킨다[참조: Junti-Berggren, et al., Diabetes Care. 1996, 19, 1200-6]. DPP-IV 억제는 GLP-1(7-36)아미드의 순환 수준을 증가시켜 당뇨병성이상지혈증 및 관련된 합병증의 치료에 효과적일 수 있다는 것이 예상된다. 따라서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예에서 특성화된 것을 포함하는 본 발명의 화합물을 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 관련된 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0288] 건강한 사람, 비만한 사람 또는 인슐린-비의존성 당뇨병 환자에게 GLP-1(7-36)아미드의 비경구 주사는 포만감을 촉진시키고 음식 섭취를 억제하는 것으로 기록되었다[참조: Flint, et al., J. Clin. Invest. 1998, 101, 515-520; Naslund, et al., Am. J. Clin. Nutr. 1998, 68, 525-530; Gutzwiller, et al., AM. J. Physiol. 1999, 276, R1541-R1544]. DPP-IV 억제는 GLP-1 (7-36)아미드의 순환 수준을 증가시켜 비만에서 포함감, 인슐린-비의존성 당뇨병을 증가시키는 것으로 예상된다. 따라서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예에 의해 특성화되는 것을 포함하는 본 발명의 화합물을 비만의 치료에 사용할 수 있다.

[0289] 억제

[0290] 비만의 치료에서, 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 임의의 존재하는 문헌에 기재된 항비만제와 함께 사용할 수 있다[참조: Flint, A.; Raben, A.; Astrup, A.; Holst, J. J., J. Clin. Invest. 1998, 101, 515-520; Toft-Nielsen, M. -B.; Madsbad, S.; Holst, J. J., Diabetes Care 1999, 22, 1137-1143]. 본 발명의 화합물과 배합하여 사용할 수 있는 제제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 지방산 섭취 억제제, 예를 들면, 오를리스타트 (Orlistat) 등, 모노아민 재섭취 억제제, 예를 들면, 시부트라민 (Sibutramine) 등, 식욕억제제, 예를 들면, 덱스펜플루라민 (dexfenfluramine), 브로모크립틴 (bromocryptine) 등, 교감신경작용약, 웬터민

(phentermine), 펜디메트라진 (phendimetrazine), 마진돌 (mazindole) 등, 갑상선작용제 또는 당해 기술분야에 공지된 기타 다른 항비만제를 포함한다.

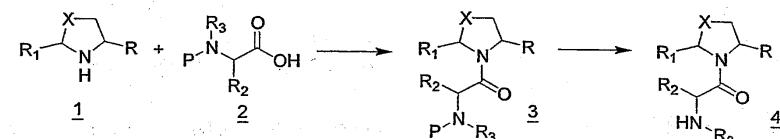
[0291] DPP-IV는 저밀도에서 안정한 T 세포의 분획을 나타내지만, 다음 T-세포 활성을 강하게 조절한다. DPP-IV는 T 세포 및 면역 시스템에서 중요한 기능할 할 수 있다. CD26의 효소 활성의 합성 억제제는 시험관내 및 생체내 임의의 면역 반응을 억제하는 것으로 나타났다. 가용성 파상풍 변성독소 항원으로 자극된 시험관내 재조합 가용성 DPP-IV는 말초 혈액 림프구의 증식반응을 증가시킨다. 또한, 증가 효과는 DPP-IV 효소 활성을 요구한다 [참조: Tanaka, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3082-86; Tanaka, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 4583]. 가용성 DPP-IV는 가용성 DPP-IV가 T 세포 면역 반응을 증진시켜 세포에 존재하는 항원의 직접적인 효과를 통해 항원을 회상하는 것으로 제안된 이의 디펩티딜 웨პ티다제 IV 활성을 통해 단핵세포 상 공동자극 분자 CD86의 발현을 조절한다[문헌: Ohnuma, et al., J. Immunol. 2001, 167 (12), 6745-55]. 결과적으로, DPP-IV 억제는 특정 면역 반응을 억제하는 것으로 예상되고, 면역 질환의 치료에 치료학적 이득을 갖는다. 따라서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예에 특성화된 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물은 류마티스관절염, 다발성 경화증, 피부경화증, 만성 염증성 장질환 또는 중후군 및 이식에서의 동종이식거부의 치료에 사용될 수 있다.

[0292] 케모킨 수용체, 특히 CCR5 및 CXCR4는 CD4+ 세포 및 이에 상응하는 리간드로의 HIV-1 진입의 공동인자로서 작용하고, HIV 진입 및 이에 따른 복제를 억제할 수 있다. CXC 케모킨, 인자-1(SDF-1)로 유도된 베텁질 세포는 T-림프구 및 단핵세포를 안정시키기 위한 케모킨이다. SDF-1은 SDF-1 β 에서 4개의 추가 C-말단 잔사가 상이한 SDF-1 α 및 SDF-1 β 의 두개의 접합된 변형으로서 존재한다. SDF-1 α 및 SDF-1 β 둘 다로부터 N-말단 Lys-Pro-잔기의 절두는 시험관내 이의 주화성 및 항바이러스성 활성의 손실을 야기한다[참조: Ohtsuki, et al., FEBS Lett. 1998, 431, 236-40; Shioda, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998 95 (11), 6331-6; Proost, et al., FEBS Lett. 1998, 432, 73-6]. DPP-IV는 T 세포 주화성 수용체 뿐만 아니라 T-트로피 HIV-1 균주의 주요한 공동수용체인 CXCR4를 위한 리간드로서 SDF-1 α 를 비활성화시킨다. DPP-IV 억제는 충분한 길이의 SDF-1 수준으로 증가시키고 이에 따라 CXCR4+ 세포로의 HIV-1 진입을 억제하는 것으로 예상할 수 있다. 따라서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예에 특성화된 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물은 HIV 감염 (AIDS)의 치료에 사용될 수 있다.

합성 방법

[0293] 당해 화합물 및 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 예시하는 다음 합성 반응식과 연관지어 보다 잘 이해할 수 있다. 출발 물질을 시판하는 공급원으로부터 수득하거나, 당해 기술분야에 공지도니 잘 정립된 문헌 방법에 따라 제조할 수 있다. 화학식 1의 화합물 (여기서, 그룹 R, R₁, R₂ 및 R₃은 달리 나타내지 않는 한 상기한 바와 같이 정의된다)의 합성은 다음과 같이 예시된다.

반응식 1

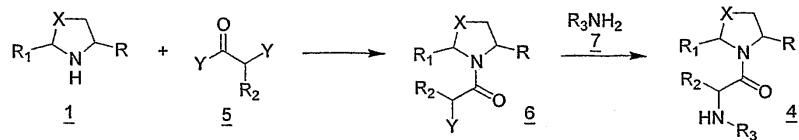


[0295]

[0296] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 시판되거나 당해 기술분야의 숙련가들에게 통상적으로 공지된 방법을 통해 시판되는 출발 물질로부터 개질될 수 있는 화학식 1의 화합물을 화학식 2의 화합물 (여기서, P는, 이에 제한되는 것을 아니지만, 3-부틸옥시카보닐, 벤질옥시카보닐 및 아세틸인 질소 보호 그룹이다)을 이에 제한되는 것은 아니지만, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-릴)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 및 4-디메틸아미노페리딘 (DMAP)과 같은 시약과 함께, 이에 제한되는 것은 아니지만, N-메틸모르폴리닐 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에, 이에 제한되는 것은 아니지만, 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 반응하여 화학식 3의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 3의 화합물을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 바와 같이 또는 문헌[참조: Greene, T. W. and Wuts, G. M. "Protective groups in Organic Synthesis", third ed. John Wiley & Sons, 1999]에 기재된 바와 같이 질소 보호 그룹을 탈 보호하는 것으로 공지된 시약과 반응시켜 대표적인 화학식 1의 화합물인 화학식 4의

화합물을 수득할 수 있다.

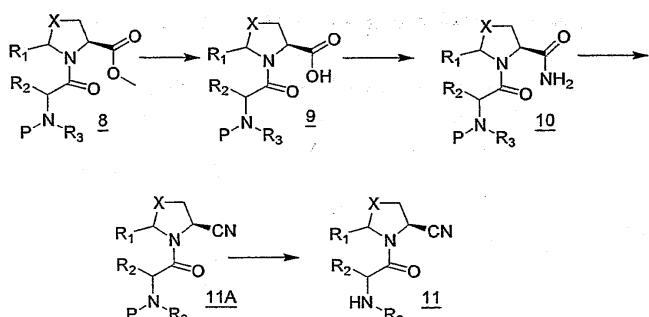
반응식 2



[0297]

또한, 대표적인 화학식 1의 화합물을 화학식 4의 화합물을 또한 반응식 2에 기재된 방법으로 합성할 수 있다. 화학식 1의 화합물을 화학식 5의 화합물 (여기서, Y는 브롬 또는 염소이다)을, 이에 제한되는 것은 아니지만, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염소의 존재하에, 이에 제한되는 것은 아니지만, THF과 같은 용매 중에서 반응시켜 화학식 6의 화합물을 수득한다. 화학식 6의 화합물은 화학식 7의 아민을, 이에 제한되는 것은 아니지만, 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득할 수 있다.

반응식 3



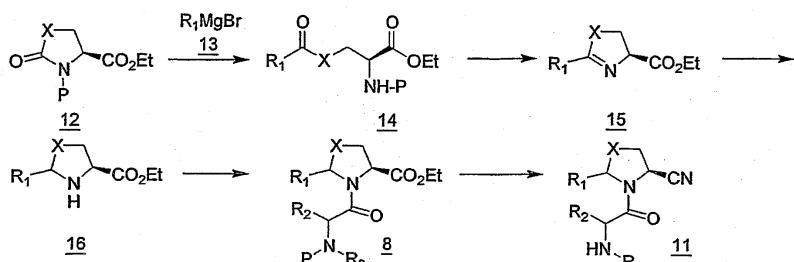
[0299]

반응식 3에 나타낸 바와 같이, 대표적인 화학식 1의 화합물인 화학식 8의 화합물 (여기서, R은 알콕시카보닐이다)을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 기술을 통해 개질시켜 대표적인 화학식 1의 화합물인 화학식 1의 화합물 (여기서, R은 시아노이다)을 수득할 수 있다. 화학식 8의 화합물을, 이에 제한되는 것은 아니지만, 리튬 하이드록사이드 또는 나트륨 하이드록사이드와 같은 알콕시카보닐 그룹의 가수 분해에 유효한 시약과, 이에 제한되는 것은 아니지만, 수성 메탄올 또는 수성 에탄올과 같은 수성 알콜성 용매 중에서 반응시켜 화학식 9의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 9의 화합물을 이소부틸클로로포메이트, N-메틸모르폴리닐과 같은 염기와 THF 중에서 -15°C에서 20분 동안 반응시키고, 디옥산 중 암모니아를 가하여 화학식 10의 화합물을 수득할 수 있다. 이어서, 화학식 10의 화합물을 인 옥시클로라이드, 피리딘 및 이미다졸과 -35°C에서 반응시키거나, 트리플루오로아세트산 무수물과 0°C에서 THF 및 DMF (1:1)의 혼합물 중에 반응시켜 화학식 11A의 화합물을 수득할 수 있다.

[0301]

화학식 11A의 화합물의 질소 보호 그룹을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 방법을 사용하여 제거하여 화학식 11의 화합물을 수득할 수 있다.

반응식 4

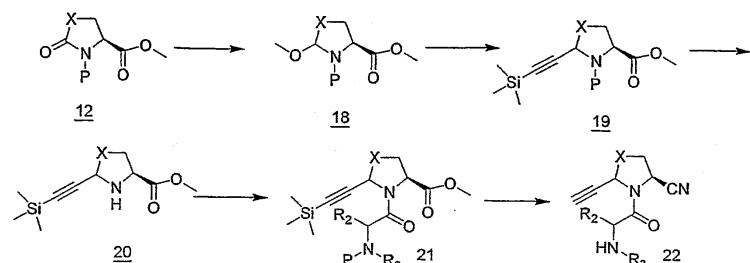


[0302]

반응식 4에 나타낸 바와 같이, 화학식 12의 화합물 (여기서, P는 상기한 질소 보호 그룹이다)은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 화학식 13의 화합물과 같은 유기금속성 시약과, 이에 제한되는 것은 아니지만, THF와 같은 용매 중에서, -20 내지 -40°C의 온도에서 반응시켜 화학식 14의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 14의 화합물을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 방법을 사용하여 아민 보호 그룹을 탈보호하여 화학식 15의 화합물로 변환

시킬 수 있다. 화학식 15의 화합물을 수소 기체 50 내지 60psi 및 탄소상 팔라듐을 사용하여, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에탄올, 메탄올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에서 수소첨가분해하여 환원시키거나, 나트륨 보로하이드라이드와 같은 수소화물 공급원을 사용하여 환원시켜 화학식 16의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 16의 화합물을 반응식 1 또는 반응식 2에 요약된 반응 조건에 따라 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 8의 화합물을 반응식 3에 요약된 반응 조건에 따라서 반응시켜 대표적인 화학식 I의 화합물인 화학식 11의 화합물을 수득할 수 있다.

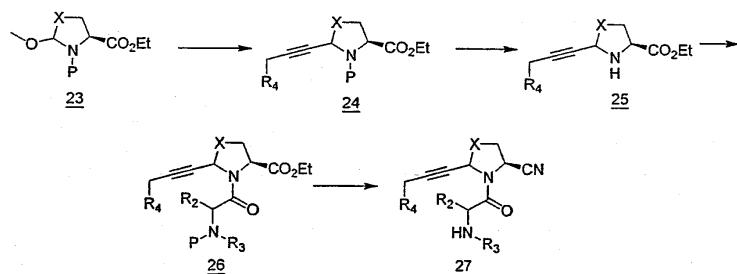
반응식 5



[0304]

반응식 5에 기재된 바와 같이, 화학식 12의 화합물을 리튬 트리에틸보로하이드라이드와 같은 환원 시약으로 THF 중에서 -78°C 에서 처리하여 선택적으로 카보닐 작용 그룹을 알콜로 환원시킬 수 있고, 이어서, 메탄올 중 페라-톨루엔솔폰산으로 처리하여 메틸 에테르로 변환시켜 화학식 18의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 18의 화합물을 비스-트리메틸실릴아세틸렌, 염화주석(IV) 및 AIDS와, 이에 제한되는 것은 아니지만, 디클로로메탄과 같은 용매 중에서 반응시켜 화학식 19의 화합물을 수득할 수 있다. 반응식 1에서 상기한 아민 보호 그룹을 보호할 수 있는 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 조건을 사용하여 화학식 19의 화합물을 화학식 20의 화합물로 변환시킬 수 있다. 화학식 20의 화합물을 반응식 1 또는 반응식 2에 요약된 조건에 따라 반응시켜 화학식 21의 화합물을 수득할 수 있고, 우가로, 반응식 3에 요약된 조건에 따라서 반응시켜 대표적인 화학식 I의 화합물인 화학식 22의 화합물을 제공할 수 있다.

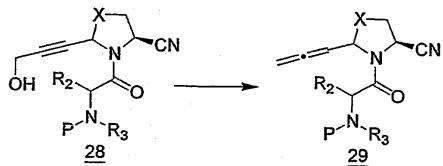
반응식 6



[0306]

반응식 6에 기재된 바와 같이, 화학식 23의 화합물을 반응식 5에 기재된 조건하에서 다른 아세틸렌 화합물과 반응시켜 화학식 24의 화합물 (여기서, R_4 는 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 원이다)을 수득할 수 있다. 화학식 24의 화합물을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 질소 보호 그룹을 보호하는 공지된 조건하에서 처리하거나, 반응식 1 또는 반응식 2에 기재된 방법으로 처리하여 화학식 25의 화합물을 수득한다. 화학식 25의 화합물을 반응식 1 및 2에 요약된 조건으로 적용하여 화학식 26의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 26의 화합물을 반응식 3에 요약된 조건으로 적용하여 에틸 에스테르를 상응하는 니트릴로 변환시켜 대표적인 화학식 I의 화합물인 화학식 27의 화합물을 수득할 수 있다.

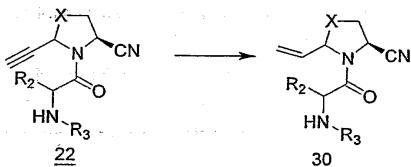
반응식 7



[0308]

반응식 7에 기재된 바와 같이, 화학식 28의 화합물을 대표적인 화학식 I의 화합물인 화학식 29의 화합물로 변환시킬 수 있다. 화학식 28의 화합물의 알콜 작용기를 THF 중 디에틸 아조디카복실레이트 및 트리페닐포스핀과 반응시키고, 오르토-나트로벤젠설포닐하이드라진과 반응시켜 화학식 29의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 29의 화합물의 보호 그룹을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 조건하에서 제거할 수 있다.

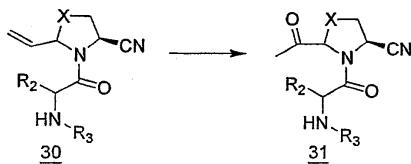
반응식 8



[0310]

반응식 8에 기재된 바와 같이, 화학식 22의 화합물을 수소 분위기하에서, 이에 제한되는 것은 아니지만, 퀴놀린이 독성 작용을 하는 황산바륨상 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에, 이에 제한되는 것은 아니지만, 메탄을 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에서 대표적인 화학식 I의 화합물인 화학식 30의 화합물로 변환시킬 수 있다.

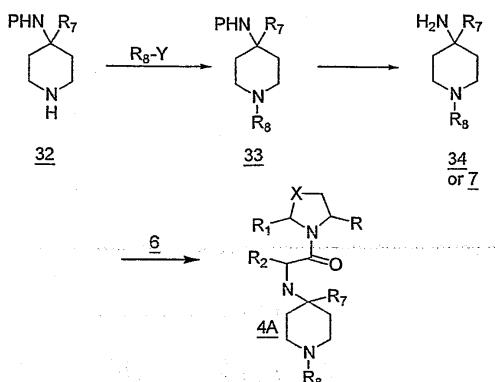
반응식 9



[0312]

반응식 9에 기재된 바와 같이, 화학식 30의 화합물을 산소 분위기하에서 팔라듐 클로라이드과 같은 촉매의 존재하에, 이에 제한되는 것은 아니지만, THF 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 대표적인 화학식 I의 화합물인 화학식 31의 화합물로 변환할 수 있다.

반응식 10



[0314]

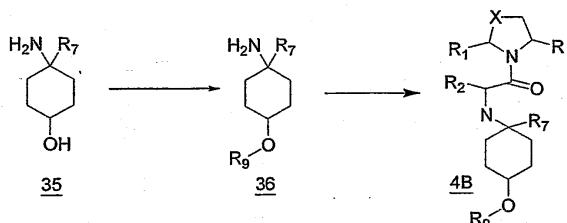
본 발명의 화합물은 화학식 7의 화합물의 범위내에 존재하는 화학식 34에 기재된 아미노-피페리진 환으로 이루어진 R₃ 그룹을 포함할 수 있다. 이러한 환을 반응식 2에 기재된 조건에 따라 화학식 6의 화합물과 처리하여 화학식 4의 화합물 (여기서, R₃은 피페리진 환으로 이루어진다)을 수득할 수 있다. 반응식 10 (또는 7)은 화학식 34의 화합물 (여기서, R₃은 치환된 피페리진 환으로 이루어진다)의 합성을 기재한다. 화학식 32의 아미노-

피페리진 환 (여기서, P는 아미노 보호 그룹, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 3급-부틸옥시카보닐이다)을 할로겐-치환된 혜테로사이클 또는 화학식 R_8 -Y의 아릴 할라이드 (여기서, R_8 은 혜테로사이클 또는 아릴 잔기로 이루어지고, Y는 할로겐으로 이루어진다)로 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 디옥산과 같은 용매 중에서 50 내지 200°C로 통상적인 가열 원 또는 마이크로파 조건하에서 가열하면서 처리하여 화학식 33의 화합물을 수득한다. R_8 -Y의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 2-클로로페리딘, 2-클로로페리미딘 및 클로로벤젠을 포함한다. 또한, 화학식 32의 화합물 및 할로겐-치환된 혜테로사이클 또는 화학식 R_8 -Y의 아릴 할라이드를 $Pd_2(dba)_3$ 과 같은 팔라듐 촉매를 사용하여 크산트포스 (XANTHPOS)와 같은 적합한 리간드와 함께 탄산세슘과 같은 염기의 존재하에 디옥산과 같은 용매 중에서 약 100°C로 가열하면서 결합시킬 수 있다. 당해 보호 그룹을 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 조건을 사용하여 제거하여 화학식 7의 화합물을 수득하고, 반응식 2에 기재된 화학식 6의 화합물로 처리하여 화학식 4의 화합물 (여기서, R_3 은 피페리진 환이다)을 수득할 수 있다. 또한, 화학식 32의 화합물을 화학식 $R_8C(O)Cl$ (여기서, R_8 은 상기한 바와 같다)의 산 클로라이드와 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 디클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서 반응시켜 화학식 33의 화합물 (여기서, $R_8C(O)-$ 는 피페리진 질소에 부착된 아실 그룹이다)을 공급한다.

