



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월05일  
(11) 등록번호 10-1280786  
(24) 등록일자 2013년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7005275  
(22) 출원일자(국제) 2009년07월30일  
심사청구일자 2011년03월04일  
(85) 번역문제출일자 2011년03월04일  
(65) 공개번호 10-2011-0039488  
(43) 공개일자 2011년04월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/053317  
(87) 국제공개번호 WO 2010/015972  
국제공개일자 2010년02월11일  
(30) 우선권주장  
61/086,530 2008년08월06일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO1998020001 A1  
전체 청구항 수 : 총 17 항

(73) 특허권자  
화이자 리미티드  
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드  
(72) 발명자  
앤드류 마크 데이비드  
영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 램스게이트 로드  
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트  
바버 크리스토퍼 고든  
영국 씨티13 9엔제이 샌드위치 켄트 램스게이트 로드  
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트  
(74) 대리인  
제일특허법인

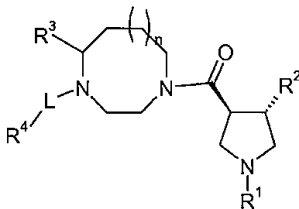
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 펠라노코르틴 4 작용제로서 다이아제핀 및 다이아조칸 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 MC4 작용제로서 유용하다:

화학식 I



상기 식에서,

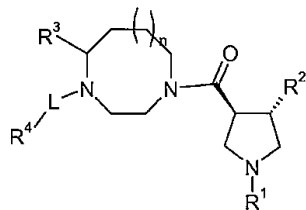
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, L 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

화학식 I



상기 식에서,

$n$ 은 0 또는 1이고,

$R^1$ 은  $-(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $Het^1$ 이고,

$R^2$ 는 페닐 또는 피리딜이고, 이때 상기 페닐 또는 피리딜은 할로, CN,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 상기  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되고,

$R^3$ 은 페닐 또는 피리딜이고, 이때 상기 페닐 또는 피리딜은 할로, CN,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 상기  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되고,

$L$ 은  $-CO-$ 이고,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ )사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_1-C_4$ )알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_4)알킬]_2$  또는  $Het^2$ 이고, 이때 상기  $-(C_1-C_4)$ 알킬 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되고, 상기  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ 알킬 기에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는

$L$ 은  $-SO_2-$ 이고,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ )사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_1-C_4$ )알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_4)알킬]_2$  또는  $Het^2$ 이고,

$Het^1$ 은 (i) 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 고리로서, 이때 상기 고리는 방향족이거나 또는 =O 치환기 및 고리 내 2개의 이중 결합을 함유하고, 상기 고리는 할로, CN 및  $-(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되거나, (ii) 피롤리딘 고리에 대한 부착점에 대해 3,4-위치에서, 1 내지 3개의 추가의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리에 융합된 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 방향족 고리이거나, 또는 (iii) 테트라하이드로피란일이고,

$Het^2$ 는 (i) 1 또는 2개의 N 원자 및 추가로 선택적인 O 원자, S 원자 또는 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리, (ii) 1개의 N 원자를 함유하는 4 내지 6원 포화 고리, 또는 (iii) 1개의 O 원자 및 추가로 선택적인 N 원자를 함유하는 6원 포화 고리이다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이  $-(C_1-C_4)$ 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 Het<sup>1</sup>이고, 이때 Het<sup>1</sup>이 (i) 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 고리로서, 이때 상기 고리는 방향족이거나 또는 =O 치환기 및 고리 내 2개의 이중 결합을 함유하고, 상기 고리는 할로, CN 및  $-(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는 (ii) 피롤리딘 고리에 대한 부착점에 대해 3,4-위치에서, 1 또는 2개의 추가의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리에 융합된 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 방향족 고리인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 4

제 3 항에 있어서,

$R^1$ 이 Het<sup>1</sup>이고, 이때 Het<sup>1</sup>이 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리다진-3-일, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-다이하이드로피리미딘-4-일, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리미딘-4-일, 2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일 또는 6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-2-일이고, 이들이  $-(C_1-C_4)$ 알킬, 할로 및 CN으로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

$R^1$ 이 Het<sup>1</sup>이고, 이때 Het<sup>1</sup>이 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일, 1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일 또는 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 가 페닐 또는 피리딜이고, 이때 상기 페닐 또는 피리딜이 할로, CN,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 할로 및  $(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 8

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

L이  $-CO-$ 이고,  $R^4$ 가 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환된  $-(C_1-C_4)$ 알킬;  $-(C_1-C_4)$ 알콕시; 1 또는 2개의 플루오르 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ 알킬 기에 의해 선택적으로 치환된  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬;  $-(C_1-C_2)$ 알킬  $(C_3-C_6)$ 사이클로알킬;  $-(C_1-C_2)$ 알킬  $(C_1-C_4)$ 알콕시;  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬;  $-N[(C_1-C_4)알킬]_2$ ; 또는 Het<sup>2</sup>이고, 이때 Het<sup>2</sup>가 2개의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리 또는 1개의 O 원자 및 추가로 선택적인 N 원자를 함유하는 6원 포화 고리인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

## 청구항 9

제 8 항에 있어서,

L이 -CO-이고, R<sup>4</sup>가 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시이고, 이때 상기 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 기가 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

## 청구항 10

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 1인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

## 청구항 11

하기로 이루어진 군 중에서 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

6-[(3S,4R)-3-{[5S-(4-클로로페닐)-4-(3,3,3-트라이플루오로프로파노일)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

6-[(3S,4R)-3-{[5S-(4-클로로페닐)-4-아이소부티릴-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

6-[(3S,4S)-3-{[5S-(4-클로로페닐)-4-아이소부티릴-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

메틸 8-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

메틸 8R-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

메틸 8R-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

6-[(3S,4R)-3-{[4-아세틸-5S-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]피리다진-3(2H)-온;

메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(6-사이아노피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

1-{[(3S,4S)-1-3급-뷰틸-4-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-5S-(4-클로로페닐)-4-아이소부티릴-1,4-다이아조칸;

6-[(3S,4S)-3-{[4-아세틸-5S-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진; 및

메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-다이플루오로페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트.

## 청구항 12

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 보조제를 포함하는, 남성 또는 여성 성 기능장애, 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 골관절염, 암, 당뇨병 질환, 수면 무호흡, 우울증, 불안증, 강박증, 신경증, 불면증, 수면 장애, 약물 남용, 통증, 열, 염증, 면역 조절, 류마티스성 관절염, 피부 그을림, 여드름, 피부 장애, 신경보호 및 인지 및 기억 향상, 알츠하이머병, 하부 요로 기능부전 및 비뇨기 증상으로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료용 약학 조성물.

### 청구항 13

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,  
약제로서 사용되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 14

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,  
남성 또는 여성의 성 기능장애, 비만, 당뇨병 또는 비뇨기 증상의 치료에 사용되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

### 청구항 15

삭제

### 청구항 16

제 12 항에 있어서,  
장애가 남성 또는 여성의 성 기능장애, 비만, 당뇨병 또는 비뇨기 증상인 약학 조성물.

### 청구항 17

치료 효과량의 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 염 또는 용매화물을 인간을 제외한 치료가 필요한 대상에게 투여함을 포함하는, 남성 또는 여성 성 기능장애, 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 골관절염, 암, 담낭 질환, 수면 무호흡, 우울증, 불안증, 강박증, 신경증, 불면증, 수면 장애, 약물 남용, 통증, 열, 염증, 면역 조절, 류마티스성 관절염, 피부 그을림, 여드름, 피부 장애, 신경보호 및 인지 및 기억 향상, 알츠하이머병, 하부 요로 기능부전 및 비뇨기 증상으로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료 방법.

### 청구항 18

제 17 항에 있어서,  
장애가 남성 또는 여성의 성 기능장애, 비만, 당뇨병 또는 비뇨기 증상인 치료 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 다이아제판 및 다이아조칸 화합물, 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이들의 치료 용도에 관한 것이다. 이들 화합물은 멜라노코르틴 4(MC4 또는 MCR4) 수용체에서 작용제로서 작용한다.

### 배경기술

[0002] 멜라노코르틴은 멜라노코르틴 수용체 부류의 G-단백질 커플링된 수용체(GPCR)에 결합하여 이를 활성화시키는 프로-오피오멜라노코르틴(POMC)으로부터 유래된 펩타이드이다. 멜라노코르틴은 성 기능 및 성 행동, 음식 섭취 및 대사작용을 비롯한 다수의 생리학적 과정을 조절한다. 클로닝된 MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, MCR5의 5가지 멜라노코르틴 수용체가 존재하며, 이들은 다양한 조직에서 발현된다. MCR1은 멜라닌 세포 및 흑색종 세포에서 특이적으로 발현되고, MCR2는 ACTH 수용체이며 부신 조직에서 발현되고, MCR3은 뇌 및 변연계에서 우세하게 발현되고, MCR4는 뇌 및 척수에서 광범위하게 발현되고, MCR5는 뇌, 및 피부, 지방 조직, 골격 근육 및 림프 조직을 비롯한 다수의 말초 조직에서 발현된다. MCR3은 성 기능, 음식 섭취 및 열발생의 제어에 관여할 수 있다.

[0003] MCR4는 주로 시상 하부, 해마 및 시상에서 발현되는 G-단백질 커플링된 7-막횡단 수용체이다(문헌[Gantz et al. 1993 J Biol Chem 268:15174-15179]). 이 수용체는 체중의 중추적 조절에 관여하는데, MCR4는 프로-오피오멜라노코르틴으로부터 유래된 α-멜라닌 세포-자극 호르몬(MSH)에 의해 활성화되고, 아구티 유전자-관련 단백질(AGRP)에 의해 비활성화된다. α-MSH는 체중 손실을 유도하는 반면, 아구티 단백질의 지정 장소의 발현은 아구

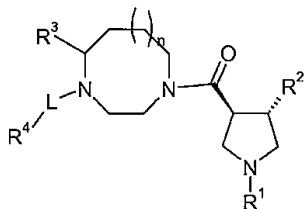
터 마우스에서 비만을 초래한다(문헌[Fan et al. 1993 Nature 385:165-168]; [Lu et al. 1994 Nature 371:799-802]). 체중 조절에서 MCR4의 역할에 대한 추가의 증거가 마우스의 넉아웃 모델(문헌[Huszar et al. 1997 Cell 88:131-141]) 및 인간에서의 단배수결손 돌연변이(문헌[Vaisse et al. 1998 Nat Genet 20:113-114]; [Yeo et al. 1998 Nat Genet 20:111-112]; [Hinney et al. 1999 J Clin Endocrinol Metab 84:1483-1486]) 둘 모두로부터 유래된다. MCR4-넉아웃 마우스에서, 체중 증가는 5 주령까지 식별가능하였다. 15 주령까지, 동종접합성 돌연변이 암컷은 이들의 야생형 한배 자손만큼 평균 2배 무거운 반면, 동종접합성 돌연변이 수컷은 야생형 대조군보다 약 50% 더 무거웠다. MCR4 넉아웃에 대해 이종접합성인 마우스는 야생형 및 동종접합성 돌연변이 한배 자손에서 관찰되는 것에 대해 중간 정도의 체중 증가를 보여주었으며, 이에 따라 체중 조절에 대한 MCR4 제거의 유전자 투여 효과가 입증되었다. 동종접합성 돌연변이의 음식 섭취는 야생형 자손에 비해 약 50% 만큼 증가하였다(문헌[Huszar et al. 1997 Cell 88:131-141]; [Am. J. Hum. Genet., 65:1501-1507, 1999]). MCR4 활성화는 설치류에서 음경 발기를 유도하는 것으로 밝혀졌으며, MCR4 비활성화는 비만을 유발하는 것으로 밝혀졌다(문헌[Hadley, 1999, Ann N Y Acad Sci., 885:1-21], [Wikberg et al 2000, Pharmacol Res., 42(5), 393-420] 검토).

[0004] 차키(Chaki) 및 나카자토(Nakazato)는 문헌[Drugs Of The Future, 2004, 29(10): 1065-1074]에서 MC4 수용체에서 작용하는 리간드에 대한 잠재적인 치료적 적용에 대해 언급하고 있다. 국제 특허 출원 공개 제 WO 95/00497 호, 제 WO 97/17973 호, 제 WO 98/07692 호, 제 WO 98/20001 호, 제 WO 2006/040192 호 및 유럽 특허 제 EP 1867639 호에는 다이아제핀 유도체가 보고되어 있다. 국제 특허 출원 공개 제 WO 98/54164 호에는 FXa의 억제체가 보고되어 있다. 국제 특허 출원 공개 제 WO 99/42107 호에는 골 결핍 증상을 치료하는데 유용한 화합물이 보고되어 있다. 국제 특허 출원 공개 제 WO 02/072570 호에는 H3 수용체의 길항제가 보고되어 있다. 미국 특허 공개 제 US 2005/0234046 호에는 PPAR의 조절제가 보고되어 있다.

## 발명의 내용

- [0005] 본 발명의 화합물은 다음을 비롯한 MC4 수용체의 활성화에 반응하는 질환, 장애 또는 증상의 치료에 유용하다:
- [0006] - 남성 및 여성 성 기능장애, 예컨대 성욕 감퇴 장애, 성적 흥분 장애, 극치감 장애 및/또는 여성의 성적 통증 장애, 남성 발기 부전;
- [0007] - 비만(식욕 감소, 대사율 증가, 지방 섭취 감소 또는 탄수화물 섭취욕구 감소에 의함); 및
- [0008] - 진성 당뇨병(글루코스 내성 향상 및/또는 인슐린 내성 감소에 의함).
- [0009] 본 발명의 화합물은 비제한적으로 고혈압, 고지혈증, 골관절염, 암, 당뇨병, 수면 무호흡, 우울증, 불안증, 강박증, 신경증, 불면증/수면 장애, 약물 남용, 통증, 열, 염증, 면역 조절, 류마티스성 관절염, 피부 그을림, 여드름 및 다른 피부 장애를 비롯한 추가의 질환, 장애 또는 증상의 치료, 알츠하이머병의 치료를 비롯한 신경 보호 및 인지 및 기억 향상, 하부 요로 기능부전(요실금 - 과민성 방광, 주간 빈뇨, 야뇨증, 요절박증, 요실금(불수의적인 요누출이 있는 임의의 증상)(복합성 요실금, 절박성 요실금 및 혼합성 요실금 포함), 요실금과 연관된 과민성 방광, 유뇨증, 야간유뇨증, 지속성 요실금, 성교 중 실금과 같은 상황적 요실금, 및 양성 전립선 비대증(BPH)과 연관된 하부 요로 증상(LUTS) 포함) 및 상기-참조 특허 출원에서 언급된 임의의 다른 징후의 치료에 잠재적으로 유용하다.
- [0010] 본 발명의 화합물은 특히 여성 성 기능장애, 남성 발기 부전, 비만, 당뇨병, 및 하부 요로 기능부전 증상의 치료에 적합하다.
- [0011] 본원에 사용된 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 지시된 증상의 예방 및 제어, 즉 예방 및 완화 치료를 모두 포함한다.
- [0012] 본 발명의 MCR4 작용제 화합물에 대한 바람직한 특성은 하기 상세하게 기재된 바람직한 MCR4 작용제 효력; 하기 상세하게 기재된 MCR1, 및/또는 MCR5, 및/또는 MCR3에 대한 MCR4 작용의 선택성; MCR1, 및/또는 MCR5, 및/또는 MCR3에 비해 MCR4에 바람직한 MC4R 작용제 효력 및 선택성; 물리적 안정성과 같은 양호한 생물약학적 특성; 용해도; 경구 생체이용가능성; 적절한 대사적 안정성을 포함한다.
- [0013] 한 실시양태에 따라, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

[0014] [화학식 I]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017]  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L$  및  $R^4$ 는 하기 상세한 설명에서 정의된 바와 같다.

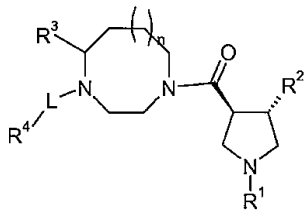
[0018] 본 발명의 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 한 양태에서, 상기 조성물은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 조성물은 또한 하나 이상의 추가의 약학 제제(예컨대, 하기 기재한 것과 같음)를 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 또 다른 실시양태는 치료 효과량의 화학식 I의 화합물(또는 그의 약학 조성물)을 치료가 필요한 대상에게 투여함을 포함하는, MC4 작용으로부터 이점을 갖는 장애(질환 및/또는 증상 포함)의 치료 방법에 관한 것이다. 한 양태에서, 상기 장애는 여성 성 기능장애(FSD), 남성 발기 부전(MED) 또는 비만이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(수화물 포함) 및 전구약물에 관한 것이다:

[0021] 화학식 I



[0022]

[0023] 상기 식에서,

[0024]  $n$ 은 0 또는 1이고,

[0025]  $R^1$ 은  $-(C_1-C_4)$ 알킬 또는  $Het^1$ 이고,

[0026]  $R^2$ 는 페닐 또는 피리딜이고, 이때 상기 페닐 또는 피리딜은 할로, CN,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 상기  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되고,

[0027]  $R^3$ 은 페닐 또는 피리딜이고, 이때 상기 페닐 또는 피리딜은 할로, CN,  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 상기  $-(C_1-C_4)$ 알킬 및  $-(C_1-C_4)$ 알콕시 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되고,

[0028]  $L$ 은  $-CO-$ 이고,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_1-C_4)$ 알콕시,  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 사이클로알킬),  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_1-C_4$ 알콕시),  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_4)알킬]_2$  또는  $Het^2$ 이고, 이때 상기  $-(C_1-C_4)$ 알킬 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환되고, 상기  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬 기는 1 내지 3개의 플루오

르 원자 또는  $-(C_1-C_4)$ 알킬 기에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는