[0316] 삭제

또한, 화학식 $R_8C(O)OH$ 의 산을, 이에 제한되는 것은 아니지만, 카보디이미드 또는 우로늄 염과 같은 커플링 시약을 HOBT 또는 DMAP와 같은 첨가제와 함께 사용하여 피페리진으로 결합할 수 있다. 당해 보호 그룹을 제거하여 화학식 34의 피페리진을 수득하고, 반응식 2에 기재된 화학식 6의 화합물로 처리하여 화학식 4의 화합물 (여기서, R_3 은 피페리진이다)을 수득할 수 있다.

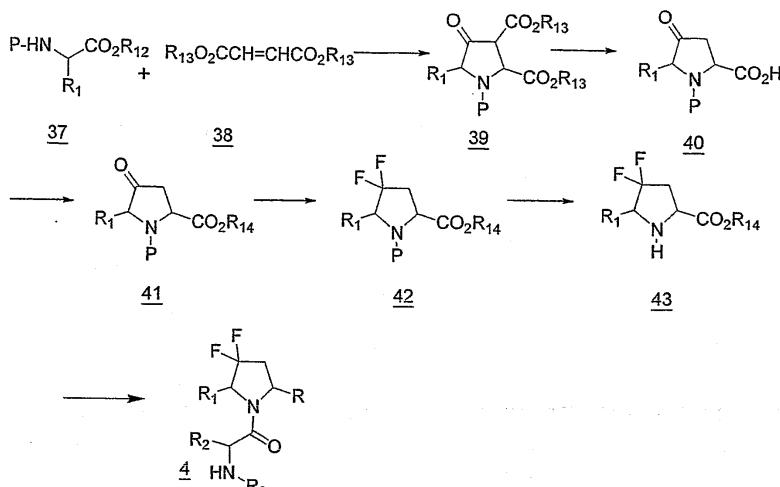
반응식 11



[0318]

또한, 본 발명의 화합물은 화학식 36에 기재된 에테르 그룹 (R_8O-)으로 치환된 사이클로헥실 환으로 이루어진 R_3 그룹을 포함할 수 있다. 화학식 36의 사이클로헥실 에테르를 화학식 35의 화합물로부터 아릴 할라이드 또는 할로겐-치환된 방향족 혜테로사이클, 예를 들면, 클로로페리딘 또는 클로로페리미딘과 처리하여 합성할 수 있다. 화학식 35의 적합한 4-아미노사이클로헥산올을 수소화나트륨과 같은 염기로 디메틸포름아미드와 같은 용매 중에서 약 0°C에서 처리하고, 아릴 할라이드 또는 할로겐-치환된 방향족 혜테로사이클을 가한다. 반응 혼합물을 종결할 때까지 약 60°C로 가열할 수 있다. 혜테로사이클 또는 아릴 환에서의 추가의 작용 그룹의 유도는 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 수행되어 화학식 36의 화합물을 수득할 수 있다. 이러한 변형은 아민 잔기의 적합한 보호 및 탈보호를 요구할 수 있다. 이어서, 화학식 36의 화합물을 반응식 2에 기재된 화학식 6의 화합물과 처리하여 화학식 4의 화합물 (여기서, R_3 이 치환된 사이클로헥실 환이다)을 수득할 수 있다.

반응식 12



[0320]

[0321]

본 발명의 반응식 12 화합물은 반응식 1에 나타낸 화학식 1의 화합물의 범위내인 반응식 12의 화학식 43의 화합물에 의해 나타나는 모노 또는 디플루오로 피롤리딘을 포함할 수 있다. 화학식 37의 아미노산 (여기서, P는 질소 보호 그룹이고, R₁₂는 알킬 그룹이다)은 화학식 38의 푸마레이트와 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에 톨루엔과 같은 용매 중에서 실온에서 처리하여 화학식 39의 피롤리딘을 수득할 수 있다. 화학식 39의 화합물을 에스테르 그룹을 분해하는 공지된 조건으로 수행하여 β -케토 디카복실산을 수득할 수 있고, 디카복실레이트 β -케토 카복실산으로 공지된 조건으로 수행하여 화학식 40의 화합물에 기재된 모노카복실산을 형성할 수 있다. 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 조건을 사용하여 화학식 40의 화합물 중 카복실산을 에스테르화하여 화학식 41의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식 41의 화합물을 디클로로메탄 중 N,N-디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (DAST)와 -78°C에서 처리하여 화학식 42의 화합물의 불소화 피롤리딘을 수득한다. 보호 그룹을 생성하여 화학식 43의 화합물에 기재된 피롤리딘을 수득한다. 화학식 1의 화합물의 범위내에 존재하는 화학식 43의 화합물을 반응식 1 또는 2에 기재된 조건에 따라서 처리하여 디플루오로피롤리딘을 포함하는 화학식 4의 화합물을 수득할 수 있다.

[0322]

본 발명의 화합물 및 본 발명의 방법은 다음 실시예를 참조하여 보다 잘 이해될 수 있고, 당해 실시예는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라 설명하려는 것이다. 또한, 본원의 모든 인용문은 참조로서 인용된다.

[0323]

본 발명의 화합물은 ACD/ChemSketch version 5.01 (developed by Advanced Chemistry Development, Inc., , Toronto, ON, Canada)에 의해 명명되거나, ACD 명명법과 일치하도록 명명된다.

[0324]

시험

[0325]

실시예 1

[0326]

(2S,5R)-5-에티닐-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴

[0327]

실시예 1A

[0328]

디메틸(2S)-5-옥소피롤리딘-1,2-디카복실레이트

[0329]

테트라하이드로푸란(90mL) 중 메틸(S)-(+)2-피롤리돈-5-카복실레이트(4.80g, 33.5mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(헥산 중 1M 용액, 40.0mL, 40.0mmol)의 용액을 시린지를 통해 15분 동안 적가한 다음, 메틸 클로로포메이트(2.90mL, 36.9mmol)를 시린지를 통해 5분 동안 적가한다. 수득한 슬러리를 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 반응을 1M HCl(50mL)로 켄칭한다. 당해 혼합물을 실온까지 정치시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(200mL)와 1M HCl(200mL) 사이에 분배시킨다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 200mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고(황산나트륨), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 202 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 4.70 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.74-2.30 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H).

[0330] 실시예 1B

[0331] 디메틸(2S)-5-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트

테트라하이드로포란(100mℓ) 중 디메틸(2S)-5-옥소피롤리딘-1,2-디카복실레이트(5.80g, 28.8mmol)의 냉각된 용액(-78℃)에 리튬 트리에틸보로하이드라이드(THF 중 1M, 35mℓ, 35mmol)의 용액을 10분 동안 시린지로 적가한다. 수득한 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 포화 나트륨 비카보네이트 용액(50mℓ)을 신중하게 가하여 켄칭하고, 0℃로 가온하고, 30% 과산화수소(6mℓ)를 신중하게 적가한다. 당해 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 감압하에서 용적을 감소시키고, 에틸 아세테이트(300mℓ) 및 염수(200mℓ)로 희석시킨다. 유백색 수성 층을 분리하고, 추가로 에틸 아세테이트(2 X 300mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 담황색 오일로 농축시킨다. 당해 황색 오일을 파라-톨루엔솔폰산 하이드레이트(487mg, 2.6mmol)를 포함하는 메탄올(50mℓ) 중에 흡입시키고, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응을 수성 나트륨 비카보네이트 용액(40mℓ)으로 희석시키고, 휘발성 용매를 감압하에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트(200mℓ) 및 염수(200mℓ) 사이에 분배한다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(200mℓ)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 오일로 농축시키고, 바이오타지(Biotage) 40M에서 60% 헥산/40% 에틸 아세테이트으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공한다(아미드 결합 로토머의 혼합물) ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 5.37 (d, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.18 (dd, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

[0333] 실시예 1C 및 1D

[0334] 디메틸(2S,5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피롤리딘-1,2-디카복실레이트 및 디메틸(2S,5S)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피롤리딘-1,2-디카복실레이트

염화메틸렌(45mℓ) 중 디메틸(2S)-5-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트(3.30g, 15.20mmol) 및 비스트리메틸실릴 아세틸렌(5.20g, 30.4mmol, 2.0당량)의 -45℃로 냉각된 용액에 염화주석(IV)(염화메틸렌 중 1M, 20.0mℓ, 20.0mmol, 1.3당량)의 용액을 시린지로 15분 동안 적가한다. 당해 암황색 용액에 고체 염화알루미늄(2.77g, 20.8mmol, 1.4당량)을 한번에 가한다. 수득한 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 얼음으로 냉각하면서 수성 나트륨 비카보네이트 용액(100mℓ)으로 주의깊게 쏟아 붓는다. 백색 침전물이 형성되고, 1M HCl(약 50mℓ)을 고체가 용해될 때까지 가한다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트(2 X 200mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 여과하고, 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축시킨다. 잔사를 바이오타지 섬광 40M에서 70% 헥산/30% 에틸 아세테이트로 용리하여 크로마토그래피하여 (2S,5S)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피롤리딘-1,2-디카복실레이트(70% 헥산/30% 에틸 아세테이트 중 트랜스 화합물 R_f 0.3) 및 디메틸(2S,5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피롤리딘-1,2-디카복실레이트(70% 헥산/30% 에틸 아세테이트 중 시스 화합물 R_f 0.2)를 수득한다. 실시예 1D의 데이타: MS (DCI/ NH_3) m/e 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 당해 화합물은 로토머의 혼합물로서 존재한다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 4.60 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 4H), 0.0 (s, 18H). 실시예 1C의 데이타: MS (DCI/ NH_3) m/e 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ ppm 4.55-4.40 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.59 (s, 6H), 2.15-1.89 (m, 4H), 0.00 (s, 9H).

[0336] 실시예 1E

[0337] 메틸 (5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트

클로로포름 (100mℓ) 중 디메틸(2S,5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)피롤리딘-1,2-디카복실레이트(5.43g, 19.16mmol) 및 요오도트리메틸실란(3mℓ, 28.74mmol)의 용액을 65℃로 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 감압하에서 농축시키고, 35% 에틸 아세테이트/65% 헥산으로 섬광 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/ NH_3) m/e 226 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0339] 실시예 1F

[0340] 메틸 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트

[0341] 실온의 디클로로메탄(30mℓ) 중 메틸 (5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(1.6g, 7.48mmol), 디메틸아미노파리딘(913mg, 7.48mmol), N-메틸모르폴리닐(1.23mℓ, 11.22mmol) 및 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 모노하이드레이트(2.24g, 8.98mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(1.72g, 8.98mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 에틸 아세테이트(200mℓ) 및 1M HCl(200mℓ)에서 분배시킨다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(200mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축시킨다. 잔사를 바이오테지 40M 카트리지로 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 439 (M+H)⁺.

[0342] 실시예 1G

[0343] N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-에티닐-L-프롤린

[0344] 실온의 디옥산(12mℓ) 중 메틸 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(1.24g, 2.83mmol)의 용액에 2M 리튬 하이드록사이드(3mℓ, 6.0mmol)의 용액을 가한다. 수득한 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한다. 반응을 1M HCl 용액(50mℓ)으로 희석시키고, 당해 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득한다.

[0345] 실시예 1H

[0346] N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-에티닐-L-프롤린아미드

[0347] THF(15mℓ) 중 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-에티닐-L-프롤린(2.83mmol) 및 N-메틸 모르폴리닐(0.39mℓ, 3.50mmol)의 냉각된(0℃) 용액에 이소부틸 클로로포메이트(0.42mℓ, 3.25mmol)를 가한다. 수득한 흐린 백색 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 암모니아(디옥산 중 0.5M, 10.0mℓ, 5.0mmol)의 용액을 가한다. 당해 용액을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 1M HCl(100mℓ)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(3 X 100mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득한다.

[0348] 실시예 1I

[0349] N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-에티닐-L-파롤리딘-2-카보니트릴

[0350] 파리딘(15mℓ) 중 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-에티닐-L-프롤린아미드(1.07g, 3.05mmol) 및 이미다졸(208mg, 3.05mmol)의 냉각된 용액(-40℃)에 POCl₃(0.57mℓ, 6.10mmol)을 시린지를 통해 가한다. 수득한 혼합물을 온도를 -20℃ 미만으로 유지하면서 교반하고, 1시간 동안 1M HCl(100mℓ)을 가한다. 당해 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 X 100mℓ)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 334 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ ppm 5.15 (t, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.53 (ddd, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.50-2.28 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 3H).

[0351] 실시예 1

[0352] (2S,5R)-5-에티닐-1-L-류실파롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드

[0353] 에테르(1mℓ) 중 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5R)-5-에티닐-L-파롤리딘-2-카보니트릴(250mg)의 용액에 디옥산(2mℓ) 중 4M HCl을 가한다. 수득한 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 당해 용매 감압하에서 제거한다.

백색 고체를 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 234 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) : δ ppm 5.11 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.49-2.24 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.08 (d, 3H), 1.04 (d, 3H).

[0354] 실시예 2

[0355] (2S,5R)-5-에티닐-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일카보닐)파롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드

[0356] 실시예 2는 실시예 1F에 기재된 단계에서 N-(t-부톡시카보닐)-L-류신 모노하이드레이트 대신에 (3S)-2-(t-부톡시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기재된 것과 동일한 과정을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/e 280 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) : δ ppm 7.33-7.26 (m, 4H), 5.18 (m, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.57-2.23 (m, 4H).

[0357] 실시예 3

[0358] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0359] 실시예 3A

[0360] 메틸 (5R)-1-((2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트

[0361] 실온에서 질소하에 디클로로메탄(30mℓ) 중 메틸 (5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(1.2g, 5.32mmol)의 교반된 용액에 4-디메틸아미노 피리딘(0.65g, 5.32mmol), 4-메틸모르폴리닐(0.9mℓ, 7.98mmol), 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(1.22g, 6.39mmol) 및 (2S)-((3급-부톡시카보닐)아미노)(사이클로펜틸) 아세트산 디사이클로헥실아민 염(1.55g, 6.39mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1M HCl로 세척한다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(2X)로 추출하고, 합한 에틸 아세테이트 층을 건조하고(Na₂SO₄), 증발시킨다. 잔사를 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/e 451 (M+H)⁺.

[0362] 실시예 3B

[0363] (5R)-1-((2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐-L-프롤린

[0364] MeOH(10mℓ) 및 H₂O(10mℓ) 중 메틸 (5R)-1-((2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(1.65g, 3.66mmol)의 교반된 용액에 실온에서 LiOH · H₂O(0.23g, 5.49mmol). 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 물에 흡입하고, 디에틸 에테르(2X)로 추출한다. 수성 층을 4% KHSO₄를 적가하여 pH 약 4로 산성화시킨다. 당해 맑은 용액을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하고, 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/e 365 (M+H)⁺.

[0365] 실시예 3C

[0366] (5R)-1-((2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐-L-프롤린아미드

[0367] -15℃에서 질소하에 THF(25mℓ) 중 (5R)-1-((2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐-L-프롤린(1.28g, 3.38mmol)의 교반된 용액에 4-메틸모르폴리닐(0.44mℓ, 4.05mmol) 및 이소부틸클로로포메이트(0.5mℓ, 3.72mmol)를 2분 동안 가한다. 반응 혼합물을 -15℃에서 질소하에서 30분 동안 교반하고, 디옥산(34

ml, 16.90mmol) 중 0.5M NH₃의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 4% KHSO₄를 가하여 pH를 4로 조절하고, 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 증발시킨다. 잔사를 섬광 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/e 364 (M+H)⁺.

[0368] 실시예 3D

(5R)-1-{(2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일}-5-에티닐-L-피롤리딘-2-카보니트릴

[0370] 트리플루오로아세트산 무수물(0.086ml, 0.605mmol)을 무수 디옥산(7ml) 및 무수 피리딘(0.089ml, 1.1mmol) 중 (5R)-1-{(2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일}-5-에티닐-L-프롤린아미드(200mg, 0.55mmol)의 교반된 빙냉 용액에 온도를 5°C 미만으로 유지하는 속도로 적가한다. 반응 혼합물 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반한다. 열음을 잔사에 가하고, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물로 세척한다. 섬광 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/e 346 (M+H)⁺.

[0371] 실시예 3E

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드

[0373] 디옥산(0.15ml, 0.6mmol) 중 (5R)-1-{(2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일}-5-에티닐-L-피롤리딘-2-카보니트릴(0.03mg, 0.087mmol) 및 4M HCl을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 증발시킨다. 디에틸 에테르를 잔사에 가하고, 형성된 침전물을 여과한다. 당해 고체를 디에틸 에테르(3X15ml)로 세척한다. 침전물을 진공에서 건조하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 246 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) : δ ppm 5.05 (m, 1H), 4.8 (t, 1H), 4.3 (d, 1H) 3.19 (d, 1H), 2.4-2.68 (m, 3H), 2.2-2.28 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 8H).

[0374] 실시예 4

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-비닐피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드

[0376] 실시예 4A

3급-부틸(1S)-2-((2S,5R)-2-시아노-5-비닐피롤리딘-1-일)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸카바메이트

[0378] (5R)-1-{(2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일}-5-에티닐-L-피롤리딘-2-카보니트릴(60mg)을 교반하고 수소 (60psi)하에서 실온에서 7분 동안 5% Pd/BaSO₄(24mg)를 사용하는 퀴놀린(66uL) 및 에틸 아세테이트(6ml)의 혼합물 중에서 교반한다. 당해 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시킨다. 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/e 348 (M+H)⁺.

[0379] 실시예 4

(2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-비닐피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드

[0381] 실시예 4는 (5R)-1-{(2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-2-사이클로펜틸에타노일}-5-에티닐-L-피롤리딘-2-카보니트릴 대신에 3급-부틸(1S)-2-((2S,5R)-2-시아노-5-비닐피롤리딘-1-일)-1-사이클로펜틸-2-옥소에틸카바메이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 3E의 과정에 따라 제조한다. MS (CI) m/e 248 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) : δ ppm 5.98-6. 09 (m, 1H), 5.3-5.39 (m, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.1 (d, 1H), 2.38-2.49 (m, 2H), 2.18-2.33 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.58-1.83 (m, 6H), 1.3-1.47 (m, 2H).

[0382] 실시예 5

[0383] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드

[0384] 실시예 5는 N-(t-부톡시카보닐)-L-류신 모노하이드레이트 대신에 N-(t-부톡시카보닐)-(2S)-아미노(사이클로헥시) 아세트산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1F에 기재된 단계에서 실시예 1F 내지 J의 방법을 사용하여 제조한다. MS (CI) m/e 260 ($M+H$)⁺; 1H NMR (300MHz, MeOH-d₄) : δ ppm 5.58 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 2.3-2.42 (m, 3H), 1.8-1.84 (m, 2H), 1.12-1.4 (m, 10H).

[0385] 실시예 6

[0386] (2S,5S)-5-에틸-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴

[0387] 실시예 6A

[0388] 에틸 (2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-5-옥소헵타노에이트

[0389] 에틸 N-Boc(S)-피로글루타메이트[2.33g, 9.06mmol], 문헌에 기재된 바와 같이 제조함[참조: (a) St-Denis, Y., Augelli-Szafran, C.E.; Bachand, B.; Berryman, K.A.; DiMaio, J.; Doherty, A.M.; Edmunds, J.J.; Leblond, L.; Levesque, S.; Narasimhan, L.S.; Penvose-Yi, J.R.; Rubin, J.R.; Tarazi, M.; Winocour, P.D.; Siddiqui, M.A. Biorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 3193-3198. (b) Jain, R. ORG. Prep. Procd. Int'l. 2001, 33, 405-409.]를 THF(6mL)에 용해시키고, 당해 혼합물을 -40°C로 냉각시킨다. 에틸 마그네슘브로마이드 용액(THF 중 1.0M, 10.84mL, 10.84mmol)을 서서히 실린지로 가하고, 당해 혼합물을 2시간 동안 냉각하에 교반한다. 이어서, 반응 플라스크를 냉동실(약 -20°C)에 16시간 동안 위치시키고, 반응을 실온으로 가온하고, 수성 NH₄Cl 및 1N HCl을 가한다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 섬광 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 288 ($M+H$)⁺, 310 ($M+Na$)⁺.

[0390] 실시예 6B

[0391] 에틸 (2S)-5-에틸-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카복실레이트

[0392] 에틸 (2S)-2-((3급-부톡시카보닐)아미노)-5-옥소헵타노에이트 및 트리플루오로아세트산(3mL)을 디클로로메탄(3mL) 중에 실온에서 3시간 동안 교반한다. 당해 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 170 ($M+H$)⁺.

[0393] 실시예 6C

[0394] 에틸 (5S)-5-에틸-L-프롤리네이트

[0395] 에탄올(32mL) 중 에틸 (2S)-5-에틸-3,4-디하이드로-2H-피롤-2-카복실레이트를 10% Pd/C 0.30g과 함께 수소하에 서(60 psi) 16시간 동안 교반한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 172 ($M+H$)⁺.