- [0029] L은  $-SO_2-$ 이고,  $R^4$ 는  $-(C_1-C_4)$ 알킬,  $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ )사이클로알킬,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_1-C_4$ )알콕시,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_4)알킬]_2$  또는  $Het^2$ 이고,
- [0030]  $Het^1$ 은 (i) 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 고리로서, 이때 상기 고리는 방향족이거나 또는 고리 내에 2개의 이중 결합 및  $=O$  치환기를 함유하고, 상기 고리는 할로, CN 및  $-(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, (ii) 피롤리딘 고리에 대한 부착점에 대해 3,4-위치에서, 1 내지 3개의 추가의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리에 융합된 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 방향족 고리이거나, 또는 (iii) 테트라하이드로피란일이고,
- [0031]  $Het^2$ 는 (i) 1 또는 2개의 N 원자 및 추가로 선택적인 O 원자, S 원자 또는 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리, (ii) 1개의 N 원자를 함유하는 4 내지 6원 포화 고리, 또는 (iii) 1개의 O 원자 및 추가로 선택적인 N 원자를 함유하는 6원 포화 고리이다.
- [0032] 용어 "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, 2급-뷰틸 또는 3급-뷰틸을 들 수 있다.
- [0033] 용어 "알콕시"는 R이 상기 정의한 알킬인 라디칼 OR을 지칭한다.
- [0034] 용어 "할로"는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.
- [0035] 용어 "사이클로알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 함유하는 단일환식 지방족 알킬 기를 지칭한다. 사이클로알킬 라디칼의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 들 수 있다.
- [0036] "1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 고리로서, 이때 상기 고리는 방향족이거나 또는 고리 내에 2개의 이중 결합 및  $=O$  치환기를 함유하는"의 예는 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진 및 피리다진온을 들 수 있다.
- [0037] "피롤리딘 고리에 대한 부착점에 대해 3,4-위치에서, 1 내지 3개의 추가의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리에 융합된 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 방향족 고리"의 예는 이미다조[1,2-b]피리다진 및 [1,2,4]트라이아졸로[4,3-b]피리다진을 들 수 있다.
- [0038] "1 또는 2개의 N 원자 및 추가로 선택적인 O 원자, S 원자 또는 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리"의 예는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 아이속사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 트라이아졸, 옥사다리아졸 및 티아다리아졸을 들 수 있다.
- [0039] "1개의 N 원자를 함유하는 4 내지 6원 포화 고리"의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진을 들 수 있다.
- [0040] "1개의 O 원자 및 추가로 선택적인 N 원자를 함유하는 6원 포화 고리"의 예는 테트라하이드로피란 및 모르폴린을 들 수 있다.
- [0041] 한 실시양태에서, n은 1이다.
- [0042] 한 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-(C_1-C_4)$ 알킬이다. 추가의 실시양태에서,  $R^1$ 은 t-뷰틸이다.
- [0043] 한 실시양태에서,  $R^1$ 은  $Het^1$ 이고, 이때  $Het^1$ 은 (i) 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 고리로서, 이때 상기 고리는 방향족이거나 또는 고리 내에 2개의 이중 결합 및  $=O$  치환기를 함유하고, 상기 고리는 할로, CN 및  $-(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된 치환기에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는 (ii) 피롤리딘 고리에 대한 부착점에 대해 3,4-위치에서, 1 또는 2개의 추가의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리에 융합된 1 또는 2개의 N 원자를 함유하는 6원 방향족 고리이다.
- [0044] 추가의 실시양태에서,  $R^1$ 은  $Het^1$ 이고, 이때  $Het^1$ 은 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리다진-3-일, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일, 6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-다이하이드로피리미딘-4-일, 6-옥소-

1,6-다이하이드로피리딘-4-일, 2-옥소-1,2-다이하이드로피리딘-4-일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일 또는 6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-2-일이고, 이들은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 할로 및 CN으로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다.

[0045] 또 다른 추가의 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 Het<sup>1</sup>이고, 이때 Het<sup>1</sup>은 6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일, 1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일 또는 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일이다.

[0046] 한 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 페닐 또는 피리딜이고, 이때 상기 페닐 또는 피리딜은 할로, CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 추가의 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 2,4-다이플루오로페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 4-사이아노페닐 또는 5-클로로피리드-2-일이다.

[0047] 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 할로 및 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 페닐이다. 추가의 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 4-클로로페닐이다.

[0048] 한 실시양태에서, L은 -CO-이고, R<sup>4</sup>는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환된 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬; -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시; 1 또는 2개의 플루오르 원자 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 기에 의해 선택적으로 치환된 -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬; -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)알킬(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬]<sub>2</sub> 또는 Het<sup>2</sup>이고, 이때 Het<sup>2</sup>는 2개의 N 원자를 함유하는 5원 방향족 고리 또는 1개의 O 원자 및 추가로 선택적인 N 원자를 함유하는 6원 포화 고리이다.

[0049] 추가의 실시양태에서, L은 -CO-이고, R<sup>4</sup>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 또는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시이고, 이때 상기 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 기는 1 내지 3개의 플루오르 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[0050] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 정의와 부합하는 상기 기재한 본 발명의 특정 실시양태의 모든 조합을 포함하는 것으로 이해된다.

[0051] 본 발명의 대표적인 화합물을 다음의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물(수화물 포함) 및 전구약물을 들 수 있다:

[0052] 6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-클로로페닐)-4-(3,3,3-트라이플루오로프로파노일)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐]-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

[0053] 6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-클로로페닐)-4-아이소뷰티릴-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐]-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

[0054] 6-[(3S,4S)-3-[[5S-(4-클로로페닐)-4-아이소뷰티릴-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐]-4-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

[0055] 메틸 8-(4-클로로페닐)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐]-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

[0056] 메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐]-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

[0057] 메틸 8R-(4-클로로페닐)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐]-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

[0058] 메틸 8R-(4-클로로페닐)-4-[[[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐]-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

[0059] 6-[(3S,4R)-3-[[4-아세틸-5S-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐]-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]피리다진-3(2H)-온;

[0060] 메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-[[[(3S,4S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(6-사이아노피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보

닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트;

- [0061] 1-[(3S,4S)-1-3급-뷰틸-4-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-5S-(4-클로로페닐)-4-아이소뷰티릴-1,4-다이아조칸;
- [0062] 6-[(3S,4S)-3-{[4-아세틸-5S-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(5-클로로피리딘-2-일)피롤리딘-1-일][1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진;
- [0063] 메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-{[(3S,4R)-4-(2,4-다이플루오로페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트.
- [0064] 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 그의 산 부가 및 염기 염을 포함한다. 적합한 산 부가염은 비 독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 핵사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로젠 포스페이트/다이하이드로젠 포스페이트, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트 및 시노포에이트 염을 들 수 있다. 적합한 염기 염은 비 독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤즈아틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 들 수 있다.
- [0065] 산 및 염기의 헤미염, 예를 들면 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염이 형성될 수도 있다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 본원에서 참고로서 인용되는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다.
- [0066] 본 발명의 화합물은 완전 비정질로부터 완전 결정질에 이르는 고체 상태 연속체로 존재할 수 있다. 용어 "비정질"은 온도에 따라 물질이 분자 수준에서 장 범위 질서가 결여된 상태를 지칭하며, 고체 또는 액체의 물리적 성질을 나타낼 수 있다. 전형적으로, 상기 물질은 특유의 X-선 회절 패턴을 산출하지 않고, 고체의 성질을 나타내지만 보다 형식적으로 액체로서 기재된다. 가열하는 경우, 상태 변화, 즉 전형적으로 2차 전이("유리 전이")를 특징으로 하는 고체에서 액체 성질로의 변화가 발생한다. 용어 "결정질"은 물질이 분자 수준에서 규칙적 질서의 내부 구조를 갖는 고체 상을 지칭하며, 특정 피크를 갖는 특유의 X-선 회절 패턴을 산출한다. 충분히 가열되는 경우 상기 물질은 또한 액체의 성질을 나타내지만, 고체에서 액체로의 변화는 상 변화, 즉 전형적으로 1차 전이("융점")를 특징으로 한다.
- [0067] 또한, 본 발명의 화합물은 비용매화 및 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예컨대 에탄올을 포함하는 분자 착체를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 용어 "수화물"은 상기 용매가 물인 경우 사용된다.
- [0068] 유기 수화물에 대해 현재 인정되는 분류 시스템은 단리된 부위, 채널 또는 금속-이온 배위된 수화물을 정의하는 것이다(본원에서 참고로서 인용되고 있는 문헌[Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)]을 참고한다). 단리된 부위 수화물은 물 분자가 유기 분자의 개입에 의해 서로의 직접 접촉으로부터 단리되는 것이다. 채널 수화물에서, 물 분자는 다른 물 분자 옆에 있는 격자 채널에 놓인다. 금속-이온 배위된 수화물에서, 물 분자는 금속 이온에 결합된다.
- [0069] 용매 또는 물이 단단히 결합되는 경우, 착체는 습도와 무관하게 뚜렷한 화학량론을 가질 것이다. 그러나, 용매 또는 물이 약하게 결합되는 경우, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 물/용매 함량은 습도 및 건조 상태에 좌우될 것이다. 그러한 경우, 비화학량론이 표준이 될 것이다.
- [0070] 또한, 약물 및 하나 이상의 다른 성분이 화학량론 또는 비화학량론 양으로 존재하는 다성분 착체(염 및 용매화물 이외의 것)가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이러한 유형의 착체는 포접화합물(약물-호스트 포함 착체) 및 공-결정을 포함한다. 공-결정은 전형적으로 비공유 상호작용을 통해 함께 결합하는 중성 분자 성분의 결정질 착체로서 정의되지만, 또한 중성 분자와 염과의 착체일 수 있다. 공-결정은 용융 결정화에 의해, 용매로부터의 재결정화에 의해, 또는 성분들을 함께 물리적으로 분쇄시킴으로서 제조될 수 있다(본원에서 참고로서 인용되어 있는 문헌[Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004)]을 참고한다). 다성분 착

체의 일반적인 개관은 본원에서 참고로서 인용되어 있는 문헌[J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975)]을 참고한다.

[0071] 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 조건에 놓이는 경우 중간상 상태(메조상 또는 액정)로 존재할 수 있다. 중간상 상태는 진성 결정질과 진성 액체 상태(용융물 또는 용액)의 중간이다. 온도 변화의 결과로 발생하는 중간 상태는 "서모트로픽(thermotropic)"으로 기재되며, 2차 성분, 예컨대 물 또는 다른 용매의 첨가로부터 발생한 것은 "리오트로픽(lyotropic)"으로 기재된다. 리오토트로픽 메조상을 형성하기 위한 잠재성을 갖는 화합물은 "양쪽성"으로 기재되고, 이온(예컨대,  $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ ,  $\text{-COO}^-\text{K}^+$  또는  $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$ ) 또는 비이온(예컨대,  $\text{-N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ) 극성 헤드 기를 갖는 분자로 이루어진다. 보다 자세한 정보는 본원에서 참고로서 인용되고 있는 문헌[Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4<sup>th</sup> Edition (Edward Arnold, 1970)]을 참고한다.

[0072] 하기에서 화학식 I의 화합물에 대한 모든 언급은 화학식 I의 화합물의 염, 용매화물, 다성분 착체 및 액정, 및 화학식 I의 화합물의 염의 용매화물, 다성분 착체 및 액정을 포함한다.

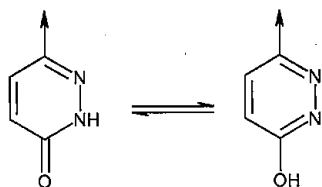
[0073] 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 모든 다형체 및 결정 성질, 및 하기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 전구약물 및 이성질체(광학, 기하 및 호변 이성질체를 포함) 및 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물을 비롯한 상기 정의된 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0074] 또한, 지정한 바와 같이 화학식 I의 화합물의 소위 "전구약물"이 본 발명의 범위에 속한다. 따라서, 그 자체로 약리학적 활성이 거의 없거나 전혀 없을 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 유도체가 신체 내로 또는 신체에 투여되는 경우 예를 들면 가수분해 분열에 의해 목적하는 활성을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 그러한 유도체는 "전구약물"로서 지칭된다. 전구약물의 사용에 대한 추가의 정보는 본원에서 참고로서 인용되어 있는 문헌[Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾을 수 있다.

[0075] 본 발명에 따른 전구약물은, 예를 들면 화학식 I의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를, 예를 들면 본원에서 참고로서 인용되어 있는 문헌[Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기재된 "프로-잔기"로서 당해 분야의 숙련자에게 공지된 특정 잔기로 대체시킴으로써 제조될 수 있다.

[0076] 게다가, 화학식 I의 특정 화합물은 그 자체로 화학식 I의 다른 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다.

[0077] 화학식 I의 화합물은 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물에서 비대칭 탄소로부터의 결합은 실선(—), 쉼표형(——) 또는 점선 쉼표형(·····)을 사용하여 본원에서 도시될 수 있다. 비대칭 탄소 원자로부터의 결합을 도시하기 위한 실선의 사용은 그 탄소 원자에서 모든 가능한 입체이성질체가 포함됨을 나타내려는 의미이다. 비대칭 탄소 원자로부터의 결합을 도시하기 위한 쉼표형 또는 점선 쉼표형의 사용은 단지 도시된 입체이성질체만이 포함된다는 의미를 나타내려는 의미이다. 화학식 I의 화합물은 1개보다 많은 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다. 이러한 화합물에서, 비대칭 탄소 원자로부터의 결합을 도시하기 위한 실선의 사용은 모든 가능한 입체이성질체가 포함된다는 의미를 나타내려는 의미이다. 화학식 I의 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌기를 함유하는 경우, 시스/트랜스(또는 Z/E) 기하 이성질체가 가능하다. 구조 이성질체가 저 에너지 장벽을 거쳐 상호전환될 수 있는 경우, 호변 이성질화("호변이성질화")가 생길 수 있다. 이는, 예를 들면 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 화학식 I의 화합물에서 양성자 호변이성질화의 형태, 또는 방향족 잔기를 함유하는 화합물에서 이른바 원자가 호변이성질화의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물이 1개보다 많은 유형의 이성질화를 나타낼 수 있음이 틀림없다. 호변이성질체 관계를 설명하는 예로서, 예를 들면 "Het<sup>1</sup>" 기가 하기 나타낸 바와 같은 화합물인 경우, 하기 "케토" 및 "에놀" 호변이성질체는 모두 화학식 I의 화합물에 대한 "Het<sup>1</sup>"의 범위에 포함된다:



"케토"

"에놀"

[0078]

[0079]

1개보다 많은 유형의 이성질화를 나타내는 화합물을 비롯한 화학식 I의 화합물 및 이의 하나 이상의 혼합물의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체 및 호변 이성질체 형태가 본 발명의 범위에 포함된다. 반대이온이 광학적으로 활성인 산 부가 또는 염기 염, 예컨대 d-락테이트 또는 l-류신, 또는 라세미체, 예컨대 d,l-타르트레이트 또는 d,l-아르기닌이 포함된다.

[0080]

시스/트랜스 이성질체는 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려진 통상적인 기법, 예컨대 크로마토그래피 및 분별 결정에 의해 분리될 수 있다.

[0081]

개개의 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은, 예를 들면 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미 화합물(또는 염 또는 유도체의 라세미 화합물)의 분할 또는 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성을 포함한다.

[0082]

다르게는, 라세미 화합물(또는 라세미 전구체)은 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들면 알콜과 반응하거나, 화학식 I의 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산과 같은 산 또는 염기와 반응할 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 분리될 수 있고, 부분입체이성질체 중 하나 또는 둘 다는 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려진 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환된다.

[0083]

본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50부피%, 전형적으로 2 내지 20부피%의 아이소프로판올을 함유하고 0 내지 5부피%의 알킬아민을 함유할 수도 있는 탄화수소, 전형적으로 헵테인 또는 헥세인으로 이루어진 이동상에 의해 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 사용하여 거울상이성질체-풍부 형태로 수득될 수 있다. 용출액의 농도는 풍부한 혼합물을 산출한다. 이동상의 절대 조성은 선택된 키랄 고정상(비대칭 수지)에 좌우될 것이다.

[0084]

입체이성질체 집단은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 통상적인 기법에 의해 분리될 수 있다(예를 들면, 본원에서 참고로서 인용되는 문헌[Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)]을 참고한다).

[0085]

본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 원자량 또는 원자 질량수가 자연계에서 우세한 원자량 또는 원자 질량수와 상이한 원자에 의해 대체된 화학식 I의 모든 약학적으로 허용가능한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0086]

본 발명의 화합물에 포함되는 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$  및  $^3\text{H}$ , 탄소의 동위원소, 예컨대  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ , 염소의 동위원소, 예컨대  $^{36}\text{Cl}$ , 플루오르의 동위원소, 예컨대  $^{18}\text{F}$ , 요오드의 동위원소, 예컨대  $^{123}\text{I}$  및  $^{125}\text{I}$ , 질소의 동위원소, 예컨대  $^{13}\text{N}$  및  $^{15}\text{N}$ , 산소의 동위원소, 예컨대  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ , 인의 동위원소, 예컨대  $^{32}\text{P}$ , 및 황의 동위원소, 예컨대  $^{35}\text{S}$ 를 포함한다.

[0087]

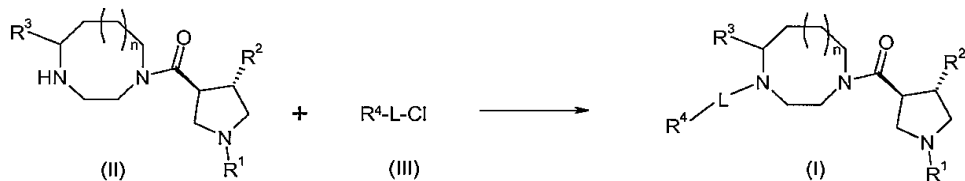
실시에 및 제조예에서 언급한 것들을 비롯한 하기 경로는 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법을 설명한다. 당해 분야의 숙련자는 본 발명의 화합물 및 그의 중간체가 본원에 구체적으로 기재된 것 이외의 다른 방법, 예컨대 본원에 기재된 방법의 개조, 예를 들면 당해 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 합성, 작용기 상호 전환, 보호기의 사용 등에 대한 적합한 규준은 예를 들면 문헌["Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989)]; ["Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985)]; ["Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978)]; ["Organic Synthesis - The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982)]; ["Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982)]; ["Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999)]; 및 ["Protecting Groups" by

PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994)]이다.

[0088] 일반적인 하기 합성 방법에서, 달리 특정하지 않는 한 치환기  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및 L은 상기 화학식 I의 화합물과 관련하여 상기 정의한 바와 같다.

[0089] 반응식 1은 아실화제(III)를 사용한 중간체(II)의 아실화를 통한 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 설명한다:

[반응식 1]

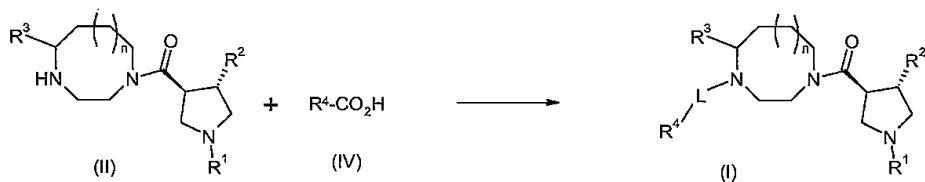


[0091]

[0092] 전형적인 조건은 화학식 II의 다이아제판 또는 다이아조칸의 용액 및 화학식 III의 아실화제의 용액을 적절한 용매 중 염기와 함께 실온에서 교반함을 포함한다. 적합한 아실화제(III)는 카복실산 클로라이드, 설폰일 클로라이드, 카바모일 클로라이드 및 클로로포르메이트를 포함하며, 이들은 시판되거나 선행 문헌을 참고하여 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고; 적합한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 다이메틸아미노피리딘을 포함하고; 적합한 용매는 다이클로로메테인(DCM), 다이메틸포름아마이드(DMF), 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 에틸 아세테이트(EtOAc)를 포함한다.

[0093] 반응식 2는 L이 펩타이드 커플링 시약(IV)을 사용하는 다이아제판 및 다이아조칸 중간체(II)로부터의 카보닐인 화학식 I의 특정 화합물의 다른 제조 방법을 설명한다:

[반응식 2]

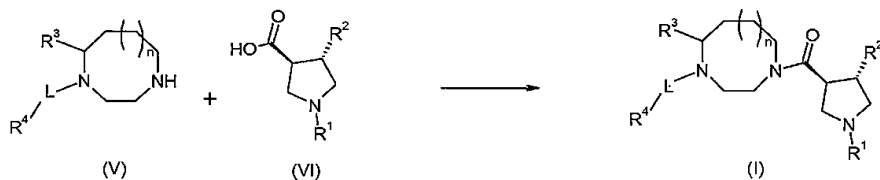


[0095]

[0096] 전형적인 조건은 화학식 II의 다이아제판 또는 다이아조칸의 용액 및 화학식 IV의 카복실산을 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸-카보다이아미드 하이드로클로라이드(EDCI) 또는 그의 메티오다이드 염과 다이클로로메테인(DCM) 중 트라이에틸아민 및 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(HOBt)과 함께 교반함을 포함한다. 화학식 IV의 카복실산은 시판되거나, 선행 문헌을 참고하여 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 추가의 다른 적합한 절차는 비활성 용매 중 화학식 II의 중간체 화합물 및 화학식 IV의 산의 용액을 적합한 펩타이드 커플링 시약과 함께 교반하고, 필요한 경우 적합한 염기 및/또는 첨가제를 첨가하는 것이다. 적합한 펩타이드 커플링 시약은 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 2-{1H-벤조트리아졸-1-일}-1,1,1,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-클로로-1,3-다이메틸이미다졸리늄 클로라이드(DIC), 1-프로필포스폰산 환식 무수물(T3P) 또는 중합체-지지된 무카이야마(Mukaiyama) 시약을 포함하고; 적합한 염기는 피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 다이메틸아미노피리딘을 포함한다. 염의 적합한 비활성 용매가 상기 언급한 것을 대신하여 사용될 수 있고, 이때 비활성 용매는 카복실산, 또는 1차 또는 2차 아민을 함유하지 않는 용매를 의미한다. 커플링제 각 1 당량 이상을 사용해야 하고, 1 또는 두 개의 과량이 바람직한 경우 사용될 수 있다.

[0097] 반응식 3은 반응식 2에 기재된 펩타이드 커플링 시약을 사용하여 화학식 V의 작용화된 다이아제판 및 다이아조칸 및 화학식 VI의 피롤리딘 산으로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 다른 경로를 설명한다:

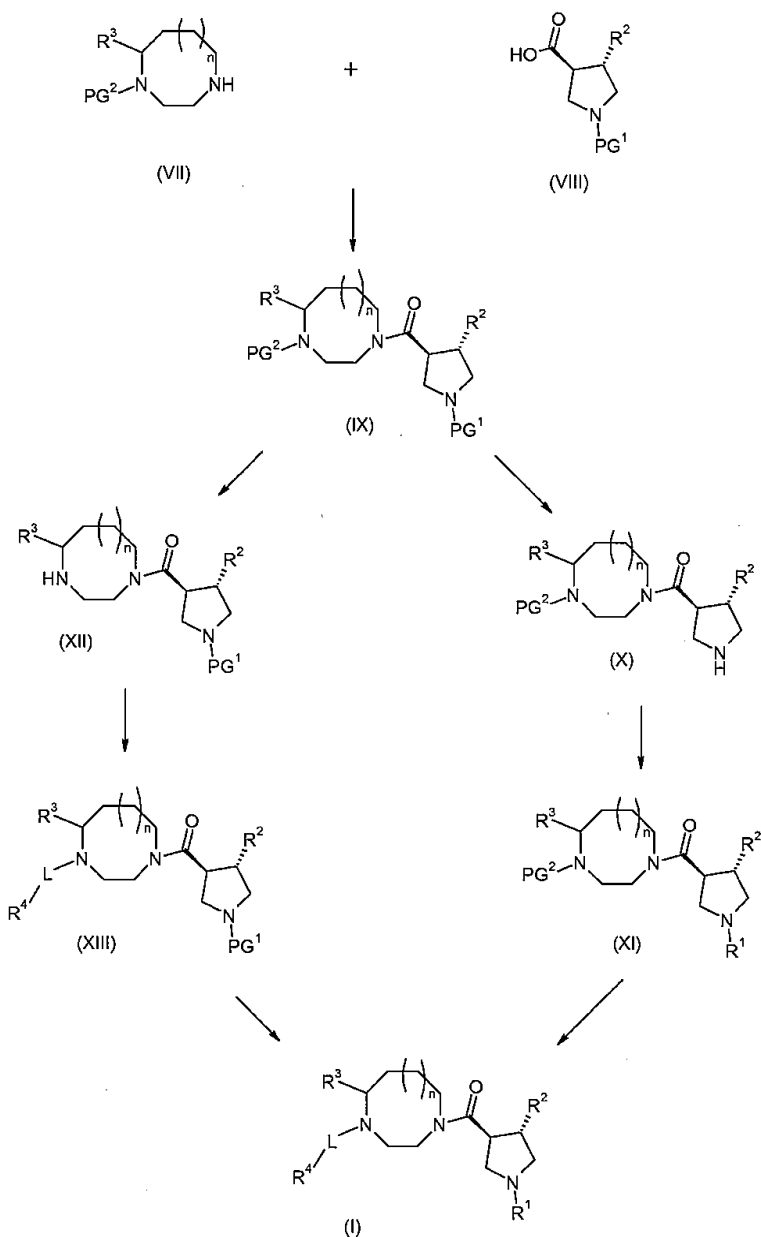
[0098] [반응식 3]



[0099]

[0100] 반응식 4는 보호 기 전략을 통해  $R^1$ 이 Het<sup>1</sup>인 화학식 I의 화합물을 제조하는 또 다른 추가의 경로를 설명한다:

[0101] [반응식 4]



[0102]

[0103] PG<sup>1</sup>은 적합한 질소 보호기이다.

[0104] PG<sup>2</sup>는 PG<sup>1</sup>에 직각인 LR<sup>4</sup> 또는 또 다른 질소보호기이다.

[0105] 반응식 4에서, 화학식 VII의 다이아제판 및 다이아조칸 중간체 및 화학식 VIII의 보호된 피롤리딘 산 중간체는 상기 반응식 2 및 3에서 기재된 표준 펩타이드 커플링 방법을 사용하여 커플링되어 직각 보호기를 함유하는 화학식 IX의 커플링된 중간체를 제공한다. 질소 보호기 PG<sup>1</sup> 및 PG<sup>2</sup>는 표준 탈보호 전략을 사용하여 별도로 제거되

어 화학식 X의 중간체(PG<sup>1</sup>의 탈보호를 통해) 또는 화학식 XII의 중간체(PG<sup>2</sup>의 탈보호를 통해)를 제공할 수 있다. 임의의 적합한 질소 보호기가 사용될 수 있다(문헌["Protecting Groups in Organic Synthesis" 3<sup>rd</sup> Edition T. W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999]에 기재됨). 본원에 사용되기에 적합한 통상의 질소 보호기(PG)는 3급-부톡시카보닐(t-Boc)(이는 유기 용매, 예컨대 다이클로로메테인 또는 1,4-다이옥산 중 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산 또는 염화수소로 처리하여 즉시 제거된다), 벤질(이는 적합한 촉매의 존재하에 수소화에 의해 즉시 제거되거나, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(ACE-Cl)로 처리한 후 메테인분해에 의해 즉시 제거된다), 또는 t-부틸(이는 또한 ACE-Cl 및 메테인분해에 의해 즉시 제거된다)을 포함한다.

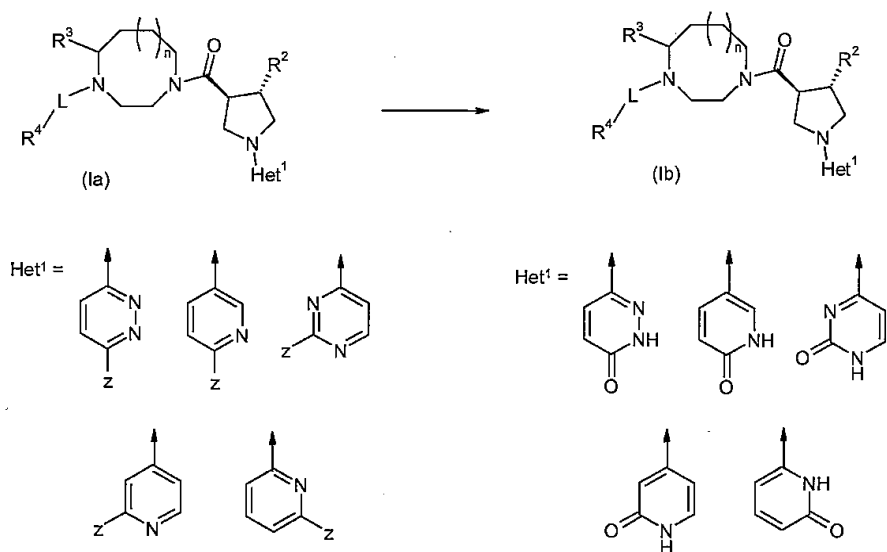
[0106] R<sup>1</sup> 기(이때 R<sup>1</sup>은 상기 언급한 Het<sup>1</sup>이다)는 예를 들면 화학식 "Het<sup>1</sup>-Z(여기서, Z는 적합한 이탈기이다)"의 헤테로 방향족 전구체로부터 적합한 이탈기("het분해")를 이동시켜 도입될 수 있다. 적합한 이탈기는 할로젠을 포함한다. 특정한 경우, 선택적으로 1,1'-바이나프탈렌-2,2'-다이일비스다이페닐포스핀과 같은 포스핀 리간드와 조합된 전이 금속 촉매 작용(예컨대, 팔라듐, 구리)이 요구되는 커플링 생성물을 달성하기 위해 요구될 수 있다.

[0107] 반응식 4에 따라, 화학식 X의 중간체는 "het분해"되어 화학식 XI의 중간체를 제공할 수 있고, 이는 추가로 PG<sup>2</sup>의 탈보호 후 반응식 1 및 2에 기재된 방법에 따른 노출된 NH 작용기의 R<sup>4</sup>L에 의한 캡핑을 통해 화학식 I의 화합물이 될 수 있다. 다르게는, 화학식 XII의 중간체는 반응식 1 및 2에 기재된 방법에 따른 R<sup>4</sup>L로 캡핑된 후, 상기 기재한 바와 같은 PG<sup>1</sup>의 탈보호 및 후속 "het분해"를 통해 화학식 I의 화합물이 될 수 있다.

[0108] 다르게는, R<sup>1</sup>이 주어진 Het<sup>1</sup> 기인 경우 화학식 I의 화합물은 R<sup>1</sup>이 상이한 Het<sup>1</sup> 기인 화학식 I의 다른 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, 다음과 같다:

[0109] (i) 화학식 Ia의 화합물(이때 Het<sup>1</sup>은 적합한 이탈기 Z, 예컨대 클로로 또는 메톡시를 함유한다)은 산성 또는 염기성 조건하에 가수분해에 의해 하기 반응식 5에 도시된 바와 같이 화학식 Ib의 화합물로 전환될 수 있다. 산성 조건이 바람직하고, 환류 온도하에 아세트산으로 화학식 Ia의 화합물을 처리하는 것이 특히 바람직하다. 다르게는, 화학식 Ia의 화합물(이때 Z는 클로로이다)은 화학식 Y-O<sup>-</sup>의 알콕사이드와 반응하여 화학식 Ia의 중간체(이때 Z는 OY이다)를 제공할 수 있다. 그 후, 후속 가수분해에 의해 화학식 Ib의 화합물을 제공한다. 적합한 기 Y는 메틸 또는 벤질을 포함한다.

[0110] [반응식 5]

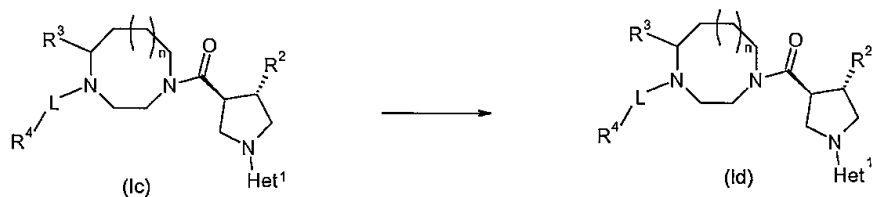


[0111]

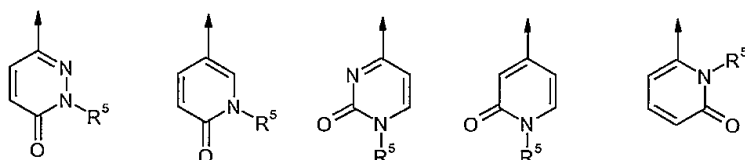
[0112] (ii) 화학식 Ic의 화합물(이때 Het<sup>1</sup>은 반응식 6에 도시된 바와 같고, R<sup>5</sup>는 H이다)은 적절한 용매 중 염기 및 알킬화제의 처리에 의해 화학식 Id의 화합물(이때 R<sup>5</sup>는 알킬이다)로 전환될 수 있다. 적합한 염기는 수소화나트륨, 리튬 다이아이소프로필아민 및 나트륨 헥사메틸다이실라자이드이고, 적합한 알킬화제는 메틸 요오다이드, 메틸 토실레이트, 다이메틸 설페이트 및 에틸 요오다이드이고, 적합한 용매는 테트라하이드로퓨란,

다이메틸포름아마이드 및 N-메틸-2-피롤리디논이다. 선택적인 첨가제, 예컨대 리튬 염(예를 들면, 브롬화리튬)이 또한 반응 혼합물에 존재할 수 있다.

[0113] [반응식 6]



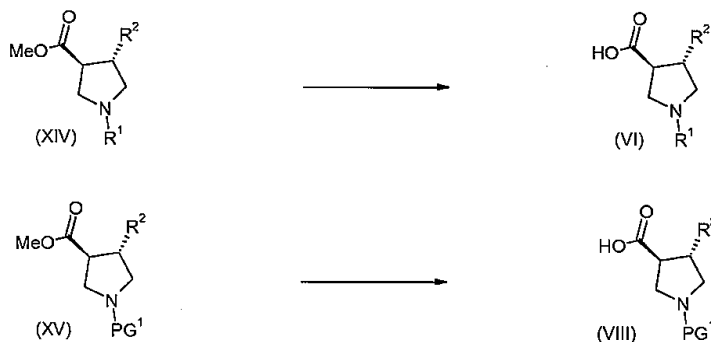
Het<sup>1</sup> =



[0114]

[0115] 화학식 VI 및 VIII의 피롤리딘 산은 반응식 7에 도시된 공지된 다양한 문헌 방법을 사용하여 각각 화학식 XIV 및 XV의 전구체 에스터의 탈에스터화에 의해 제조될 수 있다.

[0116] [반응식 7]

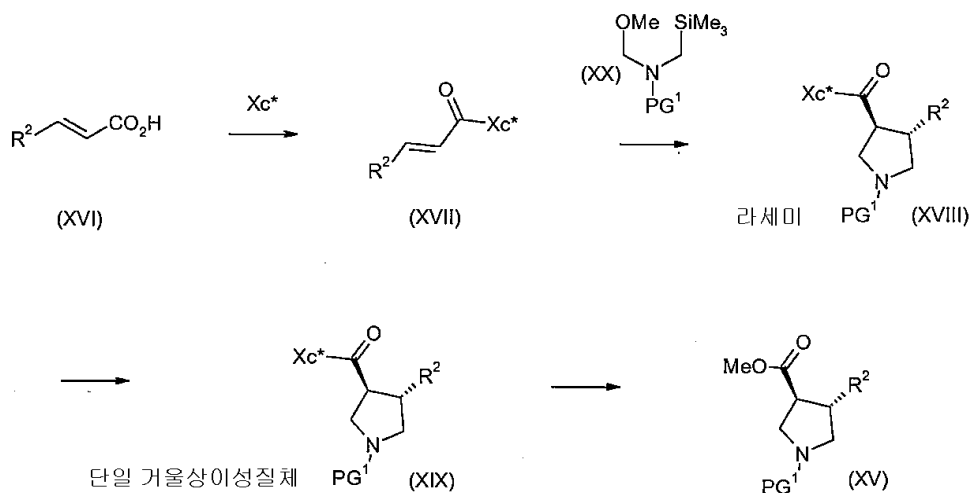


[0117]

[0118] 바람직한 방법은 적합한 공용매 중 적합한 금속 수산화물의 수용액을 사용하는 화학식 XIV 및 XV의 에스터의 염기성 가수분해를 포함한다. 적합한 금속 수산화물은 알칼리 금속(예를 들면 Li, Na 또는 K) 또는 알칼리 토 금속(예를 들면 Ca 또는 Ba)으로부터 유도된 것들을 포함하고, 적합한 공용매는 물혼화성 유기 용매, 예컨대 THF, 다이옥산 및 하이드록실성 용매(예를 들면, 메탄올 및 에탄올)를 포함한다. 화학식 XIV 및 XV의 에스터의 탈에스터화에 바람직한 다른 방법은 적합한 용매, 예컨대 아세트나이트릴 또는 톨루엔 중 칼륨 트라이메틸실란올레이트에 의한 처리이다.

[0119] 반응식 8은 트랜스 신나메이트 유도체(XVI)로부터 화학식 XV의 신규한 피롤리딘 에스터 중간체의 제조 경로를 설명한다:

[0120] [반응식 8]



[0121]

[0122]  $PG^1$ 은 적합한 보호기, 예컨대 3급-부틸 또는 벤질이다.

[0123]  $Xc^*$ 는 키랄 보조제이다.