[0396] 실시예 6D

[0397] 에틸 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-프롤리네이트

[0398] 에틸 (5S)-5-에틸-L-프롤리네이트(2.5mmol), 2-(1H-벤조트리아졸-1일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(1.00g, 3.13mmol) 및 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트(0.779g, 3.12mmol)의 용액을 디메틸 포름아미드 4mL 중에 혼합한다. 트리에틸아민(약 1.1mL)을 pH가 약 6(습윤 pH 페이퍼)에 도달할 때까지

가한다. 16시간 동안 교반한 후, 당해 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 1N HCl 및 에틸 아세테이트에 분배한다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 섬광 크로마토그래피(30 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0399] 실시예 6E

N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-프롤린

에틸 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-프롤리네이트(0.965g, 2.5mmol)를 에탄올 3ml 중에 용해시킨다. 수득한 용액 1.2M LiOH 용액(3.8ml, 4.52mmol)으로 실온에서 처리한다. 4시간 후, 휘발성 물질을 감압하에서 제거하고, 1N HCl 가한다. 당해 혼합물을 에틸 아세테이트(3X)로 추출하고, 합한 유기 물질을 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 357 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0402] 실시예 6F

N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-프롤린아미드

N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-프롤린을 THF(4ml) 중 트리에틸아민(0.426ml, 3.25mmol)과 혼합하고, 0°C로 냉각시키고, 에틸 클로로포메이트(0.287ml, 3.0mmol)를 가한다. 20분 후, 디옥산 중 0.5M 암모니아(6ml)를 가한다. 4시간 후, 당해 혼합물을 농축시키고, 잔사를 1N HCl 및 에틸 아세테이트에서 분배한다. 당해 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 섬광 크로마토그래피(80 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0405] 실시예 6G

N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-피롤리딘-2-카보니트릴

N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-프롤린아미드(0.392g, 1.10mmol) 및 이미다졸(0.082g, 1.21mmol)을 피리딘(4ml) 중에서 혼합하고, -35°C로 냉각하고, POCl_3 (0.206ml, 2.20mmol)을 가한다. 1시간 후, 수성 NH_4Cl 용액을 가하고, 당해 혼합물을 감압하에서 농축시킨다. 1N HCl를 잔사에 가하고, 당해 혼합물을 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ROESY 스펙트럼으로부터 NOE로 2-시아노 및 5-에틸그룹 사이의 시스-관계를 확인한다.

[0408] 실시예 6

(2S,5S)-5-에틸-1-L-류실피롤리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트

N-(3급-부톡시카보닐)-L-류실-(5S)-5-에틸-L-피롤리딘-2-카보니트릴(299mg)을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 각각 2ml와 실온에서 혼합한다. 3시간 후, 휘발성 물질을 감압하에서 제거하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공한다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.04 (s, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.87-2.05 (m, 4H), 1.66 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 9H); MS (ESI) m/z 238 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0411] 실시예 7

- [0412] (2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-에틸피롤리딘-2-카보니트릴 트리플루오로아세테이트
- [0413] 당해 표제 화합물을 단계 6D에서 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 N-BOC-L-사이클로헥실글리신을 사용하여 실시예 6에 기재된 과정에 따라서 제조한다. ^1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 5.09 및 4.16 (m, 1H), 4.83 (t, 1H J = 8.2 Hz), 4.00 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 2.48 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.71 (m, 3H), 1.17-1.33 (m, 5H), 1.02 and 0.95 (t, 3H, J = 7.5 Hz); CN 그룹에 대한 ^{13}C NMR (MeOH-d₄, 100MHz) δ 119.7 및 119.9 ppm; MS (ESI) m/z 264 (M+H)⁺.
- [0414] 실시예 8
- [0415] (2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-비사이클로(2.2.1)헵트-2-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [0416] 실시예 8A
- [0417] 메틸 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트
- [0418] 건조 테트라하이드로푸란(50mℓ) 중 메틸(SR)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(2.76g, 12.2mmol) 및 트리에틸아민(2.13mℓ, 15.3mmol)의 0°C에서 교반된 용액에 건조 테트라하이드로푸란(10mℓ) 중 클로로아세틸 클로라이드(0.97mℓ, 12.2mmol)의 용액을 서서히 가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 당해 혼합물을 여과한다. 당해 고체 케이크를 THF로 세척하고, 여액 및 세척액을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압하에서 농축시킨다. 톨루엔에 흡수된 잔사를 농축하고 건조시켜 감압하에서 표제 화합물을 수득한다.
- [0419] MS (CI) m/z 302 (M+1)⁺.
- [0420] 실시예 8B
- [0421] (5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐-L-프롤린
- [0422] MeOH(24mℓ) 및 H₂O(24mℓ) 중 메틸 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(3.69g, 12.2mmol)의 실온에서 교반된 용액에 LiOH · H₂O(0.8g, 18mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 물에 흡수시키고, 디에틸 에테르(2X)로 추출한다. 수성 층을 4% KHSO₄를 적가하여 pH 3으로 산성화한다. 당해 용액을 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 216 (M+1)⁺.
- [0423] 실시예 8C
- [0424] (5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐-L-프롤린아미드
- [0425] THF(50mℓ) 중 (5R)-2-(클로로아세틸)-5-에티닐-L-프롤린 (1.89g, 8.76mmol)의 -15°C에서 질소하에서 교반된 용액에 4-메틸모르폴리닐(1.16mℓ, 10.52mmol)을 가한 다음, 이소부틸클로로포메이트(1.25mℓ, 9.64mmol)를 3분 동안 가한다. 백색 침전물이 형성된다. 반응 혼합물을 -15°C에서 질소하에서 30분 동안 교반하고, 디옥산(0.5M, 88mℓ, 43.8mmol) 중 NH₃의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 -15°C에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 4% KHSO₄으로 pH 4로 회색하고, 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 당해 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 섬광 칼럼 크로마토그래피(60 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산)하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 215 (M+1)⁺.

- [0426] 실시예 8D
- [0427] (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [0428] 건조 피리딘(4mℓ) 중 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐-L-프롤린아미드(0.16g, 0.745mmol) 및 이미다졸(0.05g, 0.745mmol)의 -35°C에서 질소하에서 교반된 용액에 POCl_3 (0.15mℓ, 1.49mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 -35 내지 -15°C에서 1시간 동안 교반하고, 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄으로 희석하고, $\text{H}_2\text{O}(2\text{X})$ 로 세척한다. 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 197 ($\text{M}+1$)⁺.
- [0429] 실시예 8
- [0430] (2S,5R)-1-{N-((1R,2R,4S)-비사이클로(2.2.1)헵트-2-일)글리실}-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [0431] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.152mmol)의 실온에서 교반된 용액에 옥소-2-아미노노르보란(0.036mℓ, 0.305mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드의 촉매적 양을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 271 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (300MHz, MeOH-d_4) : δ ppm 4.7-4.8 (m, 2H), 3.61-3.8 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.02-3.11 (1H, s), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 3H), 2.2-2.3 (br s, 2H), 1.0-1.7 (m, 8H).
- [0432] 실시예 28
- [0433] (2S,5S)-1-L-류실-5-메틸페롤리딘-2-카보니트릴
- [0434] 표제 화합물을 실시예 6A에 상응하는 단계에서 메틸 마그네슘 브로마이드를 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 6의 방법으로 제조한다. ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 4.79 (dd, 1H, J = 8.1 Hz), 4.40 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H, J = 4.1, 9.4 Hz), 2.37-2.50 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.36 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 4.3 Hz), 1.04 (d, 3H, J = 4.3 Hz); CN 그룹에 대한 ^{13}C NMR (100MHz, MeOH-d_4) δ 119.9; MS (ESI) m/z 224 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- [0435] 실시예 29
- [0436] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-피리딘-2-일페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [0437] 실시예 29A
- [0438] 4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비피리디닐-4-일아민
- [0439] (4-메틸-피페리딘-4-일)-카르bam산 벤질 에스테르(0.15g, 0.61mmol, 실시예 30B) 및 2-플루오로피리딘(0.3mℓ, 3.5mmol)의 교반된 용액을 175°C로 마이크로파 조건하에서 1시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 젤, 헥산 중 20 내지 35% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 (4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비피리디닐-4-일)-카르bam산 벤질 에스테르를 제공한다. MS (CI) m/z 326 ($\text{M}+1$)⁺; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.06 (dd 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).
- [0440] 이소프로판올(1.8mℓ) 중 (4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비피리디닐-4-일)-카르bam산 벤질 에스테르(0.06g, 0.185mmol)의 실온에서 교반된 용액에 암모늄 포메이트(0.047g, 0.75mmol) 및 10% Pd/C 5mg를 질소하에서 가한다. 반응 혼합물을 마이크로파 조건하에서 150°C에서 30분 동안 가열하고, 냉각하고, 셀라이트를 통

해 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 192 ($M+1$).

[0441] 실시예 29B

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-페리딘-2-일페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.039g, 0.2mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비페리디닐-4-일아민(0.076g, 0.4mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 66°C에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 젤, 2 내지 5% 메탄올:디클로로메탄으로 용리함)로 정제한다. 생성물을 디옥산(2mℓ) 중 4M HCl으로 혼합한 다음, 0.5시간 후, 당해 용매 감압하에서 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 제공한다. MS (CI) m/z 352 ($M+1$); 1H NMR (300MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.10 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.39-4.15 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 2.47-2.23 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.61 (m, 3H).

[0444] 실시예 30

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(3-시아노-페리딘-2-일)페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

[0446] 실시예 30A

4-벤질옥시카보닐아미노-4-메틸-페페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

톨루엔(40mℓ) 중 4-메틸-페페리딘-1,4-디카복실산 모노-3급-부틸 에스테르(5g, 20.6mmol)의 23°C의 용액에 트리에틸아민(4.3mℓ, 31mmol) 및 디페닐포스포릴 아자이드(6.1mℓ, 28.0mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 23°C에서 45분 동안 교반하고, 이후에 벤질 알콜(11.1mℓ, 103mmol)을 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C로 16시간 동안 가열하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 과량의 용매를 감압하에서 제거한다. 조 잔사를 크로마토그래피(실리카 젤, 10% 에틸 아세테이트/90% 헥산 내지 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산으로 용리함)로 정제하여 표제 화합물(5.6g)을 제공한다. MS (CI) m/z 249 ($M-99$) $^+$; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.31 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H).

[0449] 실시예 30B

(4-메틸-페페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르

디옥산(20mℓ) 중 4M HCl 중 실시예 30A(4.7g, 13.4mmol)의 혼합물을 23°C에서 12시간 동안 교반한다. 당해 디옥산을 감압하에서 제거하고, 조 고체를 디에틸 에테르로 수회 분쇄한다. 수득한 백색 고체를 진공 오븐하에서 밤새 건조하여 표제 화합물의 HCl 염(2.75g)을 수득한다. MS (CI) m/z 249 ($M+1$) $^+$; 1H NMR (300MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.37-7.29 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.19-3.07 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 4H), 1.37 (s, 3H).

[0452] 실시예 30C

(5'-시아노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르

디옥산(2mℓ) 중 (4-메틸-페페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 염(198mg, 0.697mmol), 2-클로로-5-시아노페리딘(90mg, 0.65mmol) 및 디이소프로필에틸아민(400 μ ℓ)의 용액을 밀봉관 중에서 170°C로 마이크로파 조건하에서 20분 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 농축시키고, 크로마토그래피(실리카 젤, 10% 헥산/에틸 아세테이트 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리함)로 정제하여 표제 화합물(167mg)을 백색 밸포체로서 제공한다. MS (CI) m/z 380 ($M+1$) $^+$; 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.19-

2.07 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.27 (s, 3H).

[0455] 실시예 30D

4-아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-5'-카보니트릴

아세토니트릴(1.5mL) 중 (5'-시아노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일)-카르bam산 벤질 에스테르(93mg) 및 트리메틸실릴요오다이드(62μL)의 용액을 45°C로 20분 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 감압하에서 농축시킨다. 조 반응 혼합물을 크로마토그래피(실리카겔, 2% MeOH/CH₂Cl₂/0.1% NH₄OH에서 6% MeOH/CH₂Cl₂/0.1% NH₄OH로의 구배로 용리함)로 정제하여 표제 화합물(43mg)을 황색 발포체로서 제공한다. MS (CI) m/z 217 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.86- 3.78 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.08 (s, 3H).

[0458] 실시예 30

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(3-시아노-페리딘-2-일)페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(2mL) 중 실시예 30D(60mg, 0.31mmol) 및 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(105mg, 0.49mmol, 실시예 8D)의 혼합물을 23°C에서 72시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 조 잔사를 크로마토그래피(실리카겔, 96% 디클로로메탄/4% 메탄올/0.1% 암모늄 하이드록사이드로 용리함)하여 표제 화합물을 백색 발포체로서 제공한다. MS (CI) m/z 377 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 6H), 2.53 (s, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.19 (s, 3H).

[0461] 실시예 31

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-(3-시아노-페리딘-3-일)페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

[0463] 실시예 31A

4-아미노-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비페리디닐-5'-카보니트릴

Pd₂(dba)₃(0.040g, 0.044mmol), 크산트포스(0.070g, 0.122mmol), 디옥산(5mL) 및 Cs₂CO₃(1.10g, 3.15mmol)을 질소로 실온에서 수회 페징한 건조 슈렌크 플라스크(Schlenk flask)로 가한다. 이어서, 페페리딘-4-일-카르bam산 3급-부틸 에스테르(0.50g, 2.34mmol)를 가하고, 5-브로모-니코티노니트릴(0.52g, 0.285mmol)을 가하고, 질소로 다시 페징한다. 반응 혼합물을 100°C로 48시간 동안 가열한다. 이어서, 반응을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20mL)에 흡입시키고, 염수(2x) 및 물(2x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고, 조 생성물을 제공한다. 잔사를 실리카겔 상에서 헥산 중 5 내지 35% 에틸아세테이트로 용리하여 섬광 크로마토그래피로 정제한다. MS (CI) m/z 303 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.47 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.01 (t, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0466] 디옥산(3.0mL) 중 (5'-시아노-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비페리디닐-4-일)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(0.45g, 1.49mmol)의 실온에서 교반된 용액에 디옥산(8mL) 중 4M HCl을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 에테르로 처리한다. 수득한 고체를 여과하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 203 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.68 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H).

[0467] 실시예 31B

[0468] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-(3-시아노-파리딘-3-일)파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(1.5mℓ), 디옥산(0.1.5mℓ), 디메틸포름아미드(0.5mℓ) 및 물(0.5mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.050g, 0.26mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-아미노-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비파리디닐-5'-카보니트릴 하이드로클로라이드 염(0.028g, 0.125mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.145mℓ, 0.41mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리되는 실리카 상 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디옥산(4mℓ) 중 4M HCl과 혼합하고, 0.5시간 후, 당해 용매 감압하에서 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 제공한다. MS (CI) m/z 363 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.80-3.60 (q, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.46-2.26 (m, 5H), 2.04 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H).

[0470] 실시예 32

[0471] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-메톡시카보닐벤조일)파페리딘-4-일)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴

[0472] 실시예 32A

[0473] 4-(4-벤질옥시카보닐아미노-4-메틸-파페리딘-1-카보닐)벤조산 메틸 에스테르

디클로로메탄(3mℓ) 중 (4-메틸-파페리딘-4-일)-카르bam산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 염(0.15g, 0.53mmol, 실시예 30B)의 실온에서 교반된 용액에 메틸 4-클로로카보닐벤조에이트(0.125g, 0.62mmol) 및 트리에틸아민(0.17mℓ, 1.2mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 수성 암모늄 클로라이드를 가하고, 당해 혼합물을 디클로로메탄(2x)으로 추출한다. 합한 유기상을 10% KHSO₄, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 411 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (m, 1H-NH), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.78-1.42 (m, 2H), 1.41 (s, 3H).

[0475] 실시예 32B

[0476] 4-(4-아미노-4-메틸-파페리딘-1-카보닐)-벤조산 메틸 에스테르

아세토니트릴(4.0mℓ) 중 실시예 32A(0.2g, 0.49mmol)의 실온에서 교반된 용액에 요오도트리메틸실란(0.11mℓ, 0.75mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반한 다음, 감압하에서 농축시킨다. 당해 고체 잔사를 아세톤 및 에테르로 세척하고, 여과하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 277 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.04 (d, 2H), 7.90 (bs, 2H NH₂-DMSO 용매), 7.50 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 4H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.35 (s, 3H).

[0478] 실시예 32

[0479] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-메톡시카보닐벤조일)파페리딘-4-일)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.152mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 실시예 32B(0.125g, 0.31mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.06mℓ, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 암모늄 아세테이트로 완충된 아세토니트릴 및 물로 고압 액체 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 437 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17-3.91 (m, 6H), 2.55 (bs, 1H), 2.32-2.46 (m, 5H), 1.40-1.82 (m, 4H), 1.19 (m, 3H).

[0481] 실시예 33

[0482] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-메틸-1-(4-카복시-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0483] 실시예 33은 6-플루오로니코틴산 대신에 2-플루오로이소니코틴산을 사용하여 실시예 40과 동일한 방법으로 제조 한다. MS (CI) m/z 396 ($M+1$)⁺; 1H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.17 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, d 1H), 4.84 (m, 2H), 4.34-4.15 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 4H), 1.59 (s, 3H).

[0484] 실시예 34

[0485] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니 트릴

[0486] 실시예 34A

[0487] 4-메틸-5'-트리플루오로메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일아민

[0488] 디옥산(1.0mℓ) 중 (4-메틸-피페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 염(0.15g, 0.53mmol, 실 시예 30B)의 실온에서 교반된 용액에 2-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘(0.11g, 0.6mmol) 및 디이소프로필에 틸 아민(0.21mℓ, 1.2mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로파에서 180분 동안 교반한다. 감압 하에서 농축시키고, 혁산 중 30% 에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 (4-메틸-5'-트리플루오로 메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르를 수득한다. MS (CI) m/z 394 ($M+1$)⁺; 1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, 1H), 7.61 (d, d 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.71-4.67 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).[0489] 아세토니트릴(4.0mℓ) 중 (4-메틸-5'-트리플루오로메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일)-카르 밤산 벤질 에스테르(0.37g, 0.95mmol)의 실온에서 교반된 용액에 요오도트리메틸실란(0.2mℓ, 0.125mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 디클로로메탄 중 2% 메탄올로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 260 ($M+1$)⁺; 1H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.31 (d, 1H), 7.67 (d, d 1H), 6.87 (d, 1H), 4.83 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H), 1.22 (s, 3H).

[0490] 실시예 34

[0491] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-4-메틸-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니 트릴

[0492] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.064g, 0.325mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-메틸-5'-트리플루오로메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일 아민(0.110g, 0.31mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.15mℓ, 0.86mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 1.5% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디옥산(2mℓ) 중 4M HCl과 혼합하고, 0.5시간 후, 당해 용매 감압하에서 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 420 ($M+1$)⁺; 1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, 1H), 7.60 (dd 1H), 6.63 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 5H), 3.45 (m, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.31-2.51 (m, 4H), 1.55-1.71 (m, 4H), 1.18 (m, 3H).