[0124] 신남산(XVI)은 시판되거나 선행 문헌을 참고하여 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 신남산(XVI)은 반응식 2에 기재된 표준 펩타이드 커플링 시약을 사용하여 문헌에 공지된 다양한 키랄 보조제( $Xc^*$ )와 커플링되어 화학식 XVII의 호모키랄 신나메이트 유도체를 제공할 수 있다. 시판되는 옥사졸리딘은 키랄 보조제가 이에 대해 바람직하다. 중간체(XVII)는 화학식 XX의 아조메틴 일리드 전구체와 [3+2] 부가환식 반응을 수행하여 주로 또는 오직 트랜스 입체화학을 갖는 화학식 XVIII의 라세미 피롤리딘을 제공한다. 이러한 반응은 비활성 용매, 예컨대 다이클로로메테인 또는 톨루엔 또는 테트라하이드로퓨란, 및 (1) 산 촉매, 예컨대 TFA, (2) 탈실릴화제, 예컨대 플루오르화은, (3) 가열 중 하나 이상에 의한 활성화를 필요로 한다. 화학식 XVIII의 라세미 화합물은 표준 방법, 예컨대 크로마토그래피 또는 분별 결정에 의해 분할되어 화학식 XIX의 호모키랄 중간체를 제공할 수 있다. 화학식 XIX의 중간체에 함유된 키랄 보조제  $Xc^*$ 는 상기한 문헌 방법을 사용하여 분열되어 화학식 XV의 피롤리딘 에스터를 제공한다. 특히, 옥사졸리딘은 키랄 보조제는 루이스산, 예컨대 메탄올 중 사마륨 트라이플레이트에 의해 탈보호될 수 있다.

[0125] 화학식 XIV의 피롤리딘 에스터는 반응식 4에 기재된 탈보호 및 "het분해" 전략에 의해 화학식 XV의 피롤리딘 에스터로부터 제조될 수 있다.

[0126] 반응식 9는 화학식 VI의 피롤리딘 산과의 커플링을 통한 화학식 XXI의 다이아제판 및 다이아조칸 중간체로부터 화학식 II의 중간체의 제조 방법을 설명한다:

[0127] [반응식 9]

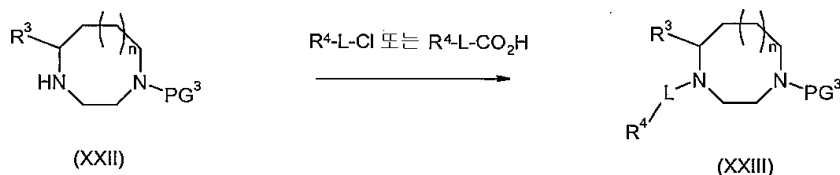


[0128]

[0129] 화학식 XXI의 다이아제판 및 다이아조칸 중간체는 반응식 2에 기재된 펩타이드 커플링 조건하에 화학식 VI의 전술한 피롤리딘 산과 위치선택적으로 커플링되어 화학식 II의 중간체를 제공할 수 있다.

[0130] 반응식 10은  $PG^3$ 이 질소 보호기, 예컨대 벤질 또는 t-부톡시카보닐인 화학식 XXII의 중간체로부터 화학식 XXIII의 화합물의 제조 방법을 설명한다:

[0131] [반응식 10]



[0132]

[0133] 화학식 XXIII의 화합물은 아실화(예컨대, 반응식 1에 기재된 바와 같음)를 통해, 또는 펩타이드 커플링 시약을 사용함으로써(반응식 2에 기재된 바와 같음) 제조될 수 있다. 비제한적으로 제조예 13에서 예시된 화학식 XXI의 화합물의 위치선택적 단일-보호 또는 제조예 2에 예시된 보다 직접적인 조립을 비롯하여, 화학식 XXII의 전구체의 제조에 이용가능한 몇 가지 방법이 있다.

[0134] 상기 기재한 화학식 II, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII, XIII, XIV, XV, XXI, XXII 및 XXIII의 중간체는 본 발명의 추가의 실시양태를 나타낸다.

[0135] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50부피%, 전형적으로 2 내지 20부피%의 아이소프로판올을 함유하고 0 내지 5부피%의 알킬아민을 함유할 수도 있는 탄화수소, 전형적으로 헵테인 또는 헥세인으로 이루어진 이동상에 의해 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 사용하여 거울상이성질체-풍부 형태로 수득될 수 있다. 용출액의 농도는 풍부한 혼합물을 산출한다. 이동상의 절대 조성은 선택된 키랄 고정상(비대칭 수지)에 좌우될 것이다.

[0136] 당업자는 상기 논의된 질소 또는 산 기의 보호 이외에도 화학식 I의 화합물의 합성 도중 다양한 시점에, 예를 들면 하이드록시 기와 같은 추가의 기를 적합한 보호기로 보호한 후에 보호기를 제거할 필요가 있을 수 있음을 이해하고 있을 것이다. 임의의 특정 기의 탈보호 방법은 보호기에 따라 달라질 것이다. 보호/탈보호 방법의 예에 대하여, 본원에서 참조로서 인용되는 문헌["Protective groups in Organic synthesis" TW Greene and PGM Wutz]을 참조한다. 예를 들면, 하이드록시 기가 메틸 에터로서 보호된 경우, 탈보호 조건은 예를 들면 48% 수성 HBr에서 환류시키는 것, 또는 다이클로로메테인 중에서 보레인 트라이브로마이드와 교반하는 것을 포함할 수 있다. 다르게는, 하이드록시 기가 벤질 에터로서 보호된 경우, 탈보호 조건은 예를 들면 수소 대기하에 팔라듐 촉매를 사용하는 수소화를 포함할 수 있다.

[0137] 상기 반응 및 상기 방법에 사용되는 신규 출발 물질의 제법은 모두 이들의 성능 또는 제조에 통상적이며 적절한 반응 조건일 뿐만 아니라, 원하는 생성물의 단리에 사용되는 절차는 선행 문헌 및 본원의 실시예 및 제조예와 관련하여 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

[0138] 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 I의 화합물의 용액 및 적절하게는 원하는 산을 함께 혼합하여 용이하게 제조할 수 있다. 염은 용액으로부터 침전시킬 수 있으며, 여과에 의해 수집되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 3 가지 방법 중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다:

[0139] (i) 화학식 I의 화합물의 원하는 산과 반응시키는 방법;

[0140] (ii) 화학식 I의 화합물의 적합한 전구체로부터 산- 또는 염기-불안정 보호기를 제거하거나 또는 원하는 산을 사용하여 적합한 환식 전구체, 예를 들면 락톤 또는 락탐을 개환시키는 방법; 또는

[0141] (iii) 화학식 I의 화합물의 한 가지 염을 적절한 산과의 반응 또는 적합한 이온 교환 컬럼 수단에 의해 다른 것으로 전환시키는 방법.

[0142] 3 가지 반응은 모두 통상적으로 용액 중에서 수행한다. 생성된 염은 침전될 수 있고, 여과에 의해 수집하거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 생성된 염에서의 이온화 정도는 완전하게 이온화된 것으로부터 거의 이온화되지 않은 것까지 다양할 수 있다.

[0143] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 다양한 질환 상태의 치료에 있어 MCR4 작용제로서의 유용성을 갖는다. 바람직하게는, 상기 MCR4 작용제는 EC<sub>50</sub>으로 표현하였을 때 약 400nM 미만, 보다 바람직하게는 200nM 미만, 보다 더 바람직하게는 약 100nM 미만, 보다 더 바람직하게는 약 50nM 미만의 MC4 수용체에서의 기능적 효력을 나타내며, 여기서 상기 MCR4 기능적 효력의 EC<sub>50</sub> 측정은 국제 특허 출원 공개제 WO 2005/077935 호에 기재된 프로토콜 E를 사용하여 수행될 수 있다.

- [0144] 조합 요법
- [0145] 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염, 용매화물 또는 전구약물은 성 기능장애, 하부 요로 장애, 비만 및/또는 당뇨병과 같은 관심있는 증상의 치료에 하나 이상의 추가의 약학 제제와 조합되어 유용하게 전달될 수 있다. 또한, 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염, 용매화물 또는 전구약물은 몇몇 경우에 구토 감소에 효과적인 보조 활성 제제와 조합되어 유용하게 전달될 수 있다. 본 발명의 조합물에 사용될 수 있는 적합한 약학 제제 중 일부는 다음과 같다:
- [0146] 1) 나트륨 이노 인자, 특히 심방 나트륨 이노 인자(심방 나트륨 이노 펩타이드로도 알려져 있음), B형 및 C형 나트륨 이노 인자, 예컨대 억제제 또는 중성 엔도펩티다제의 작용을 조절하는 화합물, 특히 국제 특허 출원 공개 제 WO 02/02513 호, 제 WO 02/03995 호, 제 WO 02/079143 호 및 유럽 특허 EP-A-1258474 호에 기재되고 청구된 화합물, 특히 국제 특허 출원 공개 제 WO 02/079143 호의 실시예 22의 화합물인 (2S)-2-[[1-{3-4-(클로로페닐)프로필}아미노}카보닐]-사이클로펜틸]메틸]-4-메톡시뷰탄산;
- [0147] 2) 안지오텐신-전환 효소를 억제하는 화합물, 예컨대 에날라프릴, 및 안지오텐신-전환 효소 및 중성 엔도펩티다제의 조합 억제제, 예컨대 오마파트릴라트;
- [0148] 3) NO-신타제에 대한 기질, 예컨대 L-아르기닌;
- [0149] 4) 콜레스테롤 저하제, 예컨대 스타틴류(예를 들면, 아토르바스타틴/리피토(Lipitor, 상표명) 및 피브레이트(예컨대, 페노피브레이트);
- [0150] 5) 에스트로겐 수용체 조절제 및/또는 에스트로겐 작용제 및/또는 에스트로겐 길항제, 바람직하게는 랄록시펜 또는 라소폭시펜 ((-)-시스-6-페닐-5-[4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-올, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염(그의 제법은 국제 특허 출원 공개 제 WO 96/21656 호에 상세하게 기재되어 있음);
- [0151] 6) PDE 억제제, 보다 구체적으로 PDE 2, 3, 4, 5, 7 또는 8 억제제, 바람직하게는 PDE2 또는 PDE5 억제제, 가장 바람직하게는 PDE5 억제제(하기 참조)(상기 억제제는 바람직하게는 각각의 효소에 대해 100nM 미만의 IC50을 가짐)(단, PDE 3 및 4 억제제는 단지 남성 발기 부전의 치료를 위해 음경에 국소 투여 또는 주사 투여됨);
- [0152] 7) 혈관활성 장 단백질(VIP), VIP 모방체, VIP 유사체, 보다 구체적으로 하나 이상의 VIP 수용체 서브타입 VPAC1, VPAC 또는 PACAP(피추토리(pituitary) 아데닐레이트 사이클라제 활성화 펩타이드), 하나 이상의 VIP 수용체 작용제 또는 VIP 유사체(예를 들면, Ro-125-1553) 또는 VIP 단편, VIP와 조합된 하나 이상의  $\alpha$ -아드레날린 수용체 길항제에 의해 매개되는 것(예를 들면, 인비코르프(Invicorp), 아비프타딜(Aviptadil));
- [0153] 8) 세로토닌 수용체 작용제, 길항제 또는 조절제, 보다 구체적으로 5HT1A (VML 670[국제 특허 출원 공개 제 WO 02/074288 호] 및 플리반세린[미국 특허 제 2003/0104980 호] 포함), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 및/또는 5HT6 수용체에 대한 작용제, 길항제 또는 조절제(국제 특허 출원 공개 제 WO 09902159 호, 제 WO 00002550 호 및/또는 제 WO 00028993 호에 기재된 것 포함);
- [0154] 9) 테스토스테론 대체제(데하이드로안드로스텐다이온 포함), 테스토스테론(예를 들면, 토스트렐(Tostrelle, 상표명), 리비겔(LibiGel, 상표명), 다이하이드로테스토스테론 또는 테스토스테론 이식물);
- [0155] 10) 선택적인 안드로겐 수용체 조절제, 예를 들면 LGD-2226;
- [0156] 11) 에스트로겐, 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)(즉, 조합물로서), 또는 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 요법 제제(예를 들면, HRT, 특히 프레마린(Premarin), 세네스틴(Cenestin), 오에스트로페미날(Oestrofeminal), 에퀸(Equin), 에스트라세(Estrace), 에스트로렘(Estrofem), 엘레스테 솔로(Elleste Solo), 에스트링(Estring), 이스트라덤 TTS(Eastraderm TTS), 이스트라덤 매트릭스(Eastraderm Matrix), 더메스트릴(Dermestril), 프렘파제(Premphase), 프렘프로(Prempro), 프렘팍(Prempak), 프레미크(Premique), 에스트라테스트(Estratest), 에스트라테스트 HS, 티볼론(Tibolone));
- [0157] 12) 노르아드레날린, 도파민 및/또는 세로토닌에 대한 수송물질의 조절제, 예컨대 부프로피온, GW-320659;
- [0158] 13) 옥시토신/바소프레신 수용체에 대한 작용제 또는 조절제, 바람직하게는 선택적인 옥시토신 작용제 또는 조절제;
- [0159] 14) 도파민 수용체에 대한 작용제 또는 조절제, 바람직하게는 D3 또는 D4 선택적인 작용제 또는 조절제, 예를

들면 아포모르핀; 및

[0160] 15) 구토방지제, 예를 들면 5-HT<sub>3</sub> 길항제 또는 뉴로키닌-1(NK-1) 길항제.

[0161] 적합한 5-HT<sub>3</sub> 길항제는 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 팔론세트론, 인디세트론, 돌라세트론, 알로세트론 및 아자세트론을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0162] 적합한 NK-1 길항제는 아프레피탄트, 카소피탄트, 에즐로피탄트, 실라피탄트, 네투피탄트, 베스티피탄트, 보포피탄트 및 2-(R)-(1-(R)-3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)에톡시-4-(5-(다이메틸아미노)메틸-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸-3-(S)-(4-플루오로페닐)모르폴린을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 국제 특허 출원 공개 제 WO 2006/049933 호를 참조한다.

[0163] 하부 요로 기능부전의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 용도와 관련하여, 다른 제제와의 조합은 다음을 포함할 수 있으나 이들로 한정되지는 않는다:

[0164] · 무스카린성 아세틸콜린 수용체 길항제, 예컨대 톨테로딘;

[0165] · 알파 아드레날린 작용성 수용체 길항제, 특히 알파1 아드레날린 작용성 수용체 길항제 또는 알파2 아드레날린 작용성 수용체 길항제;

[0166] · 알파 아드레날린 작용성 수용체 작용제 또는 부분 작용제, 특히 알파1 아드레날린 작용성 수용체 작용제 또는 부분 작용제, 또는 알파2 아드레날린 작용성 수용체 작용제 또는 부분 작용제;

[0167] · 5HT<sub>2C</sub> 작용제(국제 특허 출원 공개 제 WO 2004/096196 호 참조);

[0168] · 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI);

[0169] · 노르아드레날린 재흡수 억제제(NRI), 예컨대 레복세틴(그의 라세미 형태 또는 (S,S)-거울상이성질체 형태);

[0170] · 바닐로이드(Vanilloid) 수용체(VR) 길항제, 예컨대 캡사이신;

[0171] · 알파2델타 리간드, 예컨대 가바펜틴 또는 프레가발린;

[0172] · 베타3 아드레날린 작용성 수용체 작용제;

[0173] · 5HT<sub>1a</sub> 수용체 길항제 또는 5HT<sub>1a</sub> 수용체 역 작용제;

[0174] · 프로스타노이드(Prostanoid) 수용체 길항제, 예를 들면 EP<sub>1</sub> 수용체 길항제.

[0175] 비만 및 관련 장애의 치료에 있어 화학식 I의 화합물의 용도와 관련하여, 상기 화합물은 또한 다른 항비만제와 함께 사용하기 유용할 수 있다. 적합한 항비만제로는 칸나비노이드 1(CB-1) 수용체 길항제(예컨대, 리모나반트), 아포지단백질-B 분비/마이크로솜 트라이글리세라이드 전달 단백질(아포-B/MTP) 억제제(특히, 소화관-선택적 MTP 억제제, 예컨대 에디파타피드 또는 디를로타피드), 11β-하이드록시 스테로이드 데하이드로게나제-1(11β-HSD 제1형) 억제제, 펩타이드 YY<sub>3-36</sub> 및 이들의 유사체, 콜레시스토키닌-A(CCK-A) 작용제, 모노아민 재흡수 억제제(예컨대, 시부트라민), 교감신경흥분제, β<sub>3</sub> 아드레날린 작용성 수용체 작용제, 도파민 수용체 작용제(예컨대, 브로모크립틴), 멜라닌 세포-자극 호르몬 수용체 유사체, 5HT<sub>2c</sub> 수용체 작용제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙틴(OB 단백질), 렙틴 유사체, 렙틴 수용체 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제(예컨대, 테트라하이드로립스타틴, 즉 오를리스타트), 식욕저하제(예컨대, 뱀배신 작용제), 신경펩타이드-Y 수용체 길항제(특히, NPY-5 수용체 길항제), 갑상선모방제, 데하이드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 글루카곤-유사 펩타이드-1 수용체 작용제, 섬모 신경영양 인자(예컨대, 악소킨(Axokine, 상표명), 리제네론 파마슈티칼스 인코포레이티드(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)(미국 뉴욕주 테리타운 소재) 및 프로क्टर 앤드 갬블 컴퍼니(Procter & Gamble Company)(미국 오하이오주 신시내티 소재)로부터 입수가가능함), 인간 아구티-관련 단백질(AGRP) 억제제, 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 작용제, 뉴로메딘 U 수용체 작용제 등이 있다. 아래 열거되는 바람직한 제제를 포함하는 다른 항비만제는 공지된 것이거나, 또는 본 발명에 비추어 당업자에게 즉시 명백해질 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 혈장 콜레스테롤 수준을 저하시키는 작용을 하는 천연 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 천연 화합물은 통상적으로 기능성 식품 물질로 지칭되며, 예를 들면 마늘 추출물, 후디아(Hoodia) 식물 추출물, 및 니아신을 포함한다. CB-1 길항제, 소화관-선택적 MTP 억제제, 오를리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 렙틴, 펩타이드 YY<sub>3-36</sub> 및 이들의 유사체, 및 슈도에페드린으로 이루어진 군으로

부터 선택된 항비만제가 특히 바람직하다. 바람직하게는, 비만 및 관련 증상의 치료를 위한 본 발명의 화합물 및 조합 요법은 운동 및 분별가능한 식이요법과 함께 병행된다. 바람직한 CB-1 길항제로는 미국 특허 제 5,624,941 호에 기재된 리모나반트(Rimonabant)(SR141716A, 사노피-신텔라보(Sanofi-Synthelabo)로부터 입수가 가능한 상표명 아콤플리아(Acomplia)로도 공지됨); 미국 특허 제 5,747,524 호, 제 6,432,984 호 및 제 6,518,264 호; 미국 특허 공개 제 2004/0092520 호, 제 2004/0157839 호, 제 2004/0214855 호 및 제 2004/0214838 호; 미국 특허 출원 제 10/971599 호(2004년 10월 22일 출원); 및 국제 특허 출원 공개 제 WO 02/076949 호, 제 WO 03/075660 호, 제 WO 04/048317 호, 제 WO 04/013120 호 및 제 WO 04/012671 호에 기재된 화합물이 있다. 바람직한 소화관-선택적 MTP 억제제로는 디를로타피드(미국 특허 제 6,720,351 호에 기재되어 있음); 4-(4-(4-(4-((2-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)메틸)-2-(4-클로로페닐)-1,3-다이옥솔란-4-일)메톡시)페닐)피페라진-1-일)페닐)-2-2급-뷰틸-2H-1,2,4-트리아졸-3(4H)-온(R103757)(미국 특허 제 5,521,186 호 및 제 5,929,075 호에 기재되어 있음); 및 임플리타피드(BAY 13-9952)(미국 특허 제 6,265,431 호에 기재되어 있음)가 있다. 본 발명의 조합, 약학 조성물 및 방법에 사용하기 위한 다른 대표적인 항비만제는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있는데, 예를 들면 시부트라민은 미국 특허 제 4,929,629 호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있고, 브로모크립틴은 미국 특허 제 3,752,814 호 및 제 3,752,888 호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있고, 오를리스타트는 미국 특허 제 5,274,143 호, 제 5,420,305 호; 제 5,540,917 호 및 제 5,643,874 호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있고, PYY<sub>3-36</sub> (유사체 포함)은 미국 특허 공개 제 2002/0141985 호 및 국제 특허 출원 공개 제 WO 03/027637 호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0176] 본원에서 바람직한 한 가지 군은 본 발명의 화합물과, PDE5 억제제; NEP 억제제; D3 또는 D4 선택적 작용제 또는 조절제; 에스트로겐 수용체 조절제 및/또는 에스트로겐 작용제 및/또는 에스트로겐 길항제; 테스토스테론 대체 물질, 테스토스테론 또는 테스토스테론 이식물; 에스트로겐, 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA), 또는 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 요법 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 요법 제제와의 조합이다.

[0177] MED 치료에 바람직한 조합은 본 발명의 화합물과 하나 이상의 PDE5 억제제 및/또는 NEP 억제제의 조합이다.

[0178] FSD 치료에 바람직한 조합은 본 발명의 화합물과, PDE5 억제제, 및/또는 5HT<sub>1a</sub> 수용체 길항제, 및/또는 NEP 억제제, 및/또는 D3 또는 D4 선택적 작용제 또는 조절제, 및/또는 에스트로겐 수용체 조절제, 에스트로겐 작용제, 에스트로겐 길항제, 및/또는 테스토스테론 대체 물질, 테스토스테론, 테스토스테론 이식물, 및/또는 에스트로겐, 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA), 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 대체 요법 제제와의 조합이다.

[0179] MED 또는 FSD의 치료에 사용되는 상기 조합 생성물에 특히 바람직한 PDE5 억제제는

[0180] 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐설폰일)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(실테나필, 특히 시트레이트 염으로서 존재함);

[0181] (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌다이옥시페닐)-피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-다이온(IC-351 또는 타달라필);

[0182] 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-설폰일)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온(바르데나필);

[0183] 5-(5-아세틸-2-뷰톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온;

[0184] 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-아이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온;

[0185] 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일설폰일)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온;

[0186] 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일]-N-(피리미딘-2-일메틸)피리미딘-5-카복사마이드(아바나필);

[0187] 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-다이하이드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠설폰아마이드(운데나필);

- [0188] 7-(3-브로모-4-메톡시-벤질)-1-에틸-8-(2-하이드록시-사이클로펜틸아미노)-3-(2-하이드록시-에틸)-3,7-다이하이드로-푸린-2,6-다이온(다산타필);
- [0189] 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.
- [0190] MED 또는 FSD의 치료에 사용되는 이러한 조합 생성물에 특히 바람직한 NEP 억제제는 국제 특허 출원 공개 제 WO 02/079143 호에 예시된 화합물이다.
- [0191] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 특허 및 특허 출원에 함유된 화합물은 본원의 상호 참조에 의해, 본원 발명자들은 특허청구범위(특히, 특허청구범위 제1항)에 정의된 바와 같은 치료 활성 화합물 및 특정 실시예(이들은 모두 본원에 참조로 포함됨)를 의도한다.
- [0192] 활성 제제의 조합물이 투여되는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있는 제형으로 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0193] 생물학적 분석
- [0194] 멜라노코르틴 수용체 작용제 활성: 선택성
- [0195] 멜라노코르틴 수용체 제1형 및 제3형(MC1 및 MC3)에 대한 화합물의 시험관내 작용제 효력(EC<sub>50</sub>) 측정.
- [0196] 작용제에 의해 멜라노코르틴(MC) 수용체가 활성화되면 2차 메신저 신호전달 분자인 아데노신 3',5'-환식 모노포스페이트(cAMP)를 합성하는 세포내 아데닐레이트 사이클라제 효소가 활성화된다. 재조합 MC1 및 MC3 세포주를 시험 화합물로 처리한 후에 cAMP 수준의 변화를 측정하고, MC1 및 MC3 효력 추정치(EC<sub>50</sub>)를 다음과 같이 계산하였다:
- [0197] 인간 배아 신장(HEK) 또는 중국 햄스터 난소 세포주를 표준 분자 생물학 방법을 이용하여 각각 인간 MC1 또는 MC3 수용체를 암호화하는 전장 cDNA로 안정하게 형질감염시켰다. 시험 화합물을 4mM의 다이메틸 설펜사이드(DMSO)에 용해시켰다. 시험 화합물의 일련의 11 포인트 하프 로그 유닛(half log unit) 증분 희석액(통상적으로, 50 μM에서 출발함)을 포스페이트 완충 염수(PBS), 2.5% DMSO 및 0.05% 플루로닉 F-127 계면활성제로 구성된 완충액에서 제조하였다. 80 내지 90%의 컨플루언스(confluence)로 신선하게 배양된 세포를 수확하고, 돌베코 변형된 이글스 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(DMEM)에 재현탁시켰다. 세포(MC3의 경우 10,000개, MC1의 경우 20,000개)를 384 웰 분석 플레이트에서 일련의 시험 화합물 희석액에 첨가하고, 37°C에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 각각의 웰에서 상대적 cAMP 농도를 GE 헬스케어(GE Healthcare)/아머샴 바이오 사이언시즈(Amersham Biosciences)(UK)로부터 디스커벌스(Discoverx) cAMP II 키트로서 구입한 키트 형태로 β-갈락토시다제 효소 단편 상보성 방법을 이용하여 측정하였다. MC1의 경우, 750 μM 농도의 3-아이소뷰틸-1-메틸크산틴(IBMX)을 DMEM에 포함시키고, 분석을 위해 세포를 재현탁시켰다. 각각의 분석 웰로부터 수득한 형광 판독 결과를 최대 효과를 나타내는 것으로 입증된 알파 멜라닌 세포 자극 호르몬의 농도에 상응하는 최대 대조군 웰에 대한 효과의 백분율로 전환시켰다. SIGHTS로 불러오는 주문 제작 소프트웨어 적용을 이용하여 S자형 곡선을 log<sub>10</sub> 억제제 농도 대 효과 백분율의 플롯에 피팅하고, EC<sub>50</sub> 추정치를 S자형 투여량 반응 곡선의 하부와 상부 점근선 사이에 절반 효과 방식을 제공하는 시험 화합물의 농도로서 소프트웨어에 의해 결정하였다. 각각의 실험은 알파 멜라닌 세포 자극 호르몬에 대한 EC<sub>50</sub> 결정을 포함하며, 이는 분석 일관성을 검토하고 다른 실험에서 수득한 EC<sub>50</sub> 추정치 사이의 공정한 비교를 허용하는 표준으로 사용된다.
- [0198] MC5 및 MC4 EC<sub>50</sub> 활성을 각각 미국 특허 공개 제 US2005/0176772 호 (제28 내지 30면)의 분석 프로토콜 D 및 E에 기재된 바와 같이 결정하였다.
- [0199] MC4 수용체에서의 Nle4, D-Phe7-α-MSH 억제
- [0200] Nle4, D-Phe7-α-MSH는 MC4 수용체(MC4R)에 작용제인 멜라닌 세포-자극 호르몬(MSH)의 안정한 유사체이다. 화합물은 [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7-α-MSH에 대한 경쟁 결합 분석을 이용하여 MC4R을 발현하는 세포로부터의 막에 대한 Nle4, D-Phe7-α-MSH 결합을 억제하는 능력에 대해 평가될 수 있다.
- [0201] MC4R을 발현하는 세포를 균질화시키고, 막 단편을 차등 원심분리에 의해 분리하였다. CHO-CRE MC4R 세포 막을 2시간 동안 PVT-PEI-WGA SPA 비드 A형에 커플링시키고, 1000 RPM에서 5분 동안 회전시키고, 300ug(비드)/ml의 농도로 현탁시켰다(웰 당 0.15ug 막, 15ug 비드). 비드/막 혼합물을 웰 당 총부피 50 μl의 완충액(25mM HEPES,

1mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5mM CaCl<sub>2</sub>, 1% 플루로닉 F68, 1 완전 EDTA 프로테아제 억제제 정제/50ml, pH7) 중에서 0.06nM [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7-α-MSH 및 11 하프-로그 농도의 경쟁자 리간드와 인큐베이션하였다(2회). 100nM SHU9119를 포함시켜 비-특이적 결합을 측정하였다. 비드/막을 첨가하여 반응을 개시시키고, 플레이트를 실온에서 12시간 동안 인큐베이션하고(처음 1시간 동안은 플레이트 교반기에서 인큐베이션함), 이후에 발락(Wallac) 플레이트 카운터를 이용하여 존재하는 방사능량을 측정하였다. Ki 값을 적절한 소프트웨어를 이용하는 데이터 분석에 의해 결정하였다.

[0202] MC3 수용체에서의 Nle4, D-Phe7-α-MSH 억제

[0203] Nle4, D-Phe7-α-MSH는 MC3 수용체(MC3R)에서의 작용제인 멜라닌 세포-자극 호르몬(MSH)의 안정한 유사체이다. 화합물은 [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7-α-MSH에 대한 경쟁 결합 분석을 이용하여 MC3R을 발현하는 세포로부터의 막에 대한 Nle4, D-Phe7-α-MSH 결합을 억제하는 능력에 대해 평가될 수 있다.

[0204] MC3R을 발현하는 세포를 균질화시키고, 막 단편을 차등 원심분리에 의해 분리하였다. CHO-CRE MC3R 세포 막을 2시간 동안 PVT-PEI-WGA SPA 비드 A형에 커플링시키고, 1000 RPM에서 5분 동안 회전시키고, 800ug(비드)/ml의 최종 분석 농도로 현탁시켰다(웰 당 1.2ug 막, 40ug 비드). 비드/막 혼합물을 웰 당 총부피 50μl의 완충액(25mM HEPES, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5mM CaCl<sub>2</sub>, 1% 플루로닉 F68, 1 완전 EDTA 프로테아제 억제제 정제/50ml, pH7) 중에서 0.06nM [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7-α-MSH 및 11 하프-로그 농도의 경쟁자 리간드와 인큐베이션하였다(2회). 100nM SHU9119를 포함시켜 비-특이적 결합을 측정하였다. 비드/막을 첨가하여 반응을 개시시키고, 플레이트를 실온에서 12시간 동안 인큐베이션하고(처음 1시간 동안은 플레이트 교반기에서 인큐베이션함), 이후에 발락 플레이트 카운터를 이용하여 존재하는 방사능량을 측정하였다. Ki 값을 적절한 소프트웨어를 이용하는 데이터 분석에 의해 결정하였다.

[0205] 고 밀도 약물-약물 상호작용(DDI) 3μM 콕테일 스크린

[0206] 약물 상호작용은 한 물질이 다른 약물의 활성에 영향을 미치는 상황, 즉 효과를 증가 또는 감소시키거나 또는 이들이 함께 혼자만으로는 생성하지 못하는 새로운 효과를 나타내는 상황이다. 약물 상호작용은 다양한 과정의 결과일 수 있으나, 비교적 통상적인 것은 하나의 약물이 이를 대사하는 사이토크롬 P450을 억제함으로써 다른 약물의 약동학에 영향을 미치는 것이다. 이러한 현상의 중요성 때문에, 새로운 화학적 화합물(NCE)에 대한 DDI 잠재성 평가는 약물 발견 과정에서 초기에 중요한 것으로 여겨진다.

[0207] 인간 간 마이크로솜(HLM)에서의 DDI 콕테일 스크린은 완전 자동화 방식으로 작동하며, 상기 스크린의 목적은 4가지 주요 사이토크롬 P450 효소 1A2, 2D6, 2C9 및 3A4에 대한 새로운 화학적 화합물(NCE; 3μM에서 시험)의 DDI 잠재성에 대한 단일-포인트 평가를 제공하는 것이다.

[0208] P450 DDI에 대한 기질 콕테일 접근법은 아이소형-특이적 임상 약물 프로브와 함께 인간 간 마이크로솜을 사용하며, 단일 인큐베이션하여 P450 1A2, 2C9, 2D6 및 3A4 활성의 억제를 동시에 측정하는 것을 허용한다. 이는 고 처리량으로 수행되며 LC-MS/MS에 의해 대사물을 동시에 검출한다. 이 방법은 표준 화합물을 사용하여 철저하게 시험 및 평가되었다. 사용되는 프로브 기질은 아래 표에 기재하였다:

|                  |                |
|------------------|----------------|
| 마이크로솜 공급원        | 합한 인간 간 마이크로솜  |
| 마이크로솜 농도         | 0.1 mg/mL      |
| P450 농도          | 0.03 $\mu$ M   |
| 재생 시스템           | NADPH (1.3 mM) |
| 분석 시간            | 8 분            |
| 프로브 기질 (프로빙된 효소) | 농도             |
| 타크린 (1A2)        | 2 $\mu$ M      |
| 디클로페낙 (2C9)      | 5 $\mu$ M      |
| 텍스트로메토르판 (2D6)   | 5 $\mu$ M      |
| 미다졸람 (3A4)       | 2 $\mu$ M      |
| 억제제              | 농도             |
| NCE (시험 화합물)     | 3 $\mu$ M      |
| 미코나졸 (보편적인 대조군)  | 3 $\mu$ M      |

[0209]

[0210] 각 기질의 대사물의 출현을 3  $\mu$ M 농도의 NCE(시험 화합물/억제제)의 존재 또는 부재하에 시간에 따라 측정하였다. 화합물을 이들의 억제 잠재성에 대해 백분을 값으로 평가하고, 다음과 같은 반응식을 이용하여 해석하였다. 이어서, 이들 데이터를 다른 측정값과 함께 사용하여 NCE의 적합성을 평가하고, 화합물의 설계 및 개량을 보조하였다.

| 억제 %   | IC50         |
|--------|--------------|
| > 75%  | < 1 $\mu$ M  |
| 25-75% | 1-10 $\mu$ M |
| < 25%  | > 10 $\mu$ M |

[0211]

[0212] 시험관내 대사를 결정(인간 간 마이크로솜(HLM); 래트 간 마이크로솜(RLM) 분석)

[0213] 다수의 약물이 사이토크롬 P450 모노옥시게나제 계에 의해 대사된다. 이 효소는 간에서 높은 농도로 발견되고, 간세포의 소포체에 결합한다. 효소계는 간 마이크로솜 분획의 제조에 의해 반-정제된 상태로 수득될 수 있다. 이러한 계에서 화합물의 시험관내 반감기를 결정하는 것은 대사 안정성의 유용한 지표를 제공한다.

[0214] 재료 및 시약

[0215] 모든 시약은 ANALAR 등급이다.

[0216] 1. 200mM 포스페이트 완충액(시그마; Sigma) - 1M 포스페이트 완충액 100ml (pH 7.4)를 MilliQ 물 400ml로 용해시킨다. 필요한 경우, pH는 진한 오르토인산을 사용하여 pH 7.4로 조정되어야 하고, 매달 제조되어야 하며, 냉장 보관(2 내지 8℃)되어야 한다.

[0217] 2. 0.1M  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (BDH) - 2.032g을 MilliQ 물 100ml에 용해시키고, 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0218] 3. 0.02M NADP(시그마) - 15.3mg을 MilliQ 물 1000 $\mu$ l에 용해시킨 후에, 추가로 사용하기 위해 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0219] 4. 0.1M D-L 아이소시트르산(시그마) - 129mg을 MilliQ 물 5ml에 용해시킨 후에, 추가로 사용하기 위해 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0220] 5. 아이소시트르산 데하이드로게나제 제IV형(시그마) - 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0221] 6. 혼화성 유기 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 물 중 기질 원액(대략 1mg/ml), 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0222] 7. 50mM p-나이트로아니솔(PNA)(알드리치; Aldrich) - 7.65mg을 메탄올 1ml에 용해시키고, 사용 준비될 때까지 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0223] 8. 50  $\mu$ M p-나이트로페놀(PNP)(시그마) - 0.69mg을 물 100ml에 용해시키고, 냉장 보관(2 내지 8℃)한다.

[0224] 9. 20% 트라이클로로아세트산(TCA)(BDH) - 20g을 MilliQ 물 100ml에 용해시키고, 황색 유리제품에서 제조하고,

실온에서 보관한다.

[0225] 10. 10M 수산화나트륨(BDH) - 40g을 MilliQ 물 100ml에 용해시키고(이 반응은 발열성이므로 이 용액을 제조할 때에는 주의해야 함), "안전과파(safebreak)" 유리제품에서 제조하고, 실온에서 보관한다.

[0226] 11. -80℃에 보관된 간 또는 수퍼믹스 마이크로솜은 사용 직전에 해동되어야 하고, 얼음 상에서 유지시키고, 분산시킨다.

[0227] 12. MilliQ 물.

[0228] 13. 자동 온도 제어되는 진탕 욕 세트 - 인큐베이션에서 대략 37℃의 온도 제공.

[0229] 14. 인큐베이션 종결에 사용되는 시약(통상적으로, 유기 용매, 산 또는 염기).

[0230] 간 및 수퍼믹스 마이크로솜을 사용한 시험관내 속도 결정 방법

[0231] 아래 개략된 방법에서 총 인큐베이션 부피는 1.5ml이다.