[0493] 실시예 35

- [0494] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)페페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [0495] 실시예 35A
- [0496] (1-(4-클로로-벤조일)-페페리딘-4-일)-카르밤산 3급-부틸 에스테르
- [0497] THF(30mℓ) 중 페페리딘-4-일-카르밤산 3급-부틸 에스테르(1g, 5mmol) 및 트리에틸아민(1.05mℓ, 7.5mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 4-클로로-벤조일 클로라이드(0.77mℓ, 6mmol)를 서서히 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 실온으로 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 339 (M+H)⁺.
- [0498] 실시예 35B
- [0499] (4-아미노-페페리딘-1-일)-(4-클로로-페닐)-메탄온
- [0500] CH₂Cl₂(0.5mℓ)(1-(4-클로로-벤조일)-페페리딘-4-일)-카르밤산 3급-부틸 에스테르(46g, 0.23mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(0.5mℓ)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1/2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 239 (M+H)⁺.
- [0501] 실시예 35C
- [0502] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)페페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [0503] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.023g, 0.118mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 (4-아미노-페페리딘-1-일)-(4-클로로-페닐)-메탄온(56mg, 0.235mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 399 (M+H)⁺.
- [0504] 실시예 36
- [0505] (2S,5R)-1-{N-(1-(5-클로로페리딘-2-일)-4-메틸페페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [0506] 실시예 36A
- [0507] 5'-클로로-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일아민
- [0508] 디옥산(5.0mℓ) 중 (4-메틸-페페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르(0.5g, 2.02mmol, 실시예 30B)의 실온에서 교반된 용액에 2,5-디클로로-페리딘(0.4g, 2.79mmol) 및 디이소프로필에틸 아민(0.2mℓ, 1.1mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 혼산 중 10 내지 40% 에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 (5'-클로로-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르를 수득한다. MS (CI) m/z 360 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).
- [0509] 아세토니트릴(1.0mℓ) 중 (5'-클로로-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르(0.060g, 0.17mmol)의 실온에서 교반된 용액에 요오도트리메틸실란(0.04mℓ, 0.25mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 디클로로메탄 중 3% 메탄올로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 226 (M+1)⁺.
- [0510] 실시예 36
- [0511] (2S,5R)-1-{N-(1-(5-클로로페리딘-2-일)-4-메틸페페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴

- [0512] 아세토니트릴(0.75mℓ) 및 디옥산(0.75mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.013g, 0.066mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 5'-클로로-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비파리디닐-4-일아민(0.028g, 0.125mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 0.02% TFA를 포함하는 아세토니트릴 및 물로 고압 액체 크로마토그래피로 정제한다. 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 386 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.10 (m, 1H), 7.56 (d, d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.34-4.12 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (d, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 4H), 1.55 (m, 3H).
- [0513] 실시예 37
- [0514] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-파리딘-2-일파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [0515] 실시예 37A
- [0516] 3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비파리디닐-4-일아민
- [0517] Pd₂(dba)₃(0.040g, 0.044mmol), 크산트포스(0.070g, 0.122mmol), 디옥산(5mℓ) 및 CS₂CO₃(1.10g, 3.15mmol)을 질소로 실온에서 수회 펴징한 건조 슈렌크 플라스크에 가한다. 이어서, 파페리딘-4-일-카르밤산 3급-부틸 에스테르(0.50g, 2.34mmol)를 가하고, 2-브로모파리딘(0.452g, 0.285mmol)을 가하고, 추가로 질소를 펴징한다. 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열한다. 이어서, 반응을 실온까지 냉각하고, 에틸 아세테이트(20mℓ)에 흡입시키고, 염수(2x), 물(2x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 헥산 중 5 내지 35% 에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피로 정제한다. MS (CI) m/z 278 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).
- [0518] 디옥산(3.0mℓ) 중 (3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비파리디닐-4-일)-카르밤산 3급-부틸 에스테르(0.45g, 1.49mmol)의 실온에서 교반된 용액에 디옥산(8mℓ) 중 4M HCl에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 에테르로 처리한다. 표제 화합물을 여과하여 수집한다. MS (CI) m/z 203 ($M+1$)⁺.
- [0519] 실시예 37
- [0520] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-파리딘-2-일파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [0521] 아세토니트릴(0.5mℓ), 디옥산(0.5mℓ) 및 물(0.7mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.027g, 0.14mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비파리디닐-4-일아민(0.028g, 0.125mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.072mℓ, 0.41mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디옥산(2mℓ) 중 4M HCl과 혼합하고, 0.5시간 후, 휘발성 물질 감압하에서 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 338 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.09 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.45-4.19 (m, 5H), 3.61-3.35 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 6H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 2H).
- [0522] 실시예 38
- [0523] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)파페리딘-4-일}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

- [0524] 실시예 38A
- [0525] 4-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-파리미딘-2-일)-파페리딘-4-일아민
- [0526] 디옥산(1.0mℓ) 중 (4-메틸-파페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 염(0.15g, 0.53mmol, 실시예 30B)의 실온에서 교반된 용액에 2-클로로-4-트리플루오로메틸-파리미딘(0.1g, 0.55mmol) 및 디이소프로필 에틸 아민(0.2mℓ, 1.1mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 150℃에서 마이크로파하에서 30분 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트 및 헥сан으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 (4-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-파리미딘-2-일)-파페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르를 수득한다. MS (CI) m/z 395 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (bs, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).
- [0527] 아세토니트릴(1.0mℓ) 중 (4-메틸-1-(4-트리플루오로메틸-파리미딘-2-일)-파페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르(0.060g, 0.17mmol)의 실온에서 교반된 용액에 요오도트리메틸실란(0.04mℓ, 0.25mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 디클로로메탄 중 3% 메탄올로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 261 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.61 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 4H), 1.51 (s, 3H).
- [0528] 실시예 38
- [0529] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [0530] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.04g, 0.205mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 실시예 38A(0.140g, 0.54mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.10mℓ, 0.58mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 0.03% 암모니아를 포함하는 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디옥산(2mℓ) 중 4M HCl과 혼합하고, 0.5시간 후, 당해 용매 감압하에서 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 421 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.61 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.12-3.23 (m, 6H), 2.28-2.45 (m, 4H), 1.80-2.03 (m, 4H), 1.6 (m, 3H).
- [0531] 실시예 39
- [0532] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-이소니코티노일-4-메틸파페리딘-4-일)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [0533] 실시예 39A
- [0534] (4-아미노-4-메틸-파페리딘-1-일)-파리딘-4-일-메탄온
- [0535] 디클로로메탄(3mℓ) 중 (4-메틸-파페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 염(0.15g, 0.53mmol, 실시예 30B)의 실온에서 교반된 용액에 이소니코티노일 클로라이드(0.4g, 2.79mmol) 및 트리에틸아민(0.17mℓ, 1.2mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 수성 암모늄 클로라이드 가하고, 당해 혼합물을 디클로로메탄(2x)으로 추출한다. 합한 유기층을 건조하기 전에(MgSO₄) 10% KHSO₄, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 감압하에서 농축하여 (4-메틸-1-(파리딘-4-카보닐)-파페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르를 수득한다. MS (CI) m/z 354 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 7H), 5.06 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.62 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.77-1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).
- [0536] 아세토니트릴(2.0mℓ) 중 (4-메틸-1-(파리딘-4-카보닐)-파페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르(0.085g, 0.24mmol)의 실온에서 교반된 용액에 요오도트리메틸실란(0.06mℓ, 0.36mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하고, 감압하에서 농축시킨다. 당해 고체 잔사를 아세톤으로 세척하고 여과하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 220 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 4.04

(m, 2H, NH₂), 3.42-3.25 (m, 4H), 1.77-1.45 (m, 4H), 1.42 (s, 3H).

[0537] 실시예 39

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-아이소니코티노일-4-메틸페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(3mL) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.152mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 (4-아미노-4-메틸-페페리딘-1-일)-페리딘-4-일-메탄온(0.110g, 0.31mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.06mL, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 암모늄 아세테이트로 완충된 아세토니트릴 및 물로 고압 액체 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디옥산(2mL) 중 4M HCl과 혼합하고, 0.5시간 후, 당해 용매 감압하에서 제거하고, 잔사를 에테르로 분쇄하여 고형화시키고, 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 380 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.2-3.75 (m, 6H), 2.62 (bs, 1H), 2.31-2.58 (m, 4H), 1.41-1.78 (m, 4H), 1.17 (m, 3H).

[0540] 실시예 40

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-카복시-페리딘-2-일)페페리딘-4-일)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

[0542] 실시예 40A

6-플루오로-니코틴산 3급-부틸 에스테르

벤젠 중 6-플루오로-니코틴산(0.092g, 6.52mmol) 및 2-메틸-프로판-2-올(2: 1, 15: 7mL)의 교반되고 환류된 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디-3급-부틸 아세탈(8.2mL, 29.6mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하고, 실온까지 냉각하고, 수성 NaHCO₃ 및 디클로로메탄에 분배한다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 헥산 중 15 내지 30% 에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 197 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 1.64 (s, 9H).

[0545] 실시예 40B

4-아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-5'-카복실산 3급-부틸 에스테르

디옥산(5.0mL) 중 (4-메틸-페페리딘-4-일)-카르bam산 벤질 에스테르(0.31g, 1.28mmol, 실시예 30B)의 실온에서 교반된 용액에 6-플루오로-니코틴산 3급-부틸 에스테르(0.21g, 1.07mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 헥산 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 4-벤질옥시카보닐아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-5'-카복실산 3급-부틸 에스테르를 수득한다. MS (CI) m/z 426 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.42 (s, 3H).

[0548] 이소프로판올, 메탄올 및 에틸 아세테이트(1:1:1, 5.0mL) 중 4-벤질옥시카보닐아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-5'-카복실산 3급-부틸 에스테르(0.29g, 0.68mmol)의 실온에서 교반된 용액에 암모늄 포메이트(0.25g, 1.07mmol) 및 10% Pd/C (25mg)를 질소하에서 가한다. 반응 혼합물을 80°C에서 30분 동안 교반하고, 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 292 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.61 (d, 1H), 7.95 (d, d 1H), 6.79 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.23 (s, 3H).

[0549] 실시예 40

[0550] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-카복시-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0551] 디옥산(3.0mℓ) 및 물(1.0mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.058g, 0.30mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,2')비페리디닐-5'-카복실산 3급-부틸 에스테르(0.170g, 0.58mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 센광 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디클로로메탄(1:1, 6mℓ) 중 TFA와 혼합하고, 2시간 후, 휘발성 물질 감압하에서 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 TFA 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 396 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.68 (d, 1H), 8.15 (d, d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.32-4.14 (q, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 2.51-2.23 (m, 5H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.59 (m, 3H).

[0552] 실시예 41

[0553] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-시아노-피리딘-3-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0554] 실시예 41A

[0555] 4-아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비페리디닐-5'-카보니트릴

[0556] Pd(AcO)₂(0.008g, 0.036mmol), BINAP(0.032g, 0.052mmol) 톨루엔(3mℓ) 및 Cs₂CO₃(0.280g, 0.85mmol)을 질소로 실온에서 수회 페징된 건조 쉬렌크 플라스크로 가한다. 이어서, (4-메틸-피페리딘-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르(0.280g, 0.85mmol, 실시예 30B)를 가하고, 5-브로모-니코티노니트릴(0.280g, 0.85mmol)을 가하고, 반응 용기를 질소로 다시 페징한다. 반응 혼합물을 100℃에서 72시간 동안 가열한다. 이어서, 반응을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(20mℓ)에 흡입시키고, 염수(2x), 물(2x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압하에서 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 잔사를 10 내지 35% 에틸아세테이트/헥산으로 센광 크로마토그래피하여 정제한다. MS (CI) m/z 351 ($M+1$)⁺.

[0557] 이소프로판올(3.0mℓ) 중 (5'-시아노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비페리디닐-4-일)-카르밤산 벤질 에스테르(0.051g, 0.15mmol)의 실온에서 교반된 용액에 암모늄 포메이트(0.050g, 0.8mmol) 및 10% Pd/C(15mg)를 질소하에서 가한다. 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z 292 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).

[0558] 실시예 41B

[0559] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-메틸-1-(5-시아노-피리딘-3-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0560] 아세토니트릴(0.8mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.013g, 0.066mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-아미노-4-메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-(1,3')비페리디닐-5'-카보니트릴(0.028g, 0.13mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 70℃에서 48시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 2 내지 4% 메탄올:디클로로메탄으로 센광 크로마토그래피로 정제한다. 당해 생성물을 디옥산(2mℓ) 중 4M HCl과 혼합하고, 0.5시간 후, 휘발성 물질 감압하에서 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 고형화하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득한다. MS (CI) m/z 377 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.77-5.0 (m, 2H), 3.78-3.45 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.51 (bs, 1H), 2.05-2.41 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 4H), 1.19 (m, 3H).

[0561] 실시예 42

- [0562] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-트랜스(4-하이드록시사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [0563] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.030g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 트랜스-4-아미노사이클로헥산을(35mg, 0.31mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 276 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.73 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.25 (m, 4H).
- [0564] 실시예 43
- [0565] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(4'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [0566] 실시예 43A
- [0567] 4-트랜스(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민
- [0568] DMF(3mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산을(115mg, 1mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(120mg, 3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서, 3-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸 벤젠(0.17mℓ, 1.2mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 338 (M+H)⁺.
- [0569] 실시예 43B
- [0570] (4-트랜스(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르
- [0571] CH₂Cl₂(5mℓ) 중 4-(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민(1mmol) 및 NEt₃(0.42mℓ, 3mmol)의 냉각된 용액(0℃)에 CH₂Cl₂(1mℓ) 중 (BOC)₂O(261mg, 1.2mmol)의 용액을 시린지로 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 실온으로 2시간 동안 교반한다. CH₂Cl₂로 회석하고, 물(2회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 438 (M+H)⁺.
- [0572] 실시예 43C
- [0573] (4-트랜스(4'-플루오로-5-트리플루오로메틸-비페닐-2-일옥시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르
- [0574] 이소프로판올(5mℓ) 중 (4-(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(219mg, 0.5mmol)의 냉각된 용액에 4-플루오로페닐보론산(84mg, 0.6mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(35mg, 0.05mmol) 및 K₂CO₃(207mg, 1.5mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 85℃로 3시간 동안 가열한다. 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(2회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺.
- [0575] 실시예 43D
- [0576] 4-트랜스(4'-플루오로-5-트리플루오로메틸-비페닐-2-일옥시)-사이클로헥실아민
- [0577] CH₂Cl₂(1mℓ) 중 (4-(4'-플루오로-5-트리플루오로메틸-비페닐-2-일옥시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(139mg, 0.31mmol)의 용액에 4N HC1/디옥산(3mℓ)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺.

[0578] 실시예 43

[0579] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4'-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0580] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(4'-플루오로-5-트리플루오로메틸-비페닐-2-일옥시)-사이클로헥실아민(0.31mmol) 및 NEt₃(0.063mℓ, 0.45mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 514 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 7.58 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 3H); 2.15 (m, 6H), 1.60 (m, 4H).

[0581] 실시예 44

[0582] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0583] 실시예 44A

[0584] 4-트랜스(트리플루오로메톡시-페녹시)-사이클로헥실아민

[0585] DMF(10mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(230mg, 2mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(240mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 1-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(432mg, 2.4mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 276 (M+H)⁺.

[0586] 실시예 44

[0587] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0588] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(트리플루오로메톡시-페녹시)-사이클로헥실아민(84mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.19 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.44 (d, 3H), 2.27 (m, 6H); 1.67 (m, 2H); 1.55 (m, 2H), 1.37 (m, 2H).

[0589] 실시예 45

[0590] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0591] 실시예 45A

[0592] 4-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-사이클로헥산카복실산 에틸 에스테르

[0593] 디메틸포름아미드(50mℓ) 중 4-하이드록시-사이클로헥산카복실산 에틸 에스테르(10.32g, 59.92mmol)의 용액에 이미다졸(8.16g, 119.8mmol)을 가하고, 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드(9.94g, 65.9mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 디에틸 에테르(150mℓ)를 가하고, 당해 혼합물을 1M HCl(150mℓ)로 세척한다. 수성 층을 디에틸 에테르(150mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 1M HCl(100mℓ) 및 포화된 염화나트륨 용액(100mℓ)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 맑은 오일을 수득한다. MS (CI) m/z 287 (M+1)⁺

[0594] 실시예 45B

[0595] 4-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-사이클로헥산카복실산

테트라하이드로푸란(31mℓ) 및 메탄올(20mℓ) 중 실시예 45A(6.6g, 23.0mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(1.93g, 46.1mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열한다. 열원을 제거하고, 반응 혼합물을 교반하고, 실온에서 밤새. 당해 용매를 진공하에서 제거하고, 당해 용액을 1M HCl로 중화시킨다. 에틸 아세테이트(200mℓ)를 가하고, 당해 층을 분리한다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(2 X 200mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물(4.5g)을 수득한다. MS (CI) m/z 259 ($M+1$)⁺

[0597] 실시예 45C

[0598] 4-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-사이클로헥산카복실산

냉각된 (-78℃) 테트라하이드로푸란(49mℓ) 중 디이소프로필아민(3.44mℓ, 24.5mmol)에 n-부틸 리튬(헥산 중 2.5M, 9.81mℓ, 24.5mmol)을 10분 동안 적가한다. 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 0℃로 가온한 다음, 다시 -78℃로 냉각한다. 이어서, 테트라하이드로푸란(10mℓ) 중 실시예 45B(3.3g, 12.3mmol)의 용액을 가한다. 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 다시 -78℃로 냉각하고, 메틸 요오다이드(0.84mℓ, 13.5mmol)를 가하고, 2시간 동안 교반한다. 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 용액을 디에틸 에테르(200mℓ) 및 1M HCl(200mℓ)로 봇는다. 당해 층을 분리하고, 당해 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 디에틸 에테르(2 X 200mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 조 황색 오일로 농축시킨다. 조 오일을 15% 에틸 아세테이트/84% 헥산/1% 메탄올로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득한다(2.37g). MS (CI) m/z 273 ($M+1$)⁺.

[0600] 실시예 45D

[0601] (4-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-사이클로헥실)-카르bam산 벤질 에스테르

톨루엔(15mℓ) 중 실시예 45C(832mg, 3.05mmol) 및 트리에틸아민(596 μ l, 4.27mmol)의 용액에 디페닐포스포릴 아자이드(791 μ l, 3.66mmol)를 시린지를 통해 가한다. 수득한 밝은 호박색 용액을 23℃에서 1시간 동안 교반하고, 벤질 알콜(1.6mℓ, 15.25mmol)을 가한다. 이어서, 당해 용액을 75℃에서 24시간 동안 가열한다. 반응 혼합물 냉각하고, 당해 용매를 진공하에서 제거한다. 당해 조 오일을 95% 헥산/5% 에틸 아세테이트에서 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산으로 선형 구배를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(995mg)을 분리할 수 없는 부분입체이성질체의 혼합물로 수득한다. MS (CI) m/z 378 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, DMSO) δ ppm 7.37–7.28 (m, 10H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.80–3.70 (m, 2H), 3.62–3.50 (m, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.79–1.75 (m, 2H), 1.64–1.20 (m, 8H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 12H).

[0603] 실시예 45E

[0604] (4-하이드록시-1-메틸-사이클로헥실)-카르bam산 벤질 에스테르

테트라하이드로푸란(5mℓ) 중 실시예 45D(341mg, 0.91mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1M 용액, 2.0mℓ, 2mmol)를 가한다. 수득한 갈색 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에서 농축하고, 에틸 아세테이트(100mℓ) 및 물(100mℓ)에서 분배한다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 오일을 수득한다. 당해 조 오일을 80% 헥산/20% 에틸 아세테이트에서 80% 에틸 아세테이트/20% 헥산으로 선형 구배를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(185mg)을 분리할 수 없는 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득한다. MS (CI) m/z 264 ($M+1$)⁺.

[0606] 실시예 45F

[0607] 4-아미노-4-메틸-사이클로헥산올

[0608] 이소프로판올(5mℓ) 중 실시예 45E(169mg, 0.64mmol), 암모늄 포메이트(105mg, 1.67mmol) 및 10% 탄소상 팔라듐(7mg)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과한다. 당해 필터 패드를 에틸 아세테이트(50mℓ)로 세척하고, 여액을 진공하에서 농축하여 표제 화합물을 분리할 수 없는 부분입체이성질체의 혼합물을 수득한다. MS (CI) m/z 130 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.77-3.71 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 4H), 1.63-1.33 (m, 10H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

[0609] 실시예 45

[0610] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0611] 아세토니트릴(1mℓ) 중 실시예 45F(66mg, 0.51mmol) 및 실시예 8D(50mg, 0.26mmol)의 혼합물을 23℃에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 3% 메탄올/97% 디클로로메탄에서 5% 메탄올/95% 디클로로메탄으로 단계 구배를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(33mg)의 유리 염기를 분리할 수 없는 부분입체이성질체의 혼합물을 수득한다. HCl 염을 유리 염기를 디에틸 에테르 중에 흡입하고, 적합한 양의 디에틸 에테르 중 1M HCl을 가하고, 용매를 진공하에서 제거하여 제조한다. MS (CI) m/z 290 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 3.94-3.83 (m, 8H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.16 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.50-2.28 (m, 8H), 1.95-1.45 (m, 14H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

[0612] 실시예 46

[0613] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(파리딘-3-일옥시)사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0614] 실시예 46A

[0615] 1-메틸-4-트랜스(파리딘-3-일옥시)-사이클로헥실아민

[0616] 0℃의 디메틸포름아미드(5mℓ) 중 수소화나트륨(46mg, 2.0mmol)의 혼합물에 실시예 45F(116mg, 0.9mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 23℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 3-플루오로파리딘(73 μ l, 0.85mmol)을 가한다. 이어서, 당해 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 냉각한다. 반응 혼합물을 포화 나트륨 비카보네이트 용액(50mℓ)에 뜯는다. 당해 용액을 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축시킨다. 조 물질을 2% 메탄올/97.9% 디클로로메탄/0.1% 암모늄 하이드록사이드에서 6% 메탄올/93.9% 디클로로메탄/0.1% 암모늄 하이드록사이드로 단계 구배를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(119mg)을 수득한다. MS (CI) m/z 207 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).

[0617] 실시예 46

[0618] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(파리딘-3-일옥시)사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0619] 아세토니트릴(0.75mℓ) 중 실시예 46A(105mg, 0.51mmol) 및 실시예 8D(50mg, 0.26mmol)의 혼합물을 23℃에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 2% 메탄올/97.9% 디클로로메탄/0.1% 암모늄 하이드록사이드에서 6% 메탄올/93.9% 디클로로메탄/0.1% 암모늄 하이드록사이드의 선형 구배를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(43mg)을 이의 유리 염기로서 수득한다. 당해 HCl 염을 유리 염기를 디에틸 에테르 중에 흡입하고, 적합한 양의 디에틸 에테르 중 1M HCl을 가하고, 용매를 진공하에서 제거하여 제조한다. MS (CI) m/z 367 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.67 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.02

(dd, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.25 (AB quartet, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.50-2.15 (m, 6H), 2.10-1.75 (m, 6H), 1.52 (s, 3H).

[0620] 실시예 47

(2S,5R)-1-(N-(4-트랜스((5-클로로페리딘-3-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

[0622] 실시예 47A

4-트랜스(5-클로로-페리딘-3-일옥시)사이클로헥실아민

DMF(5mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(230mg, 2mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(240mg, 6mmol)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 3-클로로-5-플루오로-페리딘(0.21mℓ, 2.4mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 227 (M+H)⁺.

[0625] 실시예 47

(2S,5R)-1-(N-(4-트랜스((5-클로로페리딘-3-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(5-클로로-페리딘-3-일옥시)사이클로헥실아민(70mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

[0628] 삭제

[0629] 실시예 48

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

[0631] 실시예 48A

4-(4-트랜스아미노사이클로헥실옥시)-벤조니트릴

DMF(6mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(115mg, 1mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(120mg, 3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 4-플루오로벤조니트릴(151mg, 1.25mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 217 (M+H)⁺.

[0634] 실시예 48

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8

D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(4-아미노사이클로헥실옥시)-벤조니트릴(66mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 377 ($M+H$)⁺; 1H NMR (DMSO) δ 7.74 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 2.14 (d, 1H), 1.53 (m, 4H).

[0637] 실시예 49

[0638] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0639] 실시예 49A

[0640] 4-트랜스(5-트리플루오로메틸-파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민

[0641] DMF(10m ℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(345mg, 3mmol)의 0°C에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(360mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)파리딘(652mg, 3.6mmol)을 가한다. 60°C로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 261 ($M+H$)⁺.

[0642] 실시예 49

[0643] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(5-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0644] 아세토니트릴(1m ℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로파닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(5-트리플루오로메틸-파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민(80mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 421 ($M+H$)⁺; 1H NMR (DMSO) δ 8.58 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.15-2.40 (m, 9H), 1.55 (m, 4H).

[0645] 실시예 50

[0646] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(3-파리딘-4-일-4-(트리플루오로메틸)페녹시}사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0647] 실시예 50A

[0648] 4-트랜스(3-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민

[0649] DMF(3m ℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(115mg, 1mmol)의 0°C에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(120mg, 3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 2-브로모-4-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠(0.17m ℓ , 1.2mmol)을 가한다. 60°C로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 338 ($M+H$)⁺.

[0650] 실시예 50B

[0651] (4-트랜스(3-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0652] CH_2Cl_2 (5m ℓ) 중 4-(3-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민(1mmol) 및 NEt_3 (0.42m ℓ , 3mmol)의 냉

각된 용액(0°C)에 CH_2Cl_2 (1ml) 중 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (261mg, 1.2mmol)의 용액을 시린지를 통해 가한다. 반응 혼합물을 0°C 에서 실온으로 2시간 동안 교반한다. CH_2Cl_2 로 희석하고, 물(2회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0653] 실시예 50C

[0654] (4-트랜스(3-피리딘-4-일-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0655] 이소프로판올(3ml) 중 (4-(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(219mg, 0.5mmol)의 용액에 4-페리딜보론산(74mg, 0.6mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (35mg, 0.05mmol) 및 K_2CO_3 (207mg, 1.5mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 85°C 로 3시간 동안 가열한다. 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(2회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0656] 실시예 50D

[0657] 4-트랜스(3-피리딘-4-일-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민

[0658] CH_2Cl_2 (1ml) 중 (4-(3-피리딘-4-일-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(135mg, 0.31mmol)의 용액에 4N HCl /디옥산(3ml)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 337 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0659] 실시예 50

[0660] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(3-피리딘-4-일-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0661] 아세토니트릴(1ml) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(3-피리딘-4-일-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민(0.31mmol) 및 NEt_3 (0.063ml, 0.45mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 497 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (CD_3OD) δ 8.94 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 4H), 2.20-2.50 (m, 9H), 1.65 (m, 4H).

[0662] 실시예 51

[0663] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리딘-2-일옥시)사이클로헥실}글리실}파롤리딘-2-카보니트릴

[0664] 실시예 51A

[0665] 4-트랜스(파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민

[0666] DMF(10ml) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(230mg, 2mmol)의 0°C 에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH (240mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 2-브로모-파리딘(0.23ml, 2.4mmol)을 가한다. 60°C 에서 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 193 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [0667] 실시예 51
- [0668] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴
- [0669] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민(60mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 353 ($M+H$)⁺; 1 H NMR ($CDCl_3$) δ 8.13 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.29-2.60 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.26-1.56 (m, 4H).
- [0670] 실시예 52
- [0671] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(5-시아노-파리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴
- [0672] 실시예 52A
- [0673] 6-(4-아미노-4-트랜스메틸-사이클로헥실옥시)-니코티노니트릴
- [0674] 실시예 52A는 3-플루오로파리딘 대신에 2-클로로-5-시아노파리딘을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 232 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 2.10-1.40 (m, 8H), 1.21 (s, 3H).
- [0675] 실시예 52
- [0676] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(5-시아노-파리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴
- [0677] 실시예 52는 실시예 46A 대신에 실시예 52A를 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 392 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 8.52 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.20 (AB quartet, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.50-2.20 (m, 6H), 2.15-1.70 (m, 6H), 1.50 (s, 3H).
- [0678] 실시예 53
- [0679] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리미딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴
- [0680] 실시예 53A
- [0681] 4-트랜스(파리미딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민
- [0682] DMF(10mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(230mg, 2mmol)의 0°C에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(240mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 2-클로로-파리미딘(275mg, 2.4mmol)을 가한다. 60°C로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 194 ($M+H$)⁺.
- [0683] 실시예 53
- [0684] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(파리미딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴
- [0685] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(파리미딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민(60mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(피리미딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민(60mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 353 ($M+H$)⁺; 1H NMR (DMSO) δ 8.58 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 3H); 1.91-2.13 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

[0686] 실시예 54

[0687] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(5-시아노-피리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0688] 실시예 54A

[0689] 6-(4-트랜스-아미노사이클로헥실옥시)-니코티노니트릴

[0690] DMF(6mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(1.15mg, 1mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(120mg, 3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2 시간 동안 교반하고, 이어서 2-클로로-5-시아노피리딘(151mg, 1.25mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 218 ($M+H$)⁺.

[0691] 실시예 54

[0692] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(5-시아노-피리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0693] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8 D)의 실온에서 교반된 용액에 6-(4-아미노사이클로헥실옥시)-니코티노니트릴(66mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 377 ($M+H$)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆) δ 8.69 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.25 (d, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.54 (m, 4H).

[0694] 실시예 55

[0695] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-(4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0696] 실시예 55A

[0697] 4-트랜스(4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민

[0698] DMF(10mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(230mg, 2mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(244mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 4-플루오로벤조트리플루오라이드(0.32mℓ, 2.5mmol)를 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 260 ($M+H$)⁺.

[0699] 실시예 55

[0700] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-(4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0701] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8 D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민(79mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마

토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 420 ($M+H$)⁺; 1H NMR (DMSO) δ 7.62 (d, 2H); 7.15 (d, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.19 (d, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.50 (m, 4H).

[0702] 실시예 56

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-((5-플루오로페리딘-3-일)옥시)-1-메틸사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

[0704] 실시예 56은 3-플루오로페리딘 대신에 3,5-디플루오로페리딘을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 385 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.13 (m, 1H); 8.08 (d, 1H); 6.94 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.64 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 2.40 (m, 4H); 1.65-2.04 (m, 7H); 1.45 (m, 2H); 1.14 (s, 3H).

[0705] 실시예 57

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-카복시-페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

[0707] 실시예 57A

4-(4-트랜스-아미노사이클로헥실옥시)-벤조산 3급-부틸 에스테르

[0709] DMF(9mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산을(345mg, 3mmol)의 0°C에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(360mg, 9mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 3급-부틸 4-플루오로벤조에이트(706mg, 3.6mmol)를 가한다. 60°C에서 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 292 ($M+H$)⁺.

[0710] 실시예 57B

(2S,5R)-트랜스-4-{4-(2-(2-시아노-5-에티닐-페롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노)-사이클로헥실옥시}-벤조산 3급-부틸 에스테르

[0712] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(4-아미노사이클로헥실옥시)-벤조산 3급-부틸 에스테르(89mg, 0.31mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올/97% 디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 452 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.32-2.59 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.24-1.54 (m, 4H).

[0713] 실시예 57

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-카복시-페녹시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

[0715] CH_2Cl_2 (0.5mℓ) 중 실시예 57B(40mg, 0.088mmol)의 용액에 4N HCl/디옥산(1mℓ)을 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 396 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($MeOD$) δ 7.95 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 6H); 1.50-1.74 (m, 4H).

[0716] 실시예 58

- [0717] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-(2-(2-옥소페롤리딘-1-일)-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [0718] 실시예 58A
- [0719] 4-트랜스(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민
- [0720] DMF(3mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산을(115mg, 1mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(120mg, 3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 3-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸 벤젠(0.17mℓ, 1.2mmol)을 가한다. 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 338 (M+H)⁺.
- [0721] 실시예 58B
- [0722] (4-트랜스(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르밤산 3급-부틸 에스테르
- [0723] CH₂Cl₂(5mℓ) 중 4-(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민(1mmol) 및 NEt₃(0.42mℓ, 3mmol)의 냉각된 용액(0℃)에 CH₂Cl₂(1mℓ) 중 (Boc)₂O(261mg, 1.2mmol)의 용액을 시린지로 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 실온으로 2시간 동안 교반한다. CH₂Cl₂로 회석하고, 물(2회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 438 (M+H)⁺.
- [0724] 실시예 58C
- [0725] {4-트랜스(3-(2-옥소-페롤리딘-1-일)-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실}-카르밤산 3급-부틸 에스테르
- [0726] 피리딘(5mℓ) 중 (4-(2-브로모-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실)-카르밤산 3급-부틸 에스테르(220mg, 0.5mmol)의 냉각된 용액에 2-페롤리디논(0.08mℓ, 1mmol), Cu 분말(64mg, 1mmol) 및 K₂CO₃(414mg, 3mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열한다. 에틸 아세테이트로 회석하고, 물(2회) 및 염수로 세척하고, 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시키고, 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 444 (M+H)⁺.
- [0727] 실시예 58D
- [0728] 1-(2-(4-트랜스-아미노-사이클로헥실옥시)-5-트리플루오로메틸-페닐)-페롤리딘-2-온
- [0729] CH₂Cl₂(1mℓ) 중 {4-(3-(2-옥소-페롤리딘-1-일)-4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실}-카르밤산 3급-부틸 에스테르(80mg, 0.18mmol)의 용액에 4N HCl/디옥산(2mℓ)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺.
- [0730] 실시예 58
- [0731] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스-(2-(2-옥소페롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [0732] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.024g, 0.12mmol)의 실온에서 교반된 용액에 1-(2-(4-아미노-사이클로헥실옥시)-5-트리플루오로메틸-페닐)-페롤리딘-2-온(0.18mmol) 및 NEt₃(0.050mℓ, 0.36mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 504

(M+H)⁺, ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.62 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 7H), 1.62 (m, 4H).

[0733] 실시예 59

[0734] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-2-메톡시페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0735] 실시예 59A

[0736] 4-(4-트랜스-아미노-사이클로헥실옥시)-3-메톡시-벤조니트릴

[0737] DMF(5mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산을(115mg, 1mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(120mg, 3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 4-플루오로-3-메톡시-벤조니트릴(182mg, 1.2mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 247 (M+H)⁺.

[0738] 실시예 59

[0739] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-2-메톡시페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0740] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(4-아미노-사이클로헥실옥시)-3-메톡시-벤조니트릴(75mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 교반하고, 실온에서 18시간 동안, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.16 (d, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.53 (m, 4H).

[0741] 실시예 60

[0742] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0743] 실시예 60A

[0744] 4-트랜스(5-클로로-페리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민

[0745] DMF(10mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산을(230mg, 2mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(240mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 2,5-디클로로-페리딘(356mg, 2.4mmol)을 가한다. 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 227 (M+H)⁺.

[0746] 실시예 60

[0747] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0748] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(5-클로로-페리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민(70mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.07 (d, 1H), 7.49 (m, 1H); 6.63 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.63 (m, 2H); 2.31-2.59 (m, 6H); 2.15 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); 1.30-1.54 (m, 4H).

- [0749] 실시예 61
- [0750] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(페리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}페롤리딘-2-카보니트릴
- [0751] 실시예 61A
- [0752] 1-메틸-4-트랜스(페리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민
- [0753] 실시예 61A는 3-플루오로페리딘 대신에 2-클로로페리딘을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 207 ($M+1$)⁺.
- [0754] 실시예 61
- [0755] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-메틸-4-트랜스(페리딘-2-일옥시)사이클로헥실)글리실}페롤리딘-2-카보니트릴
- [0756] 실시예 61은 실시예 46A 대신에 실시예 61A을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 367 ($M+1$)⁺; 1 H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.38–8.30 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 5.10–4.98 (m, 1H), 4.95–4.90 (m, 1H), 4.23 (AB quartet, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.50–2.20 (m, 6H), 2.15–1.70 (m, 6H), 1.53 (s, 3H).
- [0757] 실시예 62
- [0758] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스((5-플루오로페리딘-3-일)옥시)사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [0759] 실시예 62A
- [0760] 4-트랜스(5-플루오로-페리딘-3-일옥시)사이클로헥실아민
- [0761] DMF(5mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(460mg, 4mmol)의 0°C에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(480mg, 12mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 3,5-디플루오로-페리딘(560mg, 4.8mmol)을 가한다. 60°C에서 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 211 ($M+H$)⁺.
- [0762] 실시예 62
- [0763] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-4-트랜스((5-플루오로페리딘-3-일)옥시)사이클로헥실)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [0764] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(5-플루오로-페리딘-3-일옥시)사이클로헥실아민(65mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 교반하고, 실온에서 18시간 동안, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 371 ($M+H$)⁺; 1 H NMR (CD₃OD) δ 8.52 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.61–2.30 (m, 9H), 1.60–1.80 (m, 4H).
- [0765] 실시예 63
- [0766] (2S,5R)-1-(N-4-트랜스((5-브로모페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [0767] 실시예 63A
- [0768] 4-트랜스(5-브로모-페리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민

[0769] DMF(10mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(345mg, 3mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(360mg, 9mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 5-브로모-2-클로로-피리딘(700mg, 3.6mmol)을 가한다. 60℃로 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 271 ($M+H$)⁺.

[0770] 실시예 63

[0771] (2S,5R)-1-(N-4-트랜스((5-브로모피리딘-2-일)옥시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

[0772] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(5-브로모-피리딘-2-일옥시)-사이클로헥실아민(84mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 430 ($M+H$)⁺; 1H NMR (CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.37-2.47 (d, 3H), 2.20-2.36 (m, 6H), 1.60 (m, 4H).

[0773] 실시예 64

[0774] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(피리딘-3-일옥시)사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0775] 실시예 64A

[0776] 4-트랜스(피리딘-3-일옥시)사이클로헥실아민

[0777] DMF(5mℓ) 중 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(230mg, 2mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 광유 중 60% NaH(240mg, 6mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 이어서 3-플루오로-피리딘(0.21mℓ, 2.4mmol)을 가한다. 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 12시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물(3회) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 193 ($M+H$)⁺.

[0778] 실시예 64

[0779] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(피리딘-3-일옥시)사이클로헥실)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[0780] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(피리딘-3-일옥시)사이클로헥실아민(59mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 353 ($M+H$)⁺; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.29-2.64 (m, 4H), 2.16 (m, 2H); 2.03 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.32 (m, 2H).

[0781] 실시예 65

[0782] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[0783] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.04g, 0.20mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 1,1,3,3-테트라메틸부틸아민(0.066g, 0.406mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 2% MeOH/ CH_2Cl_2 로 섬광 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 290 ($M+H$)⁺; 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.5-2.02 (10H, m), 2.07-

2.21 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 3.03-3.5 (6Hs), 3.76 (1H, d), 3.78-4.53 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.06 (1H, m), 5.1 (1H, m).

[0784] 실시예 66

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노-파리딘-2-일옥시)에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0786] 실시예 66A

6-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-니코티노니트릴

DMF(20mℓ) 중 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(0.5mℓ, 5.60mmol)의 용액을 NaH 60%(0.67g, 16.80mmol)에 가하고, 이어서 6-클로로니코티노니트릴(2.03g, 11.22mmol)을 가한다. 당해 혼합물을 70℃ 2시간 동안 가열하고, 이어서 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 H₂O에 흡입하고, EtOAc로 추출한다. 유기 상을 물(3X)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압하에서 농축시키고, 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득한다. MS (DCI) m/z 235 (M+H)⁺.

[0789] 실시예 66

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노-파리딘-2-일옥시)에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.05g, 0.25mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 6-(2-아미노-2-메틸-프로폭시)-니코티노니트릴(0.1g, 0.508mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 교반하고, 밤새 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 2% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 백색 고체로서 제공한다. MS (DCI) m/z 352 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-2.04 (2H, m), 2.05 (2H, s), 2.07 (2H, s), 3.03 (1H, m), 3.04 (6H, s), 3.5-4.57 (2H, m), 4.57-4.58 (1H, m), 4.58- 5.59 (1H, m), 7.0-7.08 (3H, m).

[0792] 실시예 67

(2S,5R)-1-(N-(3급-부틸)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.04g, 0.203mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 3급-부틸아민(0.043mℓ, 0.406mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 3% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 담황색 오일로서 수득한다. MS (DCI) m/z 234 (M+H)⁺.

당해 유리 염기 및 에테르 중 1M HCl을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로 분쇄하여 목적하는 하이드로클로라이드 염을 백색 분말로서 수득한다. ¹H NMR (DMSO-d₆) (주요한 로타머) δ 5.20 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.33 (s, 1H).

[0796] 실시예 68

(2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(퀴놀린-4-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

실시예 68은 6-클로로니코티노니트릴 대신에 4-클로로퀴놀린을 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 376 (M+H)⁺.

[0799] 실시예 69

[0800] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(2-(4-플루오로페닐)-1,1-디메틸에틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴

[0801] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.05g, 0.25mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 1-(4-플루오로페닐)-2-메틸-2-프로필아민(0.09g, 0.508mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 1 내지 2% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 백색 분말로서 수득한다. MS (DCI) m/z 328 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-2.04 (2H, m), 2.05 (2H, s), 2.07 (2H, s), 3.03 (1H, m), 3.04 (6H, s), 3.5-4.57 (2H, m), 4.57-4.58 (1H, m), 4.58-5.59 (1H, m), 7.0-7.03 (4H, m).

[0802] 실시예 70

[0803] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸프로필)글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0804] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.152mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 3-아밀아민(0.027g, 0.228mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 5% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 248 (M+H)⁺.

[0805] 실시예 71

[0806] (2S,5R)-1-{N-(2-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸에틸)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0807] 실시예 71은 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2-클로로벤조티아졸을 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 382 (M+H)⁺.

[0808] 실시예 74

[0809] (2S,5R)-1-(N-1-아다만틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0810] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.20mmol)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 1-아다만탄아민(0.06g, 0.408mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 2% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 312 (M+H)⁺.

[0811] 실시예 75

[0812] (2S,5R)-1-(N-사이클로헥실글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0813] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.035g, 0.178mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 사이클로헥실아민(0.041mℓ, 0.356mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 교반하고, 실온에서 밤새 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 2 내지 3% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 담황색 오일로서 제조한다. MS (DCI) m/z 260 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.5-2 (10H, m), 2.13-2.31 (2H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.76 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 4.9 (1H, m), 5.05 (1H, m).