[0232] 1. 시험 튜브에서 다음과 같은 혼합물을 준비한다:

| 시약                   | 원액 농도 | 인큐베이션시 농도 | 첨가된 부피<br>(1.5ml 인큐베이션<br>의 경우) |
|----------------------|-------|-----------|---------------------------------|
| 포스페이트 완충액<br>pH 7.4  | 200mM | 50mM      | 375 $\mu$ l                     |
| MgCl <sub>2</sub>    | 0.1M  | 5mM       | 75 $\mu$ l                      |
| 아이소시트르산              | 0.1M  | 5mM       | 75 $\mu$ l                      |
| 아이소시트르산 데<br>하이드로게나제 | 병     | 1유닛/ml*   | 하기 참조*                          |

\*상기 부피는 아이소시트르산 데하이드로게나제의 새로운 배치 각각에 대해 계산된다.  
예를 들면, 단백질 농도 = 18mg/ml, 효소 활성 = 3.3 유닛/mg, 이에 따라, 특이적 활성 = 3.3×18 유닛/ml = 59 유닛/ml  
1.5ml 인큐베이션시 1.5 유닛의 효소 활성이 필요하다 = 1.5/59×1000 = 25.4 $\mu$ l.

[0233] 2. 마이크로솜을 실온에서 해동시키고, 충분한 마이크로솜을 첨가하여 인큐베이션 부피 ml 당 0.5nmol 사이토크롬 P450의 최종 농도를 제공하며, 예를 들면 1.5ml 인큐베이션의 경우에 첨가되는 마이크로솜의 부피는 다음과 같다:

[0235] (인큐베이션에 필요한 P450 농도 × 인큐베이션 부피)/마이크로솜 제제 중 사이토크롬 P450 농도

[0236] 3. 충분한 MilliQ 물을 첨가하여 1.425ml의 총 인큐베이션 부피를 제공한다.

[0237] 4. 인큐베이션 믹스 237.5 $\mu$ l를 분리하여 시험 튜브에 넣어 PNA 양성 대조군으로 사용한다. PNA 용액 2.5 $\mu$ l를 첨가하고, 회전 혼합시키고, 튜브를 자동 온도 제어 진탕 욕의 선반에 놓는다.

[0238] 5. 기질이 없는 대조군으로 사용하기 위해 100 $\mu$ l를 분리하여 시험 튜브에 분배한다. 시험 튜브를 자동 온도 제어 진탕 욕의 선반에 놓는다.

[0239] 6. 기질을 인큐베이션물에 첨가한다. 기질의 초기 농도는 1 $\mu$ M이어야 한다. 나머지 1.162.5ml 인큐베이션에 필요한 기질의 부피는 다음과 같이 계산한다:

[0240] (RMM×인큐베이션 부피×인큐베이션 초기 농도)/(1000×기질 원액 농도)

[0241] N.B. 첨가되는 유기 용매의 부피는 총 인큐베이션 부피의 0.1%를 초과해서는 안 된다.

[0242] 7. 보조인자가 없는 대조군으로 사용하기 위해 인큐베이션 믹스 100 $\mu$ l를 시험 튜브에 분리하여 넣는다. 회전 혼합시키고, 자동 온도 제어 진탕 욕의 선반에 놓는다.

[0243] 8. 자동 온도 제어 진탕 욕 세트에서 인큐베이션 믹스를 함유하는 튜브, 또한 양성 대조군 및 보조인자가 없는 튜브를 대략 5분 동안 37℃에서 예비인큐베이션한다.

[0244] 9. NADP를 첨가하여 반응을 개시시키고(75 $\mu$ l를 각각의 1.162.5ml 인큐베이션 믹스에 첨가하고, 12.5 $\mu$ l를 양성 대조군 튜브에 첨가하고, 5 $\mu$ l를 기질이 없는 튜브에 첨가함), 즉시 제 1 시간 포인트를 정한다. PNA 양성 대조군, 보조인자가 없는 대조군 및 기질이 없는 튜브를 총 인큐베이션 시간 동안 인큐베이션한다.

- [0245] 10.  $100\mu\text{l}$  분취액을 0분 내지 60분에서 9개까지의 상이한 샘플링 포인트로 분리하고(보통, 0, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45 및 60분), 반응을 종결시킨다. 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있으나, 120분 후에 마이크로솜은 상태가 나빠진다. 반응은 유기 용매, 산 또는 염기를 첨가하여 종결시킬 수 있다. 인큐베이션 과정이 끝나는 시점에 보조인자가 없는 대조군 및 기질이 없는 대조군을 유사한 방식으로, 즉 동일한 시약으로 종결시킨다.
- [0246] 11. PNA 양성 대조군 절차:
- [0247] 최종 샘플을 취한 후에, 양성 대조군을 분리하고, 이 튜브에 20% TCA 1ml를 첨가한다. 또한,  $50\mu\text{M}$ 의 PNP 표준  $250\mu\text{l}$ 를 함유하는 튜브를 준비하고, 20% TCA 1ml를 첨가한다. 2개의 튜브를 모두 회전 혼합시키고, 대략 5분 동안 방치하여 단백질을 침전시킨다.
- [0248] 2개의 튜브를 모두 기기 세트에서 3500rpm으로 대략 5분 동안 원심분리한다. 상층액 1ml를 분리하여 깨끗한 시험 튜브에 넣고, 나머지는 제거한다.
- [0249] 상층액에 10M NaOH 1ml를 첨가하고, 회전 혼합시키고, 대략 5분 동안 정치시킨다. 400nm에서 증류수를 사용하여 분광광도계의 0점을 맞춘 후에, 증류수에 대한 PNP 표준의 흡광도를 측정한다. 마이크로솜 4-나이트로아니솔 0-데메틸라제 활성을 다음과 같이 계산한다:
- [0250] 결과 계산
- [0251] 
$$\frac{[\text{흡광도 샘플} \times \text{표준에서의 PNP 농도}(\text{nmol})(\text{즉, } 12.5\text{nmol})]}{[\text{흡광도 PNP 표준} \times 60 \times 0.125]} = \text{nmol/분/nmol(P450)}$$
- [0252] 인큐베이션물로부터의 활성 값은 효과적인 인큐베이션에 사용되는 배치의 평균값의 85% 이상이어야 한다. 이러한 기준에 충족되지 않으면, 인큐베이션은 이후에 반복되어야 한다.
- [0253] 11. 기질에 특이적인 분석에 의해 샘플(보조인자가 없는 대조군 및 기질이 없는 대조군 포함)을 분석하여 소멸 속도를 결정한다.
- [0254] 데이터 분석
- [0255] 상기 기재된 절차를 이용하여 수득한 데이터는 기질 시험관내 내인성 제거율( $Cl_{int}$ )에 의해 정량화될 수 있다. 기질 농도가  $K_m$  미만이라면, 대사는 시간에 따른 기질 소멸의 로그-선형 플롯을 나타내는 일차 함수이어야 한다.
- [0256] 기질의 시험관내 반감기는 시간에 대해 상대적 기질 농도(예를 들면, 약물/내부 표준 비)의 측정값의 자연 로그( $\ln$ )를 플롯팅하고, 이 데이터에 가장 적합한 선을 피팅하여 결정할 수 있다. 이 선의 기울기는 기질 소멸에 대한 1차 속도 상수( $k$ )이며, 회귀 분석에 의해 결정된다. 이 속도 상수는 다음과 같은 방정식에 따라 반감기로 전환될 수 있다:
- $$t_{1/2} = -\frac{\ln 2}{k}$$
- [0257] 시험관내 반감기( $t_{1/2}$ ) = -
- [0258] 다르게는, 속도 상수는 다음과 같은 방정식에 따라 내인성 제거율( $Cl_{int}$ )로 전환될 수 있다:
- [0259]  $Cl_{int}(\mu\text{l/분/mg}) = (k/\text{인큐베이션시 단백질 농도}(\text{mg/ml})) \times 1000$
- [0260] 투여 방법
- [0261] 약학 용도로 사용하기 위한 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비정질 생성물로서 투여될 수 있다. 이들은 예를 들면 침전, 결정화, 동결-건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 수득될 수 있다. 이러한 목적을 위해 마이크로과 또는 무선 주파수 건조를 이용할 수 있다.
- [0262] 이들은 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물과 함께 또는 하나 이상의 다른 약물과 함께(또는 이들의 임의의 조합으로) 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 제형으로서 투여될 것이다. 본원에 사용된 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물이 아닌 임의의 성분을 설명한다. 부형제의 선택은 특정 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 특성과 같은 요인에 따라 크게 달라질 것이다.

- [0263] 본 발명의 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 이들의 제조 방법은 당업자에게 이미 명백할 것이다. 이러한 조성물 및 이들의 제조 방법은 예를 들면 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0264] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0265] 효과 투여량의 본 발명의 화합물을 포유동물, 특히 인간에게 제공하기에 적합한 임의의 투여 경로가 이용될 수 있다. 예를 들면, 경구(협측 및 설하 투여 포함), 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐, 비강 투여 경로 등이 이용될 수 있다. 투여 형태는 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 경구 또는 비강내 투여된다.
- [0266] 사용되는 활성 성분의 유효 투여량은 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료되는 포유동물의 특성, 예를 들면, 체중, 치료되는 증상 및 치료되는 증상의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 이러한 투여량은 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.
- [0267] 성 기능장애 치료의 경우, 본 발명의 화합물은 체중 1kg 당 약 0.001mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 0.001mg 내지 약 500mg, 보다 바람직하게는 약 0.001mg 내지 약 100mg, 보다 더 바람직하게는 약 0.001mg 내지 약 50mg, 특히 약 0.002mg 내지 약 25mg 범위의 투여량으로, 바람직하게는 단일 경구 투여 또는 비강 분무로 투여된다. 예를 들면, 경구 투여는 약 0.1mg 내지 약 1000mg의 총 일일 투여량을 필요로 할 수 있으나, 정맥내 투여는 약 0.001mg 내지 약 100mg 만을 필요로 할 수 있다. 총 일일 투여량은 단일 또는 분할 투여로 투여될 수 있으며, 전문의의 결정에 따라 본원에 주어진 통상적인 범위를 벗어난 투여량을 투여할 수 있다.
- [0268] 비만을 당뇨병 및/또는 고혈당증과 함께 또는 단독으로 치료하는 경우, 일반적으로 만족할 만한 결과는 본 발명의 화합물이 동물의 체중 1kg 당 약 0.0001mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 0.001mg 내지 약 500mg, 보다 바람직하게는 약 0.005mg 내지 약 100mg, 특히 약 0.005mg 내지 약 50mg의 일일 투여량으로, 바람직하게는 단일 투여 또는 분할 투여(하루에 2 내지 6회) 또는 서방출 형태로 투여되는 경우에 달성된다. 70kg의 성인 인간의 경우, 총 일일 투여량은 일반적으로 약 0.7mg 내지 약 3500mg일 것이다. 이 투여 처방은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.
- [0269] 진성 당뇨병 및/또는 고혈당증 뿐만 아니라, 화학식 I의 화합물이 유용한 다른 질환 또는 장애를 치료하는 경우, 일반적으로 만족할 만한 결과는 본 발명의 화합물이 동물의 체중 1kg 당 약 0.001mg 내지 약 100mg의 일일 투여량으로, 바람직하게는 단일 투여 또는 분할 투여(하루에 2 내지 6회) 또는 서방출 형태로 투여되는 경우에 달성된다. 70kg의 성인 인간의 경우, 총 일일 투여량은 일반적으로 약 0.07mg 내지 약 350mg일 것이다. 이 투여 처방은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.
- [0270] 이러한 투여량은 약 65kg 내지 70kg의 체중을 갖는 평균 인간 대상에 기초한다. 전문의는 유아, 노년층 및 비만인 사람과 같이 상기 범위를 벗어나는 체중을 갖는 대상에 사용되는 투여량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- [0271] 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 삼키는 것을 포함할 수 있으며, 이에 따라 화합물이 입으로부터 혈류로 직접 진입되도록 화합물은 위장관에 진입하고/거나, 또는 협측, 설 또는 설하 투여된다.
- [0272] 경구 투여에 적합한 제형은 고체, 반-고체 및 액체 시스템, 예컨대 정제; 연질 또는 경질 캡슐(다중 또는 나노-입자, 액체 또는 분말 함유); 로젠지(액체-충전된 것 포함); 츄; 겔; 고속 분산 투여 형태; 필름; 소란; 스프레이; 및 협측/점막 부착 패치를 포함한다.
- [0273] 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐(예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스로 제조됨)에서 충전재로 사용될 수 있으며, 통상적으로는 담체, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로오스, 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유효제, 및/또는 현탁화제를 포함한다. 액체 제형은 또한 예를 들면 사제로부터의 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.
- [0274] 본 발명의 화합물은 또한 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001)]에 기재된 바와 같은 고속-용해, 고속-붕해 투여 형태로 사용될 수 있다.
- [0275] 정제 투여 형태의 경우, 투여량에 따라, 약물은 투여 형태의 1중량% 내지 80중량%, 보다 통상적으로는 투여 형태의 5중량% 내지 60중량%로 구성될 수 있다. 약물 이외에도, 정제는 일반적으로는 붕해제를 함유한다. 붕해

제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 저급 알킬-치환된 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 전분, 전호화된 전분 및 나트륨 알기네이트를 포함한다. 일반적으로, 봉해제는 투여 형태의 1중량% 내지 25중량%, 바람직하게는 5중량% 내지 20중량%로 포함될 것이다.

[0276] 결합제는 일반적으로 정제 제형에 점착 특성을 부여하기 위해 사용된다. 적합한 결합제는 미정질 셀룰로오스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 고무, 폴리비닐피롤리돈, 전호화된 전분, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함한다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스(일수화물, 분무-건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미정질 셀룰로오스, 전분 및 이염기성 칼슘 포스페이트 이수화물을 함유할 수 있다.

[0277] 정제는 또한 선택적으로 표면 활성 제제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활택제, 예컨대 이산화규소 및 활석을 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 표면 활성 제제는 정제의 0.2중량% 내지 5중량%로 포함될 수 있고, 활택제는 정제의 0.2중량% 내지 1중량%로 포함될 수 있다.

[0278] 정제는 또한 일반적으로 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 설페이트와의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25중량% 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5중량% 내지 3중량%로 포함된다.

[0279] 다른 가능한 성분은 항산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-차단 제제를 포함한다.

[0280] 예시 정제는 약 80%까지의 약물, 약 10중량% 내지 약 90중량%의 결합제, 약 0중량% 내지 약 85중량%의 희석제, 약 2중량% 내지 약 10중량%의 봉해제, 및 약 0.25중량% 내지 약 10중량%의 윤활제를 함유한다.

[0281] 정제 블렌드는 직접 또는 롤러에 의해 압착되어 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부는 다르게는 타정 전에 습윤-, 건조- 또는 용융 과립화되거나, 용융 응결되거나 또는 압출성형될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있으며, 코팅되거나 비코팅될 수 있고, 심지어는 캡슐화될 수 있다.

[0282] 정제 제형은 문헌[*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)]에 논의되어 있다.

[0283] 인간 또는 수의학적 용도로 소비가능한 경구 필름은 통상적으로 유연한 수용성 또는 수-팽윤성 박막 투여 형태이며, 이는 고속 용해되거나 또는 점막 부착될 수 있고, 통상적으로는 화학식 I의 화합물, 필름-형성 중합체, 결합제, 용매, 습윤제, 가소제, 안정화제 또는 유화제, 점성-변형제 및 용매를 포함한다. 제형의 몇몇 성분은 한 가지가 넘는 기능을 수행할 수 있다.

[0284] 화학식 I의 화합물은 수용성 또는 수-불용성일 수 있다. 수용성 화합물은 통상적으로 용질의 1중량% 내지 80중량%, 보다 통상적으로는 20중량% 내지 50중량%로 포함된다. 보다 덜 가용성인 화합물은 조성물의 보다 큰 비율, 통상적으로는 용질의 88중량%까지 포함될 수 있다. 다르게는, 화학식 I의 화합물은 다중입자 비드의 형태일 수 있다.

[0285] 필름-형성 중합체는 천연 폴리사카라이드, 단백질 또는 합성 하이드로콜로이드로부터 선택될 수 있으며, 통상적으로는 0.01 내지 99중량%, 보다 통상적으로는 30 내지 80중량% 범위로 존재한다.

[0286] 다른 가능한 성분은 항산화제, 착색제, 향미제 및 향미 향상제, 보존제, 타액 자극제, 냉각제, 공용매(오일 포함), 유연제, 벌크화제, 발포방지제, 계면활성제 및 맛-차단 제제를 포함한다.

[0287] 본 발명에 따른 필름은 통상적으로 필러블 베킹(peelable backing) 지지체 또는 종이에 코팅된 수성 박막의 증발 건조에 의해 제조된다. 이는 건조 오븐 또는 터널, 통상적으로는 조합된 코터 건조기에서 수행될 수 있거나 또는 동결-건조에 의해 또는 진공하에 수행될 수 있다.

[0288] 경구 투여용 고체 제형은 즉석-제형화 및/또는 변형-방출 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 서방출, 펄스 방출, 제어 방출, 표적화 방출 또는 프로그래밍 방출을 포함한다.

[0289] 본 발명의 목적에 적합한 변형된 방출 제형은 미국 특허 제 6,106,864 호에 기재되어 있다. 다른 적합한 방출 기술, 예컨대 고에너지 분산 및 삼투압 및 코팅된 입자에 대한 상세한 내용은 문헌[*Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 by Verma *et al* (2001)]에서 찾아볼 수 있다. 제어 방출을 달성하기 위한 추잉검의 사용은 국제 특허 출원 공개 제 WO 00/35298 호에 기재되어 있다.

- [0290] 본 발명의 화합물은 또한 혈류, 근육 또는 내부 기관에 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 경막내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내 및 피하 수단을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(미세바늘 포함) 주사기, 바늘-무함유 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0291] 비경구 제형은 통상적으로 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는, 3 내지 9의 pH)와 같은 부형제를 함유할 수 있는 수용액이나, 일부 적용의 경우에는 멸균 발열물질-무함유 물과 같은 적합한 비히클과 함께 사용되는 멸균 비-수성 용액 또는 건조된 형태로 보다 적합하게 제형화될 수 있다.
- [0292] 예를 들어 동결건조에 의해 멸균 조건하에 비경구 제형을 제조하는 것은 당업자에게 공지된 표준 약학 기술을 이용하여 용이하게 수행될 수 있다.
- [0293] 비경구 용액의 제조에 사용되는 화학식 I의 화합물의 용해도는 적절한 제형화 기술, 예컨대 용해도-향상제의 혼입을 사용하여 증가시킬 수 있다.
- [0294] 비경구 투여용 제형은 즉석-제형화 및/또는 변형-방출 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 서방출, 펄싱 방출, 제어 방출, 표적화 방출 또는 프로그래밍 방출을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 방출을 변형시키는 이식된 데포로 투여하기 위한 현탁액 또는 고체, 반-고체 또는 텍스트로픽(thixotropic) 액체로서 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 약물-코팅된 스텐트 및 반-고체, 및 약물-로딩된 폴리(*dl*-락트-코글리콜)산(PGLA) 미소구체를 포함하는 현탁액을 포함한다.
- [0295] 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소, 피부(내) 또는 경피 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위한 국소 제형은 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포성 분말, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 봉대 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜도 사용될 수 있다. 통상적인 담체는 알콜, 물, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 향상제가 혼입될 수 있으며, 예를 들면 문헌[J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)]을 참조한다.
- [0296] 국소 투여에 사용되는 다른 수단은 전기영동, 이온삼투, 음파영동, 초음파영동 방법 및 미세바늘 또는 바늘-무함유(예를 들면, 파워젝트(Powderject, 상표명, 바이오젝트(Bioject, 상표명) 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.
- [0297] 국소 투여용 제형은 즉석-제형화 및/또는 변형-방출 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 서방출, 펄싱 방출, 제어 방출, 표적화 방출 또는 프로그래밍 방출을 포함한다.
- [0298] 본 발명의 화합물은 또한 통상적으로 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말 형태(단독 형태, 또는 예를 들면 락토스와 건조 블렌드 중 혼합물로서 또는 포스포타디콜린과 같은 인지질과 혼합된 혼합 성분 입자 형태로서), 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기(바람직하게는 미세한 미스트를 생성하는 전기유체역학을 이용하는 분무기) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이(적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에테인 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로페인을 사용하거나 사용하지 않음), 또는 비강 점적제로서 비강내 또는 흡입 경로로 투여될 수 있다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생물학적 부착제, 예를 들면 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- [0299] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네블라이저는, 예를 들면 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 성분의 분산, 용해 또는 확장 방출에 적합한 다른 제제, 용매로서의 추진제(들), 및 임의의 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트라이올리에이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는, 본 발명의 화합물(들)의 용액 또는 현탁액을 함유한다.
- [0300] 건조 분말 또는 현탁액 제형에 사용하기 전에, 약물 생성물은 흡입 전달에 적합한 크기(통상적으로, 5 $\mu$ m 미만)로 미세화된다. 이는 임의의 적절한 분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 밀링, 유체 베드 제트 밀링, 나노입자를 형성하는 초임계 유체 처리 공정, 고압 균질화 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.
- [0301] 흡입기 또는 취입기에 사용되는 캡슐(예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스로 제조함), 블리스터 및 카트리지는 본 발명의 화합물, 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분, 및 성능 변형제, 예컨대 L-류신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수물이거나 또는 일수화물 형태일 수 있으며, 바람직하게는 일수화물 형태이다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.
- [0302] 미세한 미스트를 생성하는 전기유체역학을 사용하는 분무기에 사용하기에 적합한 용액 제형은 발동작용 당 본

발명의 화합물을 1 $\mu$ g 내지 20mg 함유할 수 있고, 발동작용 부피는 1 $\mu$ l 내지 100 $\mu$ l 범위일 수 있다. 통상적인 제형은 화학식 I의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신 사용할 수 있는 다른 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0303] 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 나트륨은 흡입/비강내 투여를 위한 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다.

[0304] 흡입/비강내 투여용 제형은 즉석-제형화 및/또는 변형-방출 제형화(예를 들면, PGLA 사용)될 수 있다. 변형-방출 제형은 지연 방출, 서방출, 펄싱 방출, 제어 방출, 표적화 방출 또는 프로그래밍 방출을 포함한다.

[0305] 건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 통상적으로 계량된 투여량 또는 0.001mg 내지 10mg의 화학식 I의 화합물을 함유하는 "퍼프"를 투여하도록 배열된다. 전체 일일 투여량은 통상적으로 0.001mg 내지 40mg의 범위일 것이며, 이는 단일 투여되거나, 또는 보다 일반적으로는 하루에 걸쳐 분할 투여될 수 있다.

[0306] 본 발명의 화합물은 예를 들면 좌약, 폐서리 또는 관장약의 형태로 직장 또는 질 경로에 의해 투여될 수 있다. 코코아 버터가 통상적인 좌약 베이스이지만, 여러 가지 다른 물질이 적절하게 사용될 수 있다.

[0307] 직장/질 투여용 제형은 즉석-제형화 및/또는 변형-방출 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 서방출, 펄싱 방출, 제어 방출, 표적화 방출 또는 프로그래밍 방출을 포함한다.

[0308] 본 발명의 화합물은 또한 통상적으로 등장성 pH-조정된 멸균 염수 중 미세화된 현탁액 또는 용액의 점적 형태로 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다. 눈 및 귀에 투여하기에 적합한 다른 제형은 연고, 겔, 생물분해성(예를 들면, 흡수가 가능한 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비-생물분해성(예를 들면, 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 및 소낭 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로오스 중합체, 예를 들면 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 또는 메틸셀룰로오스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들면 젤란 고무가 염화벤즈알코늄과 같은 보존제와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온삼투법에 의해 전달될 수 있다.

[0309] 눈/귀 투여용 제형은 즉석-제형화 및/또는 변형-방출 제형화될 수 있다. 변형 방출 제형은 지연 방출, 서방출, 펄싱 방출, 제어 방출, 표적화 방출 또는 프로그래밍 방출을 포함한다.

[0310] 본 발명의 화합물은 상기 언급된 임의의 투여 방식에 사용하기 위해 용해도, 용해 속도, 맛-차단, 생물학적 이용가능성 및/또는 안정성을 개선하기 위한 가용성 거대분자 화합물, 예컨대 사이클로덱스트린 및 이들의 적합한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합될 수 있다.

[0311] 예를 들면, 약물-사이클로덱스트린 착체가 일반적으로 대부분의 투여 형태 및 투여 경로에 유용한 것으로 밝혀졌다. 봉입 및 비-봉입 착체 둘 모두가 사용될 수 있다. 약물과 직접 착체를 형성하는 다른 방법으로, 사이클로덱스트린을 보조 첨가제, 즉 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용할 수 있다. 이러한 목적을 위해 가장 통상적으로 사용되는 것은 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린이며, 예를 들면 국제 특허 출원 공개 제 WO 91/11172 호, 제 WO 94/02518 호 및 제 WO 98/55148 호에서 찾아볼 수 있다.

[0312] 예를 들면 특정 질환 또는 증상을 치료하기 위한 목적으로 활성 화합물들의 조합을 투여하는 것이 바람직할 수 있다면, 조성물의 공동-투여에 적합한 키트 형태로 편리하게 조합될 수 있는 둘 이상의 약학 조성물(이들 중 하나 이상이 본 발명에 따른 화합물을 함유함)이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0313] 따라서, 본 발명의 키트는 둘 이상의 별도의 약학 조성물(이들 중 하나 이상이 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 함유한다), 및 별도로 남아있는 상기 조성물을 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 사용되는 통상적인 블리스터 팩이다.

[0314] 본 발명의 키트는 특히 상이한 투여 형태, 예를 들면 경구 및 비경구 투여 형태의 투여, 상이한 투여 간격으로의 별도의 조성물의 투여, 또는 서로에 대해 별도의 조성물을 적정하는데 적합하다. 순응성을 보조하기 위해, 키트는 통상적으로 투여 지침을 포함하고, 소위 메모리 보조 장치가 제공될 수 있다.

[0315] 본 발명은 이하 비제한적 실시예에 의해 설명되며, 여기서 다음과 같은 약어 및 정의가 사용되었다:

[0316] AP3: 자정 작용

[0317] APCI: 대기압 화학적 이온화

[0318] 아르보셀(Arbocel, 등록상표명): 여과제

[0319] br: 넓은 피크

[0320] 셀라이트(Celite, 등록상표명): 여과제

[0321] δ: 화학적 이동

[0322] d: 이중선

[0323] dd: 이중 이중선

[0324] DCM: 다이클로로메테인

[0325] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

[0326] DMF: 다이메틸포름아마이드

[0327] EDCI: 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸-카보다이어마이드 하이드로클로라이드

[0328] EI: 전기분무 이온화

[0329] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0330] h: 시간

[0331] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0332] HBTU: 2-{1H-벤조트리아졸-1-일}-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트

[0333] LRMS: 저분할 질량 분광

[0334] m: 다중선

[0335] m/z: (질량:전하 비)질량 분광 피크

[0336] min: 분

[0337] NMR: 핵 자기 공명

[0338] Prep: 제조예

[0339] RT: 실온

[0340] s: 단일선

[0341] TBTU: 2-{1H-벤조트리아졸-1-일}-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

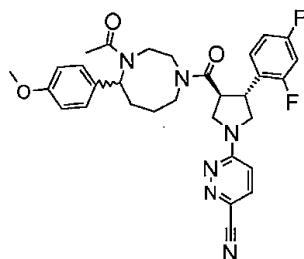
[0342] THF: 테트라하이드로퓨란

[0343] t: 삼중선

[0344] 실시예

[0345] 실시예 1 내지 57을 반응식 1에 따라 제조하였다.

[0346] 실시예 1: 6-[(3S,4R)-3-{[4-아세틸-5-(4-메톡시페닐)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일]피리다진-3-카보나이트릴



[0347]

[0348] DCM(5mL) 중 제조예 77의 화합물(45mg, 0.084mmol)의 용액에 피리딘(27.3μL, 0.338mmol) 및 아세틸클로라이드

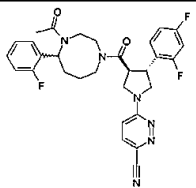
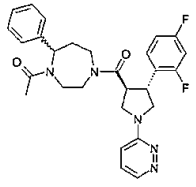
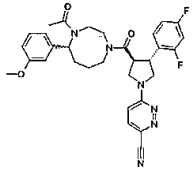
(12 $\mu$ l, 0.169mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질이 여전히 존재하여 추가로 피리딘(13.65 $\mu$ l, 0.169mmol) 및 아세틸클로라이드(6 $\mu$ l, 0.084mmol)를 첨가하고 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, EtOAc(20mL)로 희석한 후 5% 시트르산 수용액(20ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올(100:0 내지 95:5 내지 90:10)을 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 포말의 에피머의 혼합물로서 표제 화합물 43mg(89%)을 수득하였다.

[0349]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.2-2.2(4H, br, m), 2.2(3H, s), 3.0-4.5(11H, m), 5.1(m, 1H), 6.7-7.2(7H, m), 7.7(1H, m), 7.9(1H, m).

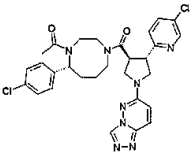
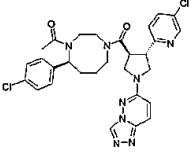
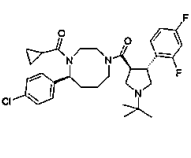
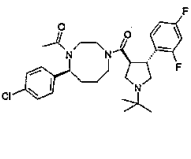
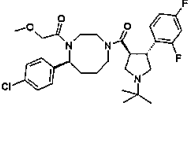
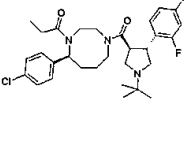
[0350] LRMS:  $m/z$  APCI $^+$  575 [ $\text{MH}^+$ ].

[0351] **실시예 2 내지 38**

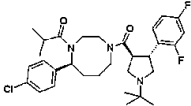
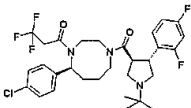
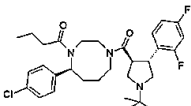
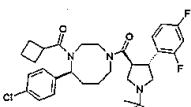
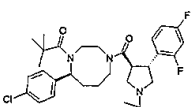
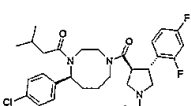
[0352] 이들 화합물은 적절한 카복실산 클로라이드 및 하기 표에 열거한 적절한 전구체로부터 출발하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하였다:

| 실시예            | 구조                                                                                  | MS MH +이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|-----------------|
| 2 <sup>A</sup> |    | 563       | -      | 76              |
| 3 <sup>A</sup> |  | 506       | 2.39   | 68              |
| 4 <sup>A</sup> |  | 575       | -      | 75              |

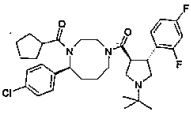
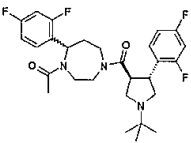
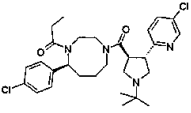
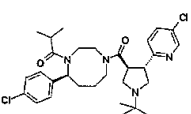
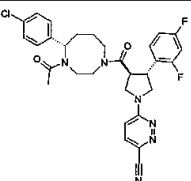
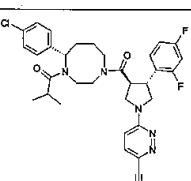
[0353]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 5 <sup>B</sup>  |    | 593 | 3.06 | 87 |
| 6 <sup>B</sup>  |    | 593 | 3.22 | 86 |
| 7 <sup>B</sup>  |    | 558 | 2.61 | 70 |
| 8 <sup>B</sup>  |    | 532 | 3.44 | 70 |
| 9 <sup>B</sup>  |  | 562 | 3.44 | 70 |
| 10 <sup>B</sup> |  | 546 | 3.59 | 70 |

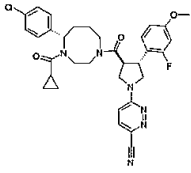
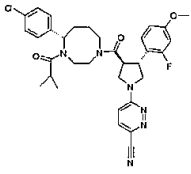
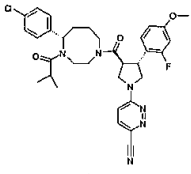
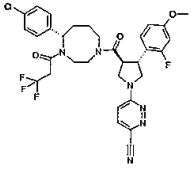
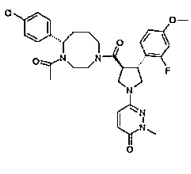
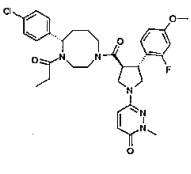
[0354]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 11 <sup>B</sup> |    | 560 | 3.73 | 70 |
| 12 <sup>B</sup> |    | 600 | 3.74 | 70 |
| 13 <sup>B</sup> |    | 560 | 3.8  | 70 |
| 14 <sup>B</sup> |    | 572 | 3.88 | 70 |
| 15 <sup>B</sup> |  | 574 | 3.89 | 70 |
| 16 <sup>B</sup> |  | 574 | 3.91 | 70 |

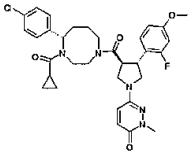
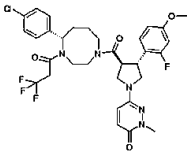
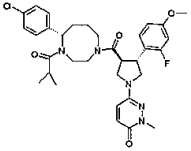
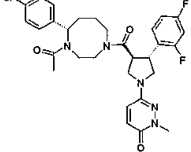
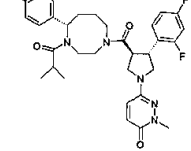
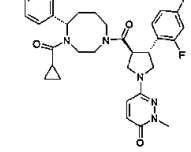
[0355]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 17 <sup>B</sup> |    | 586 | 3.96 | 70 |
| 18 <sup>A</sup> |    | 520 | 2.39 | 69 |
| 19 <sup>B</sup> |    | 545 | 2.53 | 88 |
| 20 <sup>B</sup> |    | 559 | 2.66 | 88 |
| 21 <sup>B</sup> |   | 579 | 3.31 | 81 |
| 22 <sup>B</sup> |  | 607 | 3.51 | 81 |

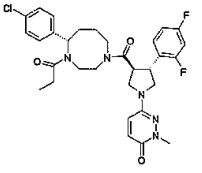
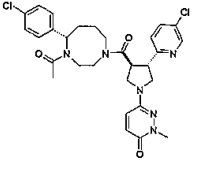
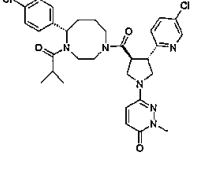
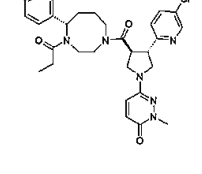
[0356]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 23 <sup>B</sup> |    | 617 | 3.36 | 72 |
| 24 <sup>B</sup> |    | 619 | 3.38 | 72 |
| 25 <sup>B</sup> |    | 619 | 3.38 | 72 |
| 26 <sup>B</sup> |    | 659 | 3.54 | 72 |
| 27 <sup>B</sup> |  | 596 | 3.12 | 80 |
| 28 <sup>B</sup> |  | 610 | 3.22 | 80 |

[0357]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 29 <sup>B</sup> |    | 622 | 3.28 | 80 |
| 30 <sup>B</sup> |    | 664 | 3.29 | 80 |
| 31 <sup>B</sup> |    | 624 | 3.35 | 80 |
| 32 <sup>B</sup> |    | 584 | 3.05 | 66 |
| 33 <sup>B</sup> |  | 612 | 3.2  | 66 |
| 34 <sup>B</sup> |  | 610 | 3.22 | 66 |

[0358]

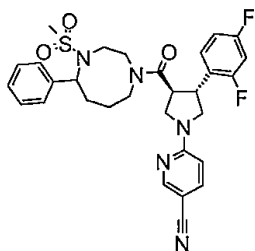
|                 |                                                                                   |     |      |    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 35 <sup>B</sup> |  | 598 | 3.22 | 66 |
| 36 <sup>B</sup> |  | 583 | 2.99 | 82 |
| 37 <sup>B</sup> |  | 611 | 3.21 | 82 |
| 38 <sup>B</sup> |  | 597 | 3.22 | 82 |

A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머

[0359]

[0360]

**실시예 39:** 6-[(3R,4S)-3-(2,4-다이플루오로페닐)-4-{[4-(메틸설포닐)-5-페닐-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐}피롤리딘-1-일]니코티노나이트릴



[0361]

[0362]

DCM(5mL) 중 제조예 73의 화합물(25mg, 0.05mmol)의 용액에 트라이에틸아민(28 $\mu$ l, 0.2mmol) 및 메테인설포닐 클로라이드(8 $\mu$ l, 0.1mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였다. 출발 물질이 여전히 존재하여 촉매 DMAP(2mg)를 첨가하고 추가로 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응을 DCM(10mL)으로 희석하고, 물(10mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올(100:0 내지 95:5)을 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 16mg(55%)을 수득하였다. 표제 화합물은 단일 에피머이었으나, 5-페닐 치환 위치에서 미지의 절대 배열을 가졌다.