[0814] 실시예 76

- [0815] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(메톡시메틸)사이클로펜틸)글리실}페롤리딘-2-카보니트릴
- [0816] 실시예 76A
- [0817] (1-하이드록시메틸-사이클로펜틸)-카르밤산 벤질 에스테르
- [0818] 아세톤(14mℓ)/물(14mℓ) 중 1-아미노-1-사이클로펜탄메탄올(1.15g, 10mmol) 및 NaHCO₃(0.84g, 10mmol)의 실온에서 교반된 용액에 벤질 석신이미딜 카보네이트(2.5g, 10mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 250 (M+H)⁺.
- [0819] 실시예 76B
- [0820] (1-메톡시메틸-사이클로펜틸)-카르밤산 벤질 에스테르
- [0821] CH₂Cl₂(4mℓ) 중 (1-하이드록시메틸-사이클로펜틸)-카르밤산 벤질 에스테르(250mg, 1mmol) 및 48% 수성 HBF₄(0.13mℓ, 1mmol)의 냉각된 용액(0℃)에 TMSCHN₂(헥산 중 2N, 2mℓ, 4mmol)를 시린지를 통해 가한다. 수득한 혼합물을 0℃에서 1/2시간 동안 교반하고, 물(10mℓ)을 가한다. 당해 수성 혼합물을 CH₂Cl₂(2 X 50mℓ)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/e 264 (M+H)⁺.
- [0822] 실시예 76C
- [0823] 1-메톡시메틸-사이클로펜틸아민
- [0824] MeOH(5mℓ) 중 (1-메톡시메틸-사이클로펜틸)-카르밤산 벤질 에스테르(150mg, 0.57mmol)의 용액에 HCO₂NH₄(216mg, 3.42mmol)를 가하고, Pd/C(10%, 6mg, 0.057mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/e 130 (M+H)⁺.
- [0825] 실시예 76
- [0826] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(메톡시메틸)사이클로펜틸)글리실}페롤리딘-2-카보니트릴
- [0827] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴(0.018g, 0.09mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 1-메톡시메틸-사이클로펜틸아민(17mg, 0.13mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 290 (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) δ 4.84 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.30-2.48 (m, 4H), 1.72-1.96 (m, 8H).
- [0828] 실시예 77
- [0829] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-테트라하이드로-2H-피란-4-일글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [0830] 실시예 77은 실시예 46A 대신에 테트라하이드로-피란-4-일아민을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 262 (M+1)⁺.
- [0831] 실시예 78
- [0832] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)글리실}페롤리딘-2-카보니트릴

- [0833] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.040g, 0.20mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 트랜스-2-아미노사이클로펜탄을 하이드로클로라이드(56mg, 0.41mmol) 및 트리에틸아민(0.14mℓ, 1.02mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 262 (M+H)⁺; ¹H NMR (MeOH) 4.79 (m, 1H), 4.17-4.40 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.48 (m, 4H); 2.00-2.30 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (2H, m).
- [0834] 실시예 79
- [0835] (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴
- [0836] 아세토니트릴(3mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.04g, 0.203mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 사이클로펜틸아민(0.04mℓ, 0.406mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 3% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 담황색 오일로서 수득한다. MS (DCI) m/z 246 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 1.5-2 (8H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m).
- [0837] 실시예 80
- [0838] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴
- [0839] 아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.030g, 0.15mmol, 실시예 8D)의 실온에서 교반된 용액에 1-아미노-1-사이클로펜틸메탄올(35mg, 0.31mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 276 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO) δ 4.99 (m, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.75 (m, 6H), 1.55 (m, 2H).
- [0840] 실시예 84
- [0841] (2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴
- [0842] 실시예 84A
- [0843] 5-메틸-파롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 2-에틸 에스테르
- [0844] 에틸 (5S)-5-메틸-L-프롤리네이트를 트리플루오로아세트산 염으로서 에틸 마그네슘브로마이드 대신에 메틸 마그네슘 브로마이드를 사용하여 실시예 6에 기재된 바와 같이 제조한다. 에틸 (5S)-5-메틸-L-프롤리네이트 트리플루오로아세트산 염(18.08mmol), 트리에틸 아민(36.16mmol) 및 DMAP(0.906mmol)를 디클로로메탄 40mℓ에 혼합하고, 이어서 0℃로 냉각한다. BOC₂O(19.89mmol)를 가하고, 당해 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서 당해 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N HCl로 세척하고, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조한 다음, 농축시킨다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 젤, 50% 이어서, 75 내지 80% EtOAc/헥산)로 정제하여 목적하는 표제 화합물을 수득한다. MS (CI) m/z +258 (M+H)⁺. (a)_D²⁰=-35.9 (c 1.45, MeOH).
- [0845] 실시예 84B
- [0846] (2S,5S)-5-메틸-파롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르
- [0847] EtOH 15mℓ 중 실시예 84A(3.69g, 14.34mmol)를 1.7N LiOH 용액 14.3mℓ으로 실온에서 처리한다. 4시간 후, 당

해 혼합물을 농축시키고, 1N HCl을 산성화시키고, 이어서 EtOAc(3X)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고, 이어서 농축하여 조 산을 수득한다. MS (ESI) m/z 228 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

[0848] 실시예 84C

[0849] (2S,5S)-2-카바모일-5-메틸-피롤리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

[0850] 실시예 84B(2.055g, 8.96mmol) 및 Et_3N (2.24m ℓ , 1.8당량)을 THF 15m ℓ 와 혼합하고, 이어서 0°C로 냉각한다. 이 소부틸 클로로포메이트(1.51m ℓ , 1.3당량)를 가한다. 35분 동안 교반한 후, 디옥산 중 0.5M NH_3 (35.8m ℓ , 2당량)을 가한다. 0°C에서 3시간 동안 교반한 후, 당해 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한다. 휘발성 물질을 증발시키고, 1N HCl 가한다. 당해 혼합물을 EtOAc(3X)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조하고, 이어서 농축시킨다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 젤, 50% 이어서 75 내지 80% EtOAc/헥산)로 정제하여 목적하는 아미드를 수득한다. MS (ESI) m/z 229 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0851] 실시예 84D

[0852] (2S,5S)-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산 아미드 트리플루오로아세테이트

[0853] CH_2Cl_2 4m ℓ 중 실시예 84C(2.03g, 8.89mmol)를 TFA 6m ℓ 로 실온에서 처리한다. 5시간 동안 교반한 후, 툴루엔을 모든 휘발성 물질이 제거된 공비물에 가하여 조 아민을 수득한다. MS (CI) m/z 129 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0854] 실시예 84E

[0855] ((1S)-2-((2S,5S)-2-카바모일-5-메틸-피롤리딘-1-일)-1-사이클로펜틸-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0856] 실시예 84D(296mg, 0.66mmol), L-3급-부톡시카보닐아미노-사이클로펜틸-아세트산 디사이클로헥실아민 염(308mg, 0.726mmol) 및 TBTU(275mg, 0.858mmol)를 DMF 2.5m ℓ 중에 혼합한다. 이어서, NEt_3 (1.98mmol) 0.275m ℓ 를 가한다. 또다른 약 0.1m ℓ 의 NEt_3 을 당해 혼합물의 pH가 8 내지 7에 도달할 때까지 가한다(습윤 pH 페인트에 의해). 당해 혼합물을 10시간 동안 교반하고, 이어서 역상 HPLC로 정제하여 목적하는 아미드(195mg, 84%)를 수득한다. (ESI) m/z 354 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0857] 실시예 84E

[0858] ((1S)-2-((2S,5S)-2-시아노-5-메틸-피롤리딘-1-일)-1-사이클로펜틸-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0859] 상기한 아미드를 실시예 6G에 기재된 것과 유사한 방법으로 탈수하여 목적하는 니트릴을 수득한다. MS (ESI) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0860] 실시예 84

[0861] (2S,5S)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴

[0862] Boc 그룹을 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법으로 제거하여 표제 화합물을 수득한다. ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1.37 (d, $J=6.75$ Hz, 3H) 1.43 (m, 2H) 1.6-1.8 (m, 6H) 1.90 (m, 1H) 2.13 (ddd, $J=12.12$, 7.36, 4.76 Hz, 1H) 2.39 (m, 4H) 4.11 (d, $J=8.29$ Hz, 1H) 4.40 (m, 1H) 4.78 (t, $J=8.44$ Hz, 1H) ppm. MS (ESI) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- [0863] 실시예 85
- [0864] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-프로프-1-이닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [0865] 실시예 85A
- [0866] 디메틸(2S,5R)-5-프로피닐-피롤리딘-1,2-디카복실레이트
- [0867] 염화메틸렌(180mℓ) 중 디메틸(2S)-5-메톡시피롤리딘-1,2-디카복실레이트(10g, 46.08mmol, 실시예 1B) 및 트리메틸실릴프로핀(14.24mℓ, 92.16mmol, 2.0당량)의 -45℃로 냉각된 용액에 염화주석(IV)(염화메틸렌 중 1M, 60.0mℓ, 60.0mmol, 1.3당량)의 용액을 추가의 깔때기를 통해 30분 동안 적가한다. 암황색 용액에 고체 염화알루미늄(8.58g, 64.52mmol, 1.4당량)을 한번에 가한다. 수득한 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 주의깊게 포화 수성 NH₄OH(100mℓ)으로 냉냉하여 켄칭한다. 백색 침전물이 형성되면 이를 여과하여 제거한다. 조 생성물을 농축한 후 수득한다. 잔사를 바이오테지 섬광 40M 상에서 70% 헥산/30% 에틸 아세테이트로 용리하여 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 226 (M+H)⁺.
- [0868] 실시예 85B
- [0869] 메틸 (5R)-5-프로피닐-L-프롤리네이트
- [0870] 클로로포름(60mℓ) 중 디메틸(2S,5R)-5-프로피닐-피롤리딘-1,2-디카복실레이트(4.25g, 18.90mmol) 및 요오도트리메틸실란(3.23mℓ, 22.7mmol, 실시예 85A)의 용액을 65℃로 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 감압하에서 농축시키고, 35% 에틸 아세테이트/65% 헥산으로 섬광 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 168 (M+H)⁺.
- [0871] 실시예 85C
- [0872] 메틸-N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-프롤리네이트
- [0873] 디클로로메탄(10mℓ) 중 메틸 (5R)-5-프로피닐-L-프롤리네이트(334mg, 2mmol), 디메틸아미노피리딘(244mg, 2mmol), N-메틸모르폴리닐(0.33mℓ, 3mmol) 및 Boc-사이클로펜틸-L-글리신, 디사이클로헥실아민(1.02g, 2.4mmol)의 실온의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(383g, 2.4mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 에틸 아세테이트(100mℓ) 및 1M HCl(20mℓ)에서 분배한다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(100mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축시킨다. 잔사를 70% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다 (67%). MS (ESI) M/E 393 (M+H)⁺.
- [0874] 실시예 85D
- [0875] N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-프롤린
- [0876] THF(10mℓ)/물(5mℓ) 중 메틸 N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-프롤리네이트(1.34g, 3.42mmol)의 실온의 용액에 리튬 하이드록사이드(358mg, 7.52mmol)를 가한다. 수득한 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한다. 반응을 1M HCl 용액으로 희석하고, 당해 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/e 379 (M+H)⁺.
- [0877] 실시예 85E
- [0878] N(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-프롤린아미드
- [0879] THF(15mℓ) 중 N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-프롤린(3.42mmol) 및 N-메틸 모

르폴리닐(0.44mL, 3.94mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 이소부틸 클로로포메이트(0.56mL, 4.26mmol)를 가한다. 수득한 흐린 백색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 암모니아의 용액(디옥산 중 0.5M, 19.7mL, 9.84mmol)을 가한다. 당해 용액 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 1M HCl(50mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축하여 조화합물을 수득한다. 잔사를 95% CH_2Cl_2 /MeOH로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/e 378 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0880] 실시예 85F

[0881] N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-파롤리딘-2-카보니트릴

[0882] 파리딘(6mL) 중 N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-파롤린아미드(280mg, 0.743mmol) 및 이미다졸(51mg, 0.743mmol)의 냉각된 용액(-35°C)에 POCl_3 (0.14mL, 1.49mmol)을 시린지로 가한다. 온도를 -20°C 미만으로 유지하면서 수득한 혼합물을 교반하고, 1M HCl(10mL)을 1시간 동안 가한다. 당해 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고(황산나트륨), 여과하고, 농축시키고, 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/e 348 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 5.15 (t, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.53 (ddd, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.50-2.28 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 3H).

[0883] 실시예 85

[0884] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로펜틸에타노일)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0885] 에테르(1mL) 중 N-(3급-부톡시카보닐)-사이클로펜틸-L-글리실-(5R)-5-프로피닐-L-파롤리딘-2-카보니트릴(490mg)의 용액에 디옥산(8mL) 중 4M HCl을 가한다. 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 당해 용매를 감압하에서 제거한다. 백색 고체를 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/e 260 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (DMSO) δ ppm 5.16 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.03-2.47 (m, 4H), 1.85 (d, 3H), 1.39-1.70 (8H, m).

[0886] 실시예 86

[0887] (2S,5R)-5-프로프-1-이닐-1-(N-{4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

[0888] 아세토니트릴(1mL) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.030g, 0.15mmol, 실시예 88D)의 실온에서 교반된 용액에 4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-사이클로헥실아민(79mg, 0.31mmol, 실시예 55A)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올:디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 434 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (DMSO) δ ppm 7.63 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 2.09-2.43 (m, 8H), 1.88 (d, 3H), 1.41-1.65 (m, 4H).

[0889] 실시예 87

[0890] (2S,5R)-1-{N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)글리실}-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0891] 아세토니트릴(1mL) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.03g, 0.14mmol, 실시예 88D)의 실온에서 교반된 용액에 1-아미노-1-사이클로펜탄메탄올(35mg, 0.28mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올/97% 디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (DMSO) δ ppm 4.86 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.06-2.39 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.75 (m, 6H), 1.56 (m,

2H).

[0892] 실시예 88

(2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-프로프-1-이닐피롤리딘-2-카보니트릴

[0894] 실시예 88A

메틸 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐-L-프롤리네이트

건조 테트라하이드로푸란(20mℓ) 중 메틸(SR)-5-프로피닐)-L-프롤리네이트(1.5g, 8.98mmol, 실시예 85B) and 트리에틸아민(1.87mℓ, 13.47mmol)의 0℃에서 교반된 용액에 클로로아세틸 클로라이드(0.86mℓ, 10.78mmol)를 서서히 가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 당해 혼합물을 여과한다. 당해 고체 케이크를 THF로 세척하고, 여액 및 세척액을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 톨루엔에 흡입하고, 농축하고 감압하에서 건조하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 244 (M+H)⁺.

[0897] 실시예 88B

(5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐-L-프롤린

THF(12mℓ) 및 H₂O (6mℓ) 중 메틸 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐)-L-프롤리네이트(1.26g, 5.19mmol)의 실온에서 교반된 용액에 LiOH₂O(326mg, 7.78mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압하에서 농축시킨다. 반응 혼합물을 1M HCl을 적가하여 약 pH 3으로 산성화시킨다. 당해 용액을 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 총을 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 230 (M+H)⁺.

[0900] 실시예 88C

(5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐-L-프롤린아미드

CH₂Cl₂ (24mℓ) 중 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐-L-프롤린(1.10g, 4.8mmol)의 -15℃에서 질소하에서 교반된 용액에 4-메틸모르폴리닐(0.64mℓ, 5.76mmol)을 가하고, 이어서 이소부틸 클로로포메이트(0.81mℓ, 6.24mmol)를 10분 동안 가한다. 백색 침전물이 형성된다. 반응 혼합물을 -15℃에서 질소하에서 30분 동안 교반하고, 디옥сан 중 NH₃의 용액(0.5M, 29mℓ, 14.4mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 -15℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 1M HCl로 희석하여 pH 4가 되게 하고, 에틸 아세테이트(3X)로 추출한다. 당해 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 섬광 칼럼 크로마토그래피(60 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 229 (M+H)⁺.

[0903] 실시예 88D

(2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐피롤리딘-2-카보니트릴

건조 피리딘(6mℓ) 중 (5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로피닐-L-프롤린아미드(0.28g, 1.23mmol) 및 이미다졸(0.084g, 1.23mmol)의 -35℃에서 질소하에서 교반된 용액에 POCl₃(0.23mℓ, 2.46mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 교반하고, -35 내지 -15℃에서 1시간 동안 추출하고, 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄으로 희석하고, H₂O(2X)로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 211 (M+H)⁺.

[0906] 실시예 88

[0907] (2S,5R)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴

아세토니트릴(1mℓ) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-프로파닐파롤리딘-2-카보니트릴(0.018g, 0.086mmol)의 실온에서 교반된 용액에 사이클로펜틸 아민(0.017mℓ, 0.17mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 감압하에서 농축시키고, 3% 메탄올/97% 디클로로메탄으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (ESI) m/z 260 ($M+H$)⁺; 1H NMR (DMSO) δ PPM 4.89 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.05-2.42 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.87 (d, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.52 (m, 2H).

[0909] 실시예 91

[0910] (2S,5S)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴

[0911] 실시예 91A

[0912] (2S,5S)-1-(2-클로로-아세틸)-5-메틸-파롤리딘-2-카복실산 아미드

(2S,5S)-5-메틸-파롤리딘-2-카복실산 아미드 트리플루오로아세테이트(2.0g, 8.2mmol, 실시예 84D) 및 트리에틸아민(1.9mℓ, 24.6mmol)을 CH_2Cl_2 (6mℓ)에 용해시키고, 당해 혼합물을 0°C로 냉각시킨다. 클로로아세틸 클로라이드(0.39mℓ, 9.0mmol)를 시린지로 서서히 가한다. 2시간 후, 포화 $NaHCO_3$ 을 가하고, 당해 혼합물을 $EtOAc$ (3X)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조하고(Na_2SO_4), 농축시키고, 섬광 크로마토그래피(10% MeOH/ $EtOAc$)로 정제하여 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 205 ($M+H$)⁺.

[0914] 실시예 91B

[0915] (2S,5S)-1-(2-클로로-아세틸)-5-메틸-파롤리딘-2-카보니트릴

(2S,5S)-1-(2-클로로-아세틸)-5-메틸-파롤리딘-2-카복실산 아미드(0.25g, 1.2mmol) 및 이미다졸(85mg, 1.25mmol)을 피리딘(5mℓ) 중에 혼합한다. 당해 혼합물을 -35°C로 냉각하고, $POCl_3$ (0.18mℓ, 1.8mmol)을 서서히 가한다. 당해 혼합물을 -35°C에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl (20mℓ)을 가하고, 당해 혼합물을 $EtOAc$ (3x)로 추출한다. 합한 유기상을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에서 농축시킨다. 오일 섬광 크로마토그래피로 정제하여(헥산: $EtOAc$, 2:1) 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 187 ($M+H$)⁺.

[0917] 실시예 91

[0918] (2S,5S)-1-(N-사이클로펜틸글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴

(2S,5S)-1-(2-클로로-아세틸)-5-메틸-파롤리딘-2-카보니트릴(50mg, 0.30mmol) 및 사이클로펜틸아민(0.059mℓ, 0.6mmol)을 아세토니트릴(2mℓ) 중에 용해시키고, 밤새 교반한다. 당해 생성물을 0 내지 70% 아세토니트릴/0.1% 수성 트리플루오로아세트산으로 용리하여 역상 HPLC로 정제한다. 1H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.36 (d, $J=6.44$ Hz, 3H), 1.68 (m, 5H), 1.85 (m, 3H), 2.16 (m, 3H), 2.38 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z 236 ($M+H$)⁺.

[0920] 실시예 92

[0921] (2S,5S)-4,4-디플루오로-5-메틸-1-L-발릴파롤리딘-2-카보니트릴

이) 화합물을 (2S,5S)-4,4-디플루오로-1-L-류실-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴(실시예 95H 내지 실시예 95L)의 동일한 5단계 순서에 따라서 (S)-N-3급-부톡시카보닐발린 51mg(0.23mmol) 및 (2,5-cis)4,4-디플루오로-5-메틸-

피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(실시예 95G) 50mg(0.23mmol)으로부터 제조하여 표제 화합물을 무색 밤포체로서 수득한다. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) (로타며의 혼합물, 단지 주요한 로타며) δ ppm 0.99 (m, 6H) 1.37 (m, 3H) 2.11 (m, 1H) 2.96 (m, 1H) 3.09 (m, 1H) 4.09 (bs, 1H) 4.65 (m, 1H) 5.06 (t, J=8.6 Hz, 1H) 8.31 (bs, 3H) MS (ESI) m/z = 246 (M+H)⁺.

[0923] 실시예 94

(2S,5S)-1-{N-(하이드록시메틸)사이클로펜틸}글리실}-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 1-아미노-1-사이클로펜탄메탄올을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. ^1H NMR (300MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 1.38 (d, J=6.44 Hz, 3H), 1.80 (m, 8H), 2.32 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.77 (m, 1H). MS (ESI) m/z 266 (M+H)⁺.

[0926] 실시예 95

(2S,5S)-4,4-디플루오로-1-L-류실-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴

[0928] 실시예 95A

[0929] 디벤질 푸마레이트

푸마르산 13.92g(120mmol)을 톨루엔 250m ℓ 및 N,N 디에틸이소프로필아민 41.8m ℓ (240mmol)에 가한다. 당해 혼합물을 고체의 단지 소량이 존재할 때까지 교반하고, 이어서 벤질 브로마이드 28.5m ℓ (240mmol)를 가한다. 반응을 80°C에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 냉각하고, 물(1 x 50m ℓ), 1M HCl(2 x 50m ℓ), 포화 NaHCO₂ 및 염수(1 x 50m ℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 고체로 농축한다. 이를 헥산 75m ℓ 로 재결정화하여 표제 화합물을 무색 결정으로서 수득한다. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.24 (s, 4H) 6.86 (s, 2H) 7.38 (m, 10H).

[0931] 실시예 95B

(R)-N-3-급-부톡시카보닐알라닌 벤질 에스테르

N,N-디메틸포름아미드 70m ℓ 중 (R)-N-3-급-부톡시카보닐알라닌 11.19g(59.1mmol)의 용액에 K₂CO₃ 6.7g(48.5mmol) 및 벤질 브로마이드 6.9m ℓ (58.0mmol)를 가한다. 반응을 80°C에서 40분 동안 교반하고, 이어서 H₂O 350m ℓ 로 끓는다. 당해 수성 혼합물을 디에틸 에테르(3 x 50m ℓ)로 추출한 다음, 합한 에테르 층을 다시 H₂O(2 x 50m ℓ) 및 염수(1 x 50m ℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하고 표제 화합물을 무색 오일로서 수득한다.

[0934] MS (ESI) m/z = 280 (M+H)⁺, 297 (M+NH₄)⁺, 302 (M+Na)⁺: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (d, J=7.5 Hz, 3H) 1.37 (s, 9H) 4.06 (m, 1H) 5.07 (d, J=12.9 Hz, 1H) 5.15 (d, J=12.5 Hz, 1H) 7.34 (m, 6H).

[0935] 실시예 95C

5-메틸-4-옥소-피롤리딘-1,2,3-트리카복실산 2,3-디벤질 에스테르 1-3-급-부틸 에스테르

톨루엔 60m ℓ 중 (R)-N-3-급-부톡시카보닐알라닌 벤질 에스테르 5.59g(20.0mmol) 및 디벤질 푸마레이트 5.92g(20.0mmol)의 용액에 광유 중 60% NaH 1.60g(40mmol)을 가한다. 반응을 실온에서 N₂하에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 디에틸 에테르 300m ℓ 로 희석시킨다. 당해 용액을 1M HCl(aq.)(1 x 50m ℓ), 포화 NaHCO₂(3 x

50mℓ), 염수(1 x 50mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 오일로서 수득한다.

[0938] 실시예 95D

[0939] 5-메틸-4-옥소-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르

[0940] 2-프로판올 25mℓ 중 10% Pd-C 600mg의 혼탁액에 2-프로판올 100mℓ 중 조 5-메틸-4-옥소-피롤리딘-1,2,3-트리카복실산 2,3-디벤질 에스테르 1-3급-부틸 에스테르 8.9g의 용액을 가한다. 반응을 H₂의 60psi 하에서 1.5시간 동안 진탕하고, 이어서 여과하고, 오일로 농축한다. 이를 2M NaOH(aq.) 20mℓ에 흡수시키고, 디에틸 에테르(3 x 15mℓ)로 추출하여 이전 단계에 도입된 광유를 제거한다. 에테르 층을 방치하고, 수성 층을 냉육으로 냉각시키고, 이어서 6M HCl(aq.) 10mℓ로 산화시킨다. 당해 혼탁액을 디에틸 에테르(3 x 15mℓ)로 추출하고, 이어서 에테르 층을 염수(1 X 15mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 오일로 농축한다.

[0941] 실시예 95E

[0942] 5-메틸-4-옥소-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르

[0943] N,N-디메틸포름아미드 25mℓ 중 조 5-메틸-4-옥소-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 3.0g의 용액에 K₂CO₃ 1.2g(8.7mmol) 및 메틸 요오다이드 1.2mℓ(19.3mmol)를 가한다. 당해 혼합물을 80℃에서 20분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 이어서 0.2M HCl(aq.) 125mℓ로 희석한다. 이를 디에틸 에테르(3 x 20mℓ)로 추출하고, 이어서 합한 에테르 층을 물(1 x 20mℓ) 및 염수(1 x 20mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 오일로 농축한다. 당해 생성물을 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 실리카 젤 크로마토그래피를 통해 정제하여 2,5-cis 이성질체를 수득한다. 당해 2,5-트랜스 이성질체는 목적하는 cis 이성질체보다 약간 빨리 용리된다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (d, J=7.1 Hz, 3H) 1.40 (m, 9H) 2.59 (dd, J=19.2, 3.2 Hz, 1H) 3.12 (dd, J=18.3, 11.2 Hz, 1H) 3.66 (s, 3H) 3.92 (q, J=6.8 Hz, 1H) 4.63 (dd, J=10.7, 3.6 Hz, 1H), H-2 및 H-5 사이에 관찰된 NOE는 상응하는 트랜스 이성질체에서 관찰되지 않는다; MS (ESI) m/z = 256 (M-H)⁺.

[0944] 실시예 95F

[0945] (2,5-cis)4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르

[0946] CH₂Cl₂ 10mℓ 중 (2,5-cis)-5-메틸-4-옥소-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 710mg(2.76mmol)의 -78℃의 용액에 N,N-디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(DAST) 800μℓ(6.05mmol)를 가한다. 반응을 N₂하에서 방치하고, 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반한다. 과량의 DAST를 반응 혼합물을 냉장된 포화 NaHCO₃ 20mℓ에 서서히 가하여 켄칭한다. 이중상 혼합물을 격렬하게 10분 동안 교반한 후, 당해 층을 분리한다. 수성 층을 CH₂Cl₂(1 X 10mℓ)로 추출하고, 합한 유기상을 다시 염수(1 X 10mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 오일로 농축한다. 당해 생성물을 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하고 상기 물질을 수집한 후 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 스텝핑하여 실리카 젤 크로마토그래피(75mℓ 실리카 젤)를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득한다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (dd, J=6.78, 3.05 Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 2.37 (m, 1H) 2.65 (m, 1H) 3.76 (m, 3H) 4.09 (bs, 1H) 4.36 (bs, 1H); MS (ESI)m/z = 280 (M+H)⁺, 297 (M+NH₄)⁺, 302 (M+Na)⁺.

[0947] 실시예 95G

[0948] (2,5-cis)4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드

- [0949] 2,5 cis-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 363mg(1.30mmol)을 디옥산 중 4M HCl 3mℓ를 가한다. 당해 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에서 농축하고 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (dd, J=7.0, 1.5 Hz, 3H) 2.72 (m, 1H) 2.91 (m, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.93 (m, 1H) 4.76 (t, J=9.3 Hz, 1H) 10.49 (bs, 2H); MS (ESI) m/z= 180 (M+H)⁺.
- [0950] 실시예 95H
- [0951] 1-((S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-(2,5-cis)-4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르
- [0952] N-(3급-부톡시카보닐)-S-류신 58mg(0.23mmol) 및 (디메틸아미노-((1,2,3) 트리아졸로(4,5-b)피리딘-3-일옥시)-메틸렌)-디메틸-암모늄 혼합물을 1분 동안 교반하고, 이어서 (2,5-cis)4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 50mg(0.23mmol)을 포함하는 또다른 플라스크에 가한다. 2시간 후, 반응을 H₂O 5mℓ로 희석시키고, 디에틸 에테르(3 x 5mℓ)로 추출한다. 합한 에테르 층을 다시 1M HCl(aq.), 포화 NaHCO₃(aq.) 및 염수(1 X 5mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 오일로 농축한다. 당해 생성물을 30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 실리카 젤 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득한다. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (m, 6H) 1.31 (m, 3H) 1.36 (s, 9H) 1.55 (m, 3H) 2.50 (m, 1H) 2.82 (m, 1H) 3.64 (m, 3H) 4.18 (m, 1H) 4.44 (t, J=9.0 Hz, 1H) 4.71 (m, 1H) 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 393 (M+H)⁺, 410 (M+NH₄)⁺, 415 (M+Na)⁺.
- [0953] 실시예 95I
- [0954] 1-((S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-(2,5-cis)-4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산
- [0955] 에탄올 2mℓ 중 1-((S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-(2,5-cis)-4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 69mg(0.18mmol)의 용액에 2M KOH(aq.) 0.4mℓ(0.8mmol)를 가한다. 반응을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 진공하에서 농축한다. 잔사를 H₂O 5mℓ에 흡입하고, 1M HCl(aq.) 2mℓ로 산성화한 다음, 당해 혼탁액을 디에틸 에테르(3 x 5mℓ)로 추출한다. 합한 에테르 층을 다시 염수(1 X 5mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득한다. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (m, 6H) 1.31 (m, 3H) 1.37 (m, 9H) 1.57 (m, 3H) 2.48 (m, 1H) 2.81 (m, 1H) 4.18 (m, 1H) 4.33 (t, J=9.2 Hz, 1H) 4.72 (m, 1H) 7.30 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.80 (bs, 1H); MS (ESI) m/z = 377 (M-H)⁺.
- [0956] 실시예 95J
- [0957] (1-(S)-((2,5-cis)-5-카바모일-3,3-디플루오로-2-메틸-피롤리딘-1-카보닐)-3-메틸-부틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르
- [0958] 테트라하이드로푸란 1mℓ 중 1-((S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸-펜타노일)-(2,5-cis)-4,4-디플루오로-5-메틸-피롤리딘-2-카복실산 60mg(0.159mmol)의 용액에 N-메틸모르폴리닐 24μℓ(0.22mmol)를 가한 다음, 이소부틸 클로로포메이트 24μℓ(0.19mmol)를 가한다. 당해 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 15M NH₄OH 0.3mℓ를 가한다. 3.5시간 후, 반응을 진공하에서 농축킨다. 잔사를 에틸 아세테이트 10mℓ에 흡수시키고, H₂O(1 X 3mℓ), 1M HCl(1 X 3mℓ), 포화 NaHCO₃(aq.)(1 X 3mℓ) 및 염수(1 X 3mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득한다. TLC 75% 에틸 아세테이트/헥산, 닌히드린을 갖는 착색물질. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (m, 6H) 1.30 (m, 3H) 1.36 (s, 9H)

1.55 (m, 3H) 2.31 (m, 1H) 2.64 (m, 1H) 4.13 (m, 1H) 4.37 (t, J=9.0 Hz, 1H) 4.64 (m, 1H) 7.08 (s, 1H) 7.27 (D, J=8.1 Hz, 1H) 7.38 (s, 1H); MS (ESI) m/z = 378 (M+H)⁺, 395 (M+NH₄)⁺, 400 (M+Na)⁺.

[0959] 실시예 95K

[0960] (1-(S)-((2,5-cis)-5-시아노-3,3-디플루오로-2-메틸-파롤리딘-1-카보닐)-3-메틸-부틸)-카르밤산 3급-부틸 에스테르

[0961] (1-(S ((2,5-cis)-5-카바모일-3,3-디플루오로-2-메틸-파롤리딘-1-카보닐)-3-메틸-부틸)-카르밤산 3급-부틸 에스테르 58mg(0.15mmol)에 파리딘 1mℓ를 가하고, 이미다졸 11mg(0.16mmol)을 가한다. 이미다졸을 용해시킨 후, 반응을 냉욕으로 냉각시키고, 인옥시클로라이드 30mℓ(0.32mmol)를 가한다. 반응을 2시간 동안 교반하고, 진공하에서 농축한다. 잔사를 에틸 아세테이트 10mℓ에 흡입하고, 1M HCl(aq.)(2 x 5mℓ), 포화 NaHCO₃(1 X 5mℓ) 및 염수(1 x 5mℓ)로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 발포체로 농축한다. 당해 생성물을 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 실리카 젤 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득한다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) (로타머의 혼합물, 단지 주요한 로타머) δ ppm 0.90 (m, 6H) 1.28 (m, 1H) 1.40 (m, 12H) 1.61 (m, 2H) 2.99 (m, 2H) 4.16 (m, 1H) 4.77 (m, 1H) 4.92 (m, 1H) 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z = 360 (M+H)⁺, 377 (M+NH₄)⁺, 382 (M+Na)⁺.

[0962] 실시예 95

[0963] (2S,5S)-4,4-디플루오로-1-L-류실-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴

[0964] (1-(S)-((2,5-cis)-5-시아노-3,3-디플루오로-2-메틸-파롤리딘-1-카보닐)-3-메틸-부틸)-카르밤산 3급-부틸 에스테르 34mg(0.095mmol)에 트리플루오로아세트산 0.5mℓ를 가한다. 당해 용액을 실온에서 10분 동안 정치시키고, 진공하에서 농축하여 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득한다. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) (로타머의 혼합물, 단지 주요한 로타머) δ ppm 0.95 (m, 6H) 1.35 (m, 3H) 1.72 (m, 2H) 3.07 (m, 2H) 4.28 (m, 2H) 4.76 (m, 1H) 5.03 (t, J=8.65 Hz, 1H) 8.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z = 260 (M+H)⁺.

[0965] 실시예 96

[0966] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-비닐파롤리딘-2-카보니트릴

[0967] 실시예 96A

[0968] (2S,5R)-1-((2S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-2-사이클로헥실-아세틸)-5-트리메틸실라닐에티닐-파롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르

[0969] 디클로로메탄(50mℓ) 중 메틸 (5R)-5-((트리메틸실릴)에티닐)-L-프롤리네이트(2g, 8.87mmol, 실시예 1E)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 4-디메틸아미노파리딘(1.08g, 8.87mmol), 4-메틸모르폴리닐(1.46mℓ, 13.31mmol), 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드(2.04g, 10.65mmol) 및 Boc-Gly(사이클로헥실)OH(2.7g, 10.65mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1M HCl로 세척한다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(2X)로 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 층을 건조하고(Na₂SO₄), 증발시킨다. 30% EtOAc/헥산으로 섬광 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 화합물을 백색 분말로서 수득한다. MS (DCI) m/z 465 (M+H)⁺.

[0970] 실시예 96B

[0971] (2S,5R)-1-((2S)-2-3급-부톡시카보닐아미노-2-사이클로헥실-아세틸)-5-에티닐-파롤리딘-2-카복실산

[0972] MeOH(30mℓ) 및 H₂O(30mℓ) 중 96A(4.3g, 9.25mmol)의 실온에서 교반된 용액에 LiOH-H₂O(0.58g, 13.88mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 교반하고, 실온에서 밤새 이어서 증발시킨다. 물을 잔사에 가하고, 당해 혼합물을 Et₂O(2X)로 추출한다. 수성 층을 4% KHSO₄를 적가하여 pH 4로 산성화시킨다. 맑은 용액 EtOAc(3X)로 추출한다. 합한 EtOAc 층을 염수로 세척하고, (Na₂SO₄) 상에서 건조하고, 증발하여 목적하는 화합물을 백색 고체로서 수득한다. MS (DCI) m/z 379 (M+H)⁺.

[0973] 실시예 96C

[0974] ((2S)-2-((2S,5R)-2-카바모일-5-에티닐-페롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0975] THF(60mℓ) 중 실시예 96B의 화합물(3.07g, 8.11mmol)의 -15℃에서 질소하에서 교반된 용액에 4-메틸모르폴리닐(1.07mℓ, 9.73mmol)을 가하고, 이어서 이소부틸클로로포메이트(1.2mℓ, 8.92mmol)를 2분 동안 가한다. 백색 침전물이 형성된다. 반응 혼합물을 -15℃에서 질소하에서 30분 동안 교반하고, 디옥산 중 NH₃의 용액(81.10mℓ, 40.55mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 4% KHSO₄로 pH 4까지 켄칭하고, EtOAc(3X)로 추출한다. 당해 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 증발시킨다. 섬광 칼럼 크로마토그래피(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 목적하는 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 378 (M+H)⁺.

[0976] 실시예 96D

[0977] ((2S)-2-((2S,5R)-2-시아노-5-에티닐-페롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0978] 건조 피리딘 중 실시예 96E(1g, 2.46mmol) 및 이미다졸(0.18g, 2.64mmol)의 -35℃에서 N₂하에서 교반된 용액에 POCl₃을 적가한다. 반응 혼합물을 -35 내지 -20℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온한다. 반응 혼합물 농축시키고, CH₂Cl₂를 가하고, 백색 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 농축시킨다. 백색 고체를 (30% EtOAc/헥산) 정제하여 목적하는 화합물을 발포체로서 수득한다. MS (DCI) m/z 360 (M+H)⁺.

[0979] 실시예 96E

[0980] ((2S)-2-((2S,5R)-2-시아노-5-비닐-페롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르

[0981] EtOAc(20mℓ) 중 ((2S)-2-((2S,5R)-2-시아노-5-에티닐-페롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(0.2g, 0.53mmol) 및 퀴놀린(0.22mℓ)의 용액을 수소하에서(20psi) 5% Pd/BaSO₄(80mg) 상에서 교반한다. 당해 혼합물을 실온에서 7분 동안 교반한다. 당해 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1.0M HCl로 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피로 정제하여(3% MeOH-CH₂Cl₂) 목적하는 화합물을 오일로서 수득한다. MS (DCI) m/z 379 (M+H)⁺.

[0982] 실시예 96

[0983] (2S,5R)-1-((2S)-2-아미노-2-사이클로헥실에타노일)-5-비닐페롤리딘-2-카보니트릴

[0984] ((2S)-2-((2S,5R)-2-시아노-5-비닐-페롤리딘-1-일)-1-사이클로헥실-2-옥소-에틸)-카르bam산 3급-부틸 에스테르(0.03mg, 0.087mmol) 및 디옥산(0.15mℓ, 0.6mmol) 중 4M HCl의 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 에테르로 분쇄하여 백색 분말로서 표제 화합물을 수득한다. MS (DCI) m/z 362 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, MeOH) δ 1.4-1.9 (10H, m), 2.2-2.28 (2H, m), 2.4-2.68 (3H, m), 3.19 (1H, d), 4.3 (1H, d), 4.8 (1H, t), 5.05 (1H, m), 5.9-6.04 (2H, m).

- [0985] 실시예 98
- [0986] (2S,5S)-1-{N-((2R,5S)-헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)글리실}-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [0987] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 1-아다만탄아민을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. ^1H NMR (300MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 1.36 (d, $J=6.44$ Hz, 3H) 1.67 (m, 4H) 1.98 (m, 8H) 2.43 (m, 5H) 3.88 (m, 1H) 4.21 (m, 2H) 4.78 (t, $J=7.80$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 288 ($M+H$)⁺.
- [0988] 실시예 99
- [0989] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-3급-부톡시 카보닐-피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [0990] 실시예 99는 트랜스-4-아미노사이클로헥산올 대신에 4-아미노-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 361 ($M+H$)⁺.
- [0991] 실시예 100
- [0992] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-(5-시아노-피리딘-2-일)피페리딘-4-일)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [0993] 실시예 100을 5-브로모니코티니트릴 대신에 2-클로로-5-시아노피리딘을 사용하여 실시예 31과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 363 ($M+1$)⁺.
- [0994] 실시예 101
- [0995] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-클로로벤조일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [0996] 표제 화합물을 4-클로로카보닐-벤조산 메틸 에스테르 대신에 4-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 32와 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 413 ($M+1$)⁺.
- [0997] 실시예 102
- [0998] (2S,5R)-1-{N-(1-(3-시아노페닐)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [0999] 표제 화합물을 5-브로모니코티노니트릴 대신에 3-브로모벤조니트릴을 사용하고, 피페리딘-4-일-카르밤산 3급-부틸 에스테르 대신에 (4-메틸-피페리딘-4-일)카르밤산 벤질 에스테르를 사용하여 실시예 30 및 31에 기재된 것과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 376 ($M+1$)⁺.
- [1000] 실시예 103
- [1001] (2S,5R)-1-{N-(1-4-시아노벤조일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1002] 표제 화합물을 이소니코티닐 클로라이드 대신에 4-시아노벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 404 ($M+1$)⁺.
- [1003] 실시예 105
- [1004] (2S,5R)-1-{N-(1-(4-브로모벤조일)-4-메틸피페리딘-4-일)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1005] 표제 화합물을 이소니코티닐 클로라이드 대신에 4-브로모벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 436 ($M+1$)⁺.

법으로 제조한다. MS (CI) m/z 458 ($M+1$)⁺.

[1006] 실시예 106

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-메틸-1-(4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)파페리딘-4-일}글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 2-플루오로파리딘 대신에 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)파리딘을 사용하여 실시예 29와 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 420 ($M+1$)⁺.

[1009] 실시예 107

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-2-플루오로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 3,4-디플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 395 ($M+H$)⁺.

[1012] 실시예 108

(2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(4-트랜스(3-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}파롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 3-플루오로파리딘 대신에 1,3-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 384 ($M+H$)⁺.

[1015] 실시예 109

(2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 3-플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 377 ($M+H$)⁺.

[1018] 실시예 111

(2S,5R)-1-(N-{4-트랜스((5-클로로파리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2,5-디클로로파리딘을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 387 ($M+H$)⁺.

[1021] 실시예 112

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(4'-플루오로-2-(트리플루오로메틸)-L,L'-비페닐-4-일)옥시}사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

표제 화합물을 3-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸 벤젠 대신에 1-브로모-4-플루오로-2-트리플루오로메틸 벤젠을 사용하여 실시예 43과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 514 ($M+H$)⁺.

[1024] 실시예 113

(2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(4'-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐-3-일)옥시}사이클로헥실)글리실)파롤리딘-2-카보니트릴

- [1026] 표제 화합물을 3-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸 벤젠 대신에 2-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸 벤젠을 사용하여 실시예 43과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 514 ($M+H$)⁺.
- [1027] 실시예 114
- [1028] (2S,5R)-1-(N-(4-(3-시아노-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1029] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 5-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 445 ($M+H$)⁺.
- [1030] 실시예 115
- [1031] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-브로모페녹시)사이클로헥실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴}
- [1032] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 1-브로모-3-플루오로-벤젠을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 431 ($M+H$)⁺.
- [1033] 실시예 116
- [1034] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-시아노-3-플루오로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1035] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2,4-디플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 395 ($M+H$)⁺.
- [1036] 실시예 117
- [1037] (2S,5R)-1-(N-(4-(2-시아노-4-트랜스(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1038] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 445 ($M+H$)⁺.
- [1039] 실시예 118
- [1040] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1041] 표제 화합물을 3-플루오로피리딘 대신에 3-플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 391 ($M+H$)⁺.
- [1042] 실시예 119
- [1043] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-클로로페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1044] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 1-클로로-4-플루오로-벤젠을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 386 ($M+H$)⁺.
- [1045] 실시예 120
- [1046] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스{(6-메틸-4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시}사이클로헥실)글리실)피롤리

딘-2-카보니트릴

- [1047] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2-클로로-6-메틸-4-트리플루오로메틸-피리딘을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 435 ($M+H$)⁺.
- [1048] 실시예 121
- [1049] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스(2-시아노-3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1050] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2-플루오로-6-트리플루오로메틸-벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 445 ($M+H$)⁺.
- [1051] 실시예 122
- [1052] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-{4-트랜스(4-피리딘-4-일-3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1053] 표제 화합물을 4-플루오로페닐 보론산 대신에 4-피리딜 보론산을 사용하여 3-브로모-4-플루오로-1-트리플루오로메틸벤젠 대신에 2-브로모-5-플루오로벤조트리플루오라이드를 사용하여 실시예 43과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 497 ($M+H$)⁺.
- [1054] 실시예 123
- [1055] (2S,5R)-1-(N-{4-트랜스(3-시아노-5-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1056] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤조니트릴을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 445 ($M+H$)⁺.
- [1057] 실시예 124
- [1058] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-(4-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1059] 표제 화합물을 3-플루오로피리딘 대신에 1,4-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 384 ($M+H$)⁺.
- [1060] 실시예 125
- [1061] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-(3-플루오로페녹시)-1-메틸사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1062] 표제 화합물을 3-플루오로피리딘 대신에 1,3-디플루오로벤젠을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 384 ($M+H$)⁺.
- [1063] 실시예 127
- [1064] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-4-트랜스(3-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1065] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 1-플루오로-3-트리플루오로메틸-벤젠을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 420 ($M+H$)⁺.

- [1066] 실시예 128
- [1067] (2S,5R)-1-(N-4-트랜스((3-브로모페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1068] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 3-브로모-2-클로로-페리딘을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 432 ($M+H$)⁺.
- [1069] 실시예 129
- [1070] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스((4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [1071] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2-클로로-4-트리플루오로메틸-페리딘을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 421 ($M+H$)⁺.
- [1072] 실시예 130
- [1073] (2S,5R)-1-(N-4-트랜스((5-클로로페리딘-2-일)옥시)-1-메틸사이클로헥실}글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1074] 표제 화합물을 3-플루오로페리딘 대신에 2,5-디클로로페리딘을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 401 ($M+H$)⁺.
- [1075] 실시예 131
- [1076] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-시아노페녹시))-1-메틸사이클로헥실}글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1077] 표제 화합물을 3-플루오로페리딘 대신에 3-플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 391 ($M+H$)⁺.
- [1078] 실시예 132
- [1079] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-트랜스(4-(트리플루오로메틸)-5-(카복시)페녹시)사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [1080] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤조산을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 464 ($M+H$)⁺.
- [1081] 실시예 133
- [1082] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(3-클로로페녹시)사이클로헥실}글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1083] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 1-클로로-3-플루오로-벤젠을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 386 ($M+H$)⁺.
- [1084] 실시예 134
- [1085] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(1-메틸-4-트랜스((5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)사이클로헥실}글리실)페롤리딘-2-카보니트릴

- [1086] 표제 화합물을 3-플루오로페리딘 대신에 2-클로로-5-트리플루오로메틸페리딘을 사용하여 실시예 46과 동일한 방법으로 제조한다. 표제 화합물은 탄소 함유 에테르에서 부분입체이성질체의 혼합물이다. MS (CI) m/z 435 ($M+1$)⁺.
- [1087] 실시예 135
- [1088] (2S,5R)-1-{N-(4-트랜스(4-브로모페녹시)사이클로헥실)글리실}-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1089] 표제 화합물을 4-플루오로벤조니트릴 대신에 1-브로모-4-플루오로벤젠을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 431 ($M+H$)⁺.
- [1090] 실시예 136
- [1091] (2S,5R)-1-(N-{1,1-디메틸-2-((3-시아노-6-메틸페리딘-2-일)아미노)에틸}글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1092] 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2-클로로-3-시아노-6-메틸페리딘을 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/ NH_3) m/z 365 ($M+H$)⁺.
- [1093] 실시예 137
- [1094] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-((5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)에틸)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1095] 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페리딘을 사용하여 실시예 66에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/ NH_3) m/z 394 ($M+H$)⁺.
- [1096] 실시예 138
- [1097] (2S,5R)-1-(N-1,1-디메틸-2-((3-시아노-6-메틸페리딘-2-일)옥시)에틸)글리실)-5-에티닐페롤리딘-2-카보니트릴
- [1098] 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2-클로로-3-시아노-6-메틸페리딘을 사용하여 실시예 66에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/ NH_3) m/z 366 ($M+H$)⁺.
- [1099] 실시예 139
- [1100] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(테트라하이드로푸란-2-일메틸)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [1101] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 C-(테트라하이드로-푸란-2-일)-메틸아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 262 ($M+H$)⁺.
- [1102] 실시예 140
- [1103] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-페리딘-2-일메틸)글리실)페롤리딘-2-카보니트릴
- [1104] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 C-페리딘-2-일-메틸아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 435 ($M+1$)⁺.

- [1105] 실시예 141
- [1106] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(2-피리딘-4-일에틸)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1107] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 2-피리딘-4-일-에틸아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 283 ($M+1$)⁺.
- [1108] 실시예 142
- [1109] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)메틸)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 4-아미노메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 375 ($M+H$)⁺.
- [1110] 실시예 143
- [1111] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(3-(메틸아미노)프로필)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴
- [1112] 표제 화합물을 디옥산 중 4M HCl로 실시예 151을 처리하여 제조한다. MS (ESI) m/z 249 ($M+H$)⁺.
- [1113] 실시예 144
- [1114] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-3급-부틸옥시카보닐부틸)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1115] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 4-아미노-부티르산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 320 ($M+H$)⁺.
- [1116] 실시예 145
- [1117] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로필)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1118] 표제 화합물을 사이클로프로필아민 대신에 네오펜탄올아민을 사용하여 실시예 160에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z = 264 ($M+H$)⁺.
- [1119] 실시예 146
- [1120] 가능한 구조는 통상적인 개조를 뒷받침하지 않는 아미노산 유도체를 포함한다. 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2-클로로-4-시아노피리딘을 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 351 ($M+H$)⁺.
- [1121] 실시예 147
- [1122] (2S,5R)-1-(N-(1,1-디메틸-2-{(4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노}에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1123] 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리미딘을 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 395 ($M+H$)⁺.
- [1124] 실시예 148

- [1125] 가능한 구조는 통상적인 개조를 뒷받침하지 않는 아미노산 유도체를 포함한다. 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 메틸 6-클로로니코티네이트를 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 424 (M+H)⁺.
- [1126] 실시예 149
- [1127] (2S,5R)-1-{N-(2-(2-시아노-5-플루오로페녹시)-1,1-디메틸에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1128] 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 2,4-디플루오로벤조니트릴을 사용하여 실시예 66에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 369 (M+H)⁺.
- [1129] 실시예 150
- [1130] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-요오도벤질)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1131] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 4-요오도-벤질아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺.
- [1132] 실시예 151
- [1133] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(3-(메틸아미노)-3-3급 부틸옥시 카보닐프로필)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴
- [1134] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 (3-아미노-프로필)메틸 카르bam산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 349 (M+H)⁺.
- [1135] 실시예 152
- [1136] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(4-카복시부틸)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1137] 표제 화합물을 디옥산 중 4M HCl을 사용하여 실시예 144를 처리하여 제조한다. MS (ESI) m/z 263 (M+H)+.
- [1138] 실시예 153
- [1139] (2S,5R)-1-(N-(2-((3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1140] 실시예 153은 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 N1-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-에탄-1,2-디아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI)m/z 400 (M+H)⁺.
- [1141] 실시예 154
- [1142] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-(3-이소프로록시프로필)글리실)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1143] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 3-이소프로록시 프로필아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI)m/z 278 (M+H)⁺.
- [1144] 실시예 155
- [1145] (2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노피리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

- [1146] 실시예 155A
- [1147] 6-(2-아미노-2-메틸-프로필아미노)-니코티노니트릴
- [1148] 1,2-디아미노-2-메틸프로판(3.14ml, 30mmol) 및 6-클로로니코티노니트릴(2.77g, 20mmol)의 혼합물을 120°C로 2일 동안 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고, 무기 염을 EtOAc로 세척한다. 당해 여액을 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 제공한다. MS (DCI) m/z 191 ($M+H$)⁺.
- [1149] 실시예 155
- [1150] (2S,5R)-1-{N-(1,1-디메틸-2-(5-시아노페리딘-2-일아미노)에틸)글리실}-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1151] 아세토니트릴(3ml) 중 (2S,5R)-1-(클로로아세틸)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴(0.05g, 0.255mmol, 실시예 8D)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 6-(2-아미노-2-메틸-프로필아미노)-니코티노니트릴(0.1g, 0.51mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 2% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토 그래피하여 목적하는 화합물을 백색 고체로서 제공한다. MS (DCI) m/z 351 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.03-2.5 (2H, m), 2.55 (2H, s), 2.1 (2H, s), 3.5 (1H, m), 3.82 (6H, s), 3.9-4.6 (2H, m), 4.7-4.82 (1H, m), 4.88-5.5 (1H, m), 7.3-7.5 (3H, m).
- [1152] 실시예 156
- [1153] (2S,5R)-1-(N-(2-(4-카복시아닐리노)-1,1-디메틸에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1154] 실시예 156A
- [1155] (2S,5R)-1-(N-(2-(4-3급-부톡시카보닐)-아닐리노-1,1-디메틸에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1156] 표제 화합물을 6-클로로니코티노니트릴 대신에 3급-부틸 4-플루오로벤조에이트를 사용하여 실시예 155에 기재된 것과 동일한 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 424 ($M+H$)⁺.
- [1157] 실시예 156
- [1158] (2S,5R)-1-(N-(2-(4-카복시아닐리노)-1,1-디메틸에틸)글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1159] 디옥산 중 4M HCl 중 상기한 3급-부틸벤조에이트의 혼합물을 23°C에서 2시간 동안 교반한다. 당해 디옥산을 진공하에서 제거하고, 조 고체를 디에틸 에테르로 수회 분쇄한다. 수득한 백색 고체를 진공 오븐에서 밤새 건조하여 표제 화합물의 HCl 염을 수득한다. MS (DCI/NH₃) m/e 368 ($M+H$)⁺.
- [1160] 실시예 157
- [1161] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-(1-(1-하이드록시)-1-메틸에틸)사이클로펜틸)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴
- [1162] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 2-(1-아미노-사이클로펜틸)-프로판-2-올을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 304 ($M+H$)⁺.
- [1163] 실시예 158
- [1164] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((2R,5S)-헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴
- [1165] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 3-노라다만탄아민을 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 334 ($M+H$)⁺.

[1166] 실시예 159

[1167] (2S,5R)-1-(N-(1-메톡시카보닐-사이클로펜탄-1-일)-글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

[1168] 표제 화합물을 트랜스-4-아미노사이클로헥산을 대신에 1-아미노-사이클로펜탄 카복실산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 42와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 304 ($M+H$)⁺.

[1169] 실시예 160

[1170] (2S,5R)-1-(N-사이클로프로필글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

[1171] 아세토니트릴(2mℓ) 중 실시예 8D(0.045g, 0.228mmol)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 사이클로프로필아민(0.032mℓ, 0.457mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 3% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 담황색 오일로서 제공한다. MS m/z 218 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (4H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m).

[1172] 실시예 161

[1173] (2S,5R)-5-에티닐-1-(N-페페리딘-4-일글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[1174] 표제 화합물을 디옥산 중 4M HCl로 실시예 99를 처리하여 제조한다. MS (ESI) m/z 261 ($M+H$)⁺.

[1175] 실시예 162

[1176] (2S,5R)-5-에티닐-1-{N-((5R,7S)-3-하이드록시-1-아다만틸)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴

[1177] 아세토니트릴(3mℓ) 중 실시예 8D(0.06g, 0.305mmol)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 3-아미노-1-아다만타놀(0.1g, 0.61mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반한 다음, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 5 내지 7% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 담황색 오일로서 제조한다. MS (DCI) m/z 328 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (14H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m).

[1178] 실시예 163

[1179] (2S,5R)-5-에티닐-1-((3R)-N-테트라하이드로푸란-3-일글리실)피롤리딘-2-카보니트릴

[1180] 아세토니트릴(2mℓ) 중 실시예 8D(0.03g, 0.153mmol) 및 칼륨 카보네이트(0.2g, 1.53mmol)의 실온에서 질소하에서 교반된 용액에 R(+)-3-아미노테트라하이드로푸란 톨루엔-4-설포네이트(0.08g, 0.32mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 2% MeOH/CH₂Cl₂로 섬광 크로마토그래피하여 목적하는 화합물을 담황색 오일로서 제조한다. MS (DCI) m/z 248 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m), 5.43-5.9 (4H, m).

[1181] 실시예 164

[1182] (2S,5R)-1-(N-사이클로헵틸글리실)-5-에티닐피롤리딘-2-카보니트릴

- [1183] 표제 화합물을 사이클로프로필아민 대신에 사이클로헵틸아민을 사용하여 실시예 160에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 274 ($M+H$)⁺; 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (12H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m).
- [1184] 실시예 165
- [1185] (2S,5R)-1-(N-사이클로부틸글리실)-5-에티닐파롤리딘-2-카보니트릴
- [1186] 표제 화합물을 사이클로프로필아민 대신에 사이클로헵틸아민을 사용하여 실시예 160에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 232 ($M+H$)⁺; 1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.5-2 (6H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 3.78 (1H, d), 3.8-4.5 (2H, m), 4.53-4.55 (1H, t), 5.01 (1H, m), 5.05 (1H, m).
- [1187] 실시예 166
- [1188] (2S,5R)-5-에티닐-1-(3-메틸-L-발릴)파롤리딘-2-카보니트릴
- [1189] 표제 화합물을 실시예 1F에 기재된 단계에서 N-(t-부톡시카보닐)-L-류신 모노하이드레이트 대신에 N-(t-부톡시카보닐)-L-t-부틸글리신을 사용하여 실시예 1F 내지 J의 과정에 따라 제조한다. MS (DCI/NH₃) m/z 233 ($M+H$)⁺.
- [1190] 실시예 167
- [1191] (2S,5R)-5-에티닐-1-(3-피리딘-4-일-L-알라닐)파롤리딘-2-카보니트릴
- [1192] 표제 화합물을 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 모노하이드레이트 대신에 (2S)-3급-부톡시카보닐아미노-3-피리딘-4-일-프로피온산을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 제조한다. MS (CI) m/z 269 ($M+1$)⁺.
- [1193] 실시예 168
- [1194] (2S,5R)-1-L-류실-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴
- [1195] 표제 화합물을 t-Boc-L-류신을 사용하여 Boc-사이클로펜틸-L-글리신. 디사이클로헥실아민 대신에 실시예 85와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 248 ($M+H$)⁺.
- [1196] 실시예 169
- [1197] (2S,5R)-1-(3-메틸-L-발릴)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴
- [1198] 표제 화합물을 Boc-L-3급-류신을 사용하여 Boc-사이클로펜틸-L-글리신. 디사이클로헥실아민 대신에 실시예 85와 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 248 ($M+H$)⁺.
- [1199] 실시예 170
- [1200] (2S,5R)-1-(N-사이클로부틸글리실)-5-프로프-1-이닐파롤리딘-2-카보니트릴
- [1201] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 사이클로헵틸아민을 사용하여 실시예 88과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 246 ($M+H$)⁺.
- [1202] 실시예 171

- [1203] (2S,5R)-1-(N-(4-트랜스 하이드록시사이클로헥실)글리실)-5-프로프-1-이닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1204] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 트랜스-4-아미노사이클로헥산올을 사용하여 실시예 88과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 290 ($M+H$)⁺.
- [1205] 실시예 172
- [1206] (2S,5R)-1-{N-((2S)-2-하이드록시사이클로펜틸)글리실}-5-프로프-1-이닐피롤리딘-2-카보니트릴
- [1207] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 2-아미노-사이클로펜탄올을 사용하여 실시예 88과 동일한 방법으로 제조한다. MS (ESI) m/z 276 ($M+H$)⁺.
- [1208] 실시예 173
- [1209] (2S,5S)-5-메틸-1-{N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-트리메틸비사이클로(3.1.1)헵트-3-일)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴
- [1210] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 (+)-이소페노캄페일아민을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 304 ($M+H$)⁺.
- [1211] 실시예 174
- [1212] (2S,5S)-1-{N-((5R,7S)-3-하이드록시-1-아다만틸)글리실}-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [1213] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 3-아미노-1-아다만탄올을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 318 ($M+H$)⁺.
- [1214] 실시예 175
- [1215] (2S,5S)-1-{N-(2-(3,4-디메톡시페닐)에틸)글리실}-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [1216] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 호모베라트릴아민을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 332 ($M+H$)⁺.
- [1217] 실시예 176
- [1218] (2S,5S)-4,4-디플루오로-5-메틸-1-((5S)-5-메틸-L-프롤릴)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1219] 표제 화합물을 (2R,5S)-5-메틸-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-3급-부틸 에스테르를 사용하여 N-(3급-부톡시카보닐)-S-류신 대신에 실시예 6 및 95에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI) = 258 ($M+H$).
- [1220] 실시예 177
- [1221] (2S,5S)-1-(N-이소프로필글리실)-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [1222] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 이소프로필아민을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 210 ($M+H$)⁺.
- [1223] 실시예 178

- [1224] (2S,5S)-1-L-아이소류실-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [1225] 표제 화합물을 N-(3급-부톡시카보닐)-4-류신 하이드레이트 대신에 N-(3급-부톡시카보닐)-L-아이소류신을 사용하여 실시예 92, 28 및 6에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 224 ($M+H$)⁺.
- [1226] 실시예 179
- [1227] (2S,5S)-5-메틸-1-{N-(2-(5-시아노-파리딘-2-일아미노)에틸)글리실}피롤리딘-2-카보니트릴
- [1228] 표제 화합물을 실시예 91 및 문헌에 기재된 방법을 사용하여 제조한다[참조: Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Burkey, B. F.; Dunning, B. E.; Prasad, K.; Mangold, B. L.; Russell, M. E.; Hughes, T. E. J. MED. Chem. 2003, 46, 2774-2789]. MS (DCI) m/z 313 ($M+H$)⁺.
- [1229] 실시예 180
- [1230] (2S,5S)-5-메틸-1-((3S)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-3-일카보닐)피롤리딘-2-카보니트릴
- [1231] 표제 화합물을 Boc-L-Tic-OH를 사용하여 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 실시예 28에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (ESI) m/z 270 ($M+H$)⁺.
- [1232] 실시예 181
- [1233] (2S,5S)-1-(3-사이클로프로필-L-알라닐)-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [1234] 표제 화합물을 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 β -사이클로프로필-L-알라닌Boc를 사용하여 실시예 28에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 208 ($M+H$)⁺.
- [1235] 실시예 182
- [1236] (2S,5S)-5-메틸-1-D-프롤릴피롤리딘-2-카보니트릴
- [1237] 표제 화합물을 Boc-L-프롤린을 사용하여 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 실시예 28에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 322 ($M+H$)⁺.
- [1238] 실시예 183
- [1239] (2S,5S)-1-(N-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일글리실)-5-메틸피롤리딘-2-카보니트릴
- [1240] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 1-아미노인단을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 284 ($M+H$)⁺.
- [1241] 실시예 184
- [1242] (2S,5S)-5-메틸-1-L-발릴피롤리딘-2-카보니트릴
- [1243] 표제 화합물을 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 N-(3급-부톡시카보닐)-L-발린을 사용하여 실시예 28에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 211 ($M+H$)⁺.
- [1244] 실시예 185

- [1245] (2S,5S)-5-메틸-1-(4-메틸-L-류실)파롤리딘-2-카보니트릴
- [1246] 표제 화합물을 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 N-(3급-부톡시카보닐)-L-t-부틸-알라닌을 사용하여 실시예 28에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 238 (M+H)⁺.
- [1247] 실시예 186
- [1248] (2S,5S)-1-(N-(4-트랜스 하이드록시사이클로헥실)글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴
- [1249] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 트랜스-4-아미노사이클로헥산올을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 266 (M+H)⁺.
- [1250] 실시예 187
- [1251] (2S,5S)-1-(N-(3급-부틸)글리실)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴
- [1252] 표제 화합물을 사이클로펜틸아민 대신에 t-부틸아민을 사용하여 실시예 91에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 224 (M+H)⁺.
- [1253] 실시예 188
- [1254] (2S,5S)-5-메틸-1-((5S)-5-메틸-L-프롤릴)파롤리딘-2-카보니트릴
- [1255] 표제 화합물을 실시예 28, 6, 및 176에 기재된 방법을 사용하여 제조한다. MS (DCI) m/z 222 (M+H)⁺.
- [1256] 실시예 189
- [1257] (2S,5S)-1-(3-사이클로헥실-L-알라닐)-5-메틸파롤리딘-2-카보니트릴
- [1258] 표제 화합물을 N-(3급-부톡시카보닐)-L-류신 하이드레이트 대신에 N-(3급-부톡시카보닐)-L-사이클로헥실알라닌을 사용하여 실시예 28에 기재된 바와 같이 제조한다. MS (DCI) m/z 264 (M+H)⁺.
- [1259] 본 발명은 상기에 설명한 실시예에 제한되지 않고, 이의 본질적인 특성로부터 벗어남이 없이 다른 특정 형태를 포함할 수 있는 것을 당해 기술 분야의 숙련가들에게 증명할 수 있다. 따라서, 실시예는 제한하려는 것이 아니라 설명하려는 의도로 고려되어야 하고, 상기한 실시예 보다는 첨부된 청구의 범위를 참조하고, 취지 내의 모든 변화 및 청구의 범위의 동일한 범위는 본원에 포함되는 것으로 의도됨을 목적한다.