[0363]

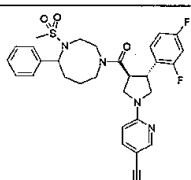
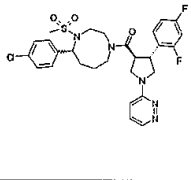
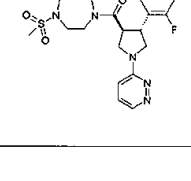
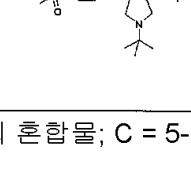
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.2-2.2(4H, br, m), 2.34(3H, s), 2.39(3H, s), 3.07(1H, m), 3.4-4.4(12H, m), 6.61(1H, t), 6.93(2H, m), 7.09(1H, d), 7.35(4H, m), 7.5(1H, m), 7.73(1H, m), 8.39(1H, d). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 580 [MH<sup>+</sup>].

[0364]

**실시예 40 내지 43**

[0365]

이들 화합물은 메테인설포닐 클로라이드 및 하기 표에 열거한 적절한 전구체를 사용하여 실시예 39의 방법에 의해 제조하였다:

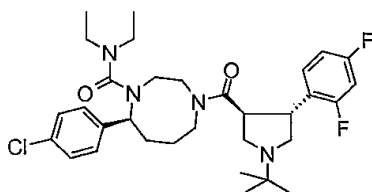
| 실시예             | 구조                                                                                 | MS MH + 이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|-----------------|
| 40 <sup>C</sup> |   | 580        | -      | 74              |
| 41 <sup>A</sup> |   | 590        | -      | 91              |
| 42 <sup>A</sup> |   | 542        | 2.54   | 68              |
| 43 <sup>A</sup> |  | 556        | 2.46   | 69              |

A = 에피머의 혼합물; C = 5-페닐 치환기 부위에서 대향 배열을 갖는 단일 에피머

[0366]

[0367]

실시예 44: 4-{[(3S,4R)-1-3급-뷰틸-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일]카보닐}-8S-(4-클로로페닐)-N,N-다이에틸-1,4-다이하조칸-1-카복사마이드



[0368]

[0369]

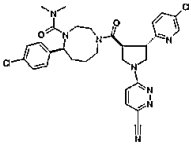
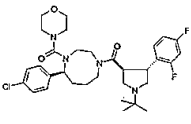
피리딘(1mL) 중 제조예 70의 화합물(40mg, 0.082mmol)의 용액에 DMAP(50mg, 0.41mmol) 및 다이에틸카바모일 클로라이드(0.103μl, 0.82mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 마이크로파 오븐 중 교반한 후 16시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 5% 시트르산 용액(10mL)을 첨가하여 반응을 희석시키고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물 5% 시트르산 용액(10mL), 탄산수소나트륨 용액(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조질 잔여물을 수득하였으며, 이를 AP3(rf 2.68)에 의해 정제하여 표제 화합물(15mg = 31% 수율)을 수득하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 589 [MH<sup>+</sup>].

[0370]

실시예 45 내지 46

[0371]

이들 화합물은 적절한 시판되는 카바모일 클로라이드 및 하기 표에 열거한 적절한 전구체를 사용하여 실시예 44의 방법에 의해 제조하였다:

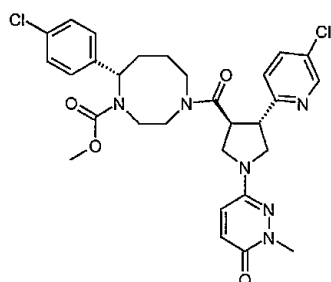
| 실시예             | 구조                                                                                | MS MH <sup>+</sup> 이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-----------------|
| 45 <sup>B</sup> |  | 607                   | 3.45   | 90              |
| 46 <sup>B</sup> |  | 603                   | 2.54   | 70              |

B = 단일 에피머

[0372]

[0373]

실시예 47: 메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-([ (3S,4S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로 피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐)-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트



[0374]

[0375]

DCM(5mL) 중 제조예 82의 화합물(40mg, 0.074mmol)의 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(51 $\mu$ l, 0.296mmol) 및 메틸 클로로포르메이트(17 $\mu$ l, 0.222mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨 용액(10mL)을 첨가하여 반응을 희석하고, DCM(2 x 3mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트:메탄올:0.88 암모니아(98:2:0.2 내지 80:20:3의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 포말로서 표제 화합물 37mg(83%)을 수득하였다.

[0376]

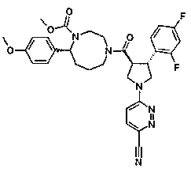
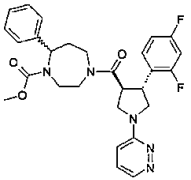
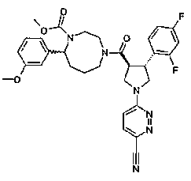
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.10-1.30(1H, m), 1.40-1.60(1H, m), 1.70-1.80(1H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.70-3.05(2H, m), 3.35-4.10(15H, m), 5.00-5.20(1H, dd), 6.80-6.90(1H, m), 6.95-7.05(2H, m), 7.10-7.40(4H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.00-8.10(1H, s). LRMS: EI<sup>+</sup> m/z 599 [MH<sup>+</sup>].

[0377]

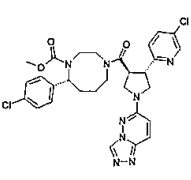
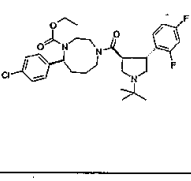
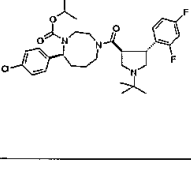
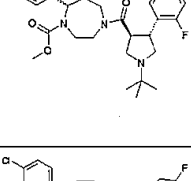
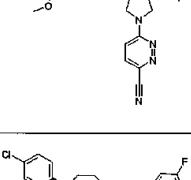
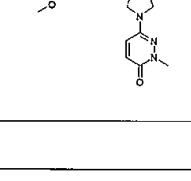
실시예 48 내지 57

[0378]

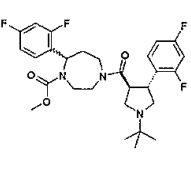
이들 화합물은 적절한 시판되는 클로로포르메이트 및 하기 표에 열거한 적절한 전구체를 사용하여 실시예 47의 방법에 의해 제조하였다:

| 실시예             | 구조                                                                                | MS MH + 이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|-----------------|
| 48 <sup>A</sup> |  | 591        | -      | 77              |
| 49 <sup>A</sup> |  | 522        | 2.54   | 68              |
| 50 <sup>A</sup> |  | 591        | -      | 75              |

[0379]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 51 <sup>B</sup> |    | 609 | 3.36 | 87 |
| 52 <sup>B</sup> |    | 562 | 2.59 | 70 |
| 53 <sup>B</sup> |    | 576 | 2.92 | 70 |
| 54 <sup>A</sup> |   | 536 | 2.46 | 69 |
| 55 <sup>B</sup> |  | 595 | 3.5  | 81 |
| 56 <sup>B</sup> |  | 600 | -    | 67 |

[0380]

|                 |                                                                                     |     |      |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|
| 57 <sup>A</sup> |  | 536 | 2.46 | 69 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----|

[0381]

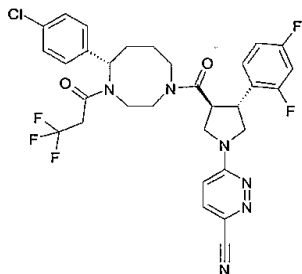
A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머

[0382]

실시예 58 내지 65를 반응식 2에 따라 제조하였다.

[0383]

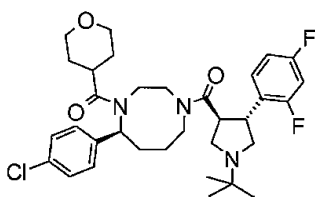
실시예 58: 6-[(3S,4R)-3-[5S-(4-클로로페닐)-4-(3,3,3-트라이플루오로프로파노일)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐]-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일]피리다진-3-카보나이트릴



[0384]

[0385] DCM(1mL) 중 제조예 81의 화합물(15mg, 0.028mmol)의 용액에 트라이에틸아민(31 $\mu$ l, 0.224mmol), 3,3,3-트라이플루오로프로피온산(9mg, 0.068mmol) 및 HATU(32mg, 0.084mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산수소나트륨 용액(2mL)을 첨가하여 반응을 희석하고, DCM(2mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였다. AP3에 의해 정제하여 표제 화합물 3mg(17%)을 수득하였다. AP3 Rf = 3.5. LRMS: EI<sup>+</sup> m/z 647 [MH<sup>+</sup>].

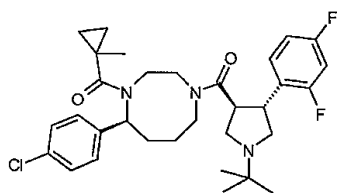
[0386] 실시예 59: 1-[(3S,4R)-1-3급-뷰틸-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일]카보닐}-5S-(4-클로로페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일카보닐)-1,4-다이아조칸



[0387]

[0388] DCM(10mL) 중 제조예 70의 화합물(30mg, 0.061mmol)의 용액에 트라이에틸아민(43 $\mu$ l, 0.43mmol), 2-클로로-1,3-다이메틸이미다졸리니움 클로라이드(21mg, 0.122mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산(40mg, 0.31mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 탄산수소나트륨 용액(2mL)을 첨가하여 반응을 희석하고, 분배된 유기 추출물을 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였다. AP3에 의해 정제하여 표제 화합물 15mg(41% 수율)을 수득하였다(rf 3.43). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 602 [MH<sup>+</sup>].

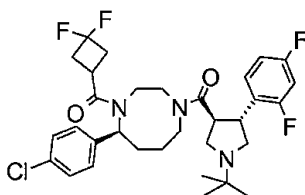
[0389] 실시예 60: 1-[(3S,4R)-1-3급-뷰틸-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일]카보닐}-5S-(4-클로로페닐)-4-(1-메틸사이클로프로필카보닐)-1,4-다이아조칸



[0390]

[0391] 적절한 카복실산 및 제조예 70의 화합물을 사용하여 실시예 59의 방법에 의해 상기 화합물을 제조하였다. AP3에 의해 정제하여 표제 화합물 16.69mg을 수득하였다(rf 3.66). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 572 [MH<sup>+</sup>].

[0392] 실시예 61: 1-[(3S,4R)-1-3급-뷰틸-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일]카보닐}-5S-4-클로로페닐)-4-[(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)카보닐]-1,4-다이아조칸



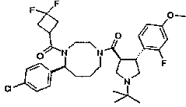
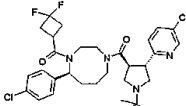
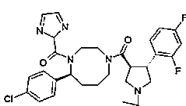
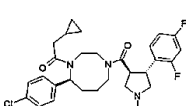
[0393]

[0394] DCM(10mL) 중 제조예 70의 화합물(30mg, 0.061mmol)의 용액에 트라이에틸아민(34 $\mu$ l, 0.25mmol), PS-무카이야마 시약(144mg, 0.122mmol) 및 3,3-다이플루오로사이클로뷰테인카복실산(8mg, 0.061mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축하였다. 탄산수소나트륨

용액(15mL)을 첨가하여 잔여물을 회석하고, EtOAc(3 x 15mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였고, 이를 AP3(rf 2.74)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.6mg(4% 수율)을 수득하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 608 [MH<sup>+</sup>].

[0395] 실시예 62 내지 65

[0396] 이들 화합물은 적절한 카복실산 및 하기 표에 열거한 전구체를 사용하여 실시예 61의 방법에 의해 제조하였다:

| 실시예             | 구조                                                                                  | MS MH <sup>+</sup> 이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-----------------|
| 62 <sup>B</sup> |    | 620                   | 3.75   | 89              |
| 63 <sup>B</sup> |    | 607                   | 2.68   | 88              |
| 64 <sup>B</sup> |   | 584                   | 2.66   | 70              |
| 65 <sup>B</sup> |  | 572                   | 2.69   | 70              |

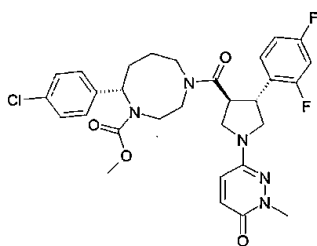
B = 단일 에피머

[0397]

[0398] 실시예 66 내지 105를 반응식 3에 따라 제조하였다.

[0399]

실시예 66: 메틸 (8S-4-클로로페닐)-4-{[(3S,4R)-4-(2,4-다이플루오로페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트



[0400]

[0401]

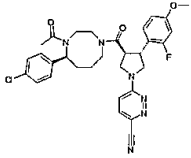
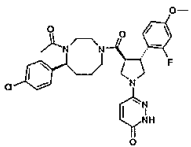
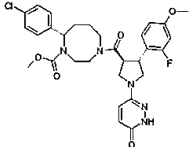
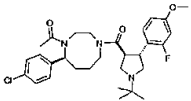
DCM(6mL) 중 제조예 60의 화합물(200mg, 0.470mmol)의 용액에 트라이에틸아민(197 $\mu$ l, 1.41mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 일수화물(83mg, 0.542mmol) 및 EDCI(113mg, 0.589mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 제조예 15a의 화합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 잔여물을 EtOAc(20mL)와 시트르산 용액(10mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 탄산수소나트륨 용액(10mL)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아(순수한 다이클로로메테인으로부터 95:5:0.5의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 포말로서 표제 화합물

234mg(83%)을 수득하였다.

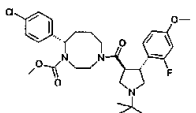
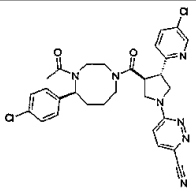
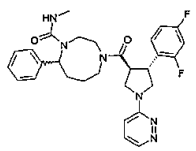
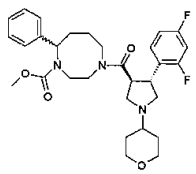
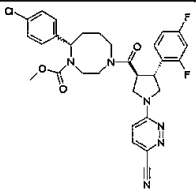
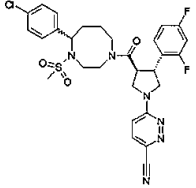
[0402]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.95-1.10(1H, m), 1.45-1.60(1H, m), 1.65-1.75(1H, m), 1.90-2.05(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.35-2.50(1H, m), 2.85-3.05(1H, m), 3.30-4.10(15H, m), 4.95-5.15(1H, dd), 7.10-7.35(4H, m), 6.95-7.05(4H, m), 7.40-7.50(1H, m). LRMS:  $\text{EI}^+$  m/z 600 [ $\text{MH}^+$ ].

[0403] 실시예 67 내지 97

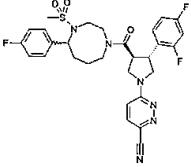
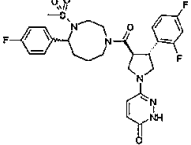
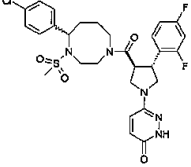
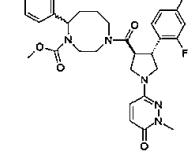
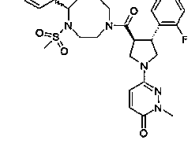
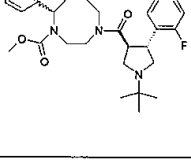
[0404] 이들 화합물은 적절한 카복실산 및 하기 표에 열거한 전구체를 사용하여 실시예 66의 방법에 의해 제조하였다:

| 실시예             | 구조                                                                                  | MS MH +이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|-----------------|
| 67 <sup>B</sup> |    | 591       | 3.37   | 58 및 22b        |
| 68 <sup>B</sup> |    | 582       | 3.04   | 55 및 22b        |
| 69 <sup>B</sup> |   | 598       | -      | 55 및 15a        |
| 70 <sup>B</sup> |  | 544       | 2.6    | 57 및 22b        |

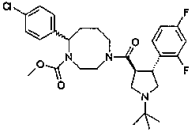
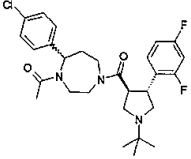
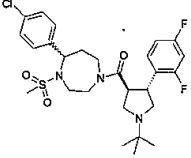
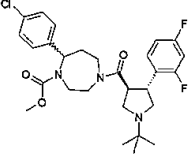
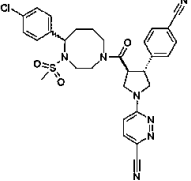
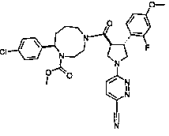
[0405]

|                 |                                                                                     |     |      |          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----------|
| 71 <sup>B</sup> |    | 560 | 3.7  | 57 및 15a |
| 72 <sup>B</sup> |    | 578 | 3.42 | 65 및 22b |
| 73 <sup>A</sup> |    | 535 | -    | 98 및 23  |
| 74 <sup>A</sup> |    | 542 | -    | 99 및 20  |
| 75 <sup>A</sup> |   | 595 | -    | 52 및 15  |
| 76 <sup>A</sup> |  | 615 | -    | 52 및 17  |

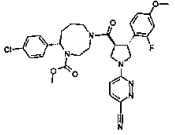
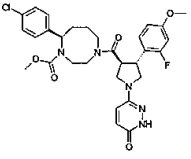
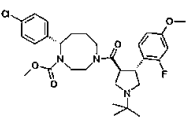
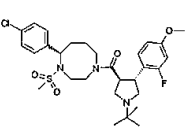
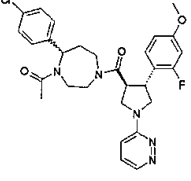
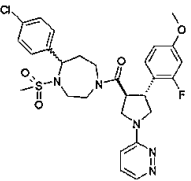
[0406]

|                 |                                                                                     |     |   |          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|----------|
| 77 <sup>A</sup> |    | 599 | - | 52 및 18  |
| 78 <sup>A</sup> |    | 590 | - | 62 및 18  |
| 79 <sup>A</sup> |    | 606 | - | 62 및 17  |
| 80 <sup>A</sup> |    | 600 | - | 60 및 15  |
| 81 <sup>A</sup> |  | 620 | - | 60 및 17  |
| 82 <sup>A</sup> |  | 514 | - | 100 및 20 |

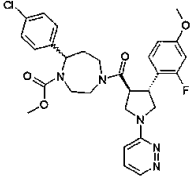
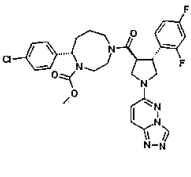
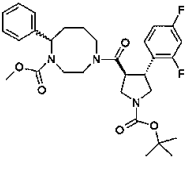
[0407]

|                 |                                                                                     |     |      |          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----------|
| 83 <sup>A</sup> |    | 548 | -    | 100 및 15 |
| 84 <sup>A</sup> |    | 518 | 2.45 | 100 및 26 |
| 85 <sup>A</sup> |    | 554 | 2.55 | 100 및 24 |
| 86 <sup>A</sup> |    | 534 | 2.66 | 100 및 25 |
| 87 <sup>A</sup> |   | 604 | -    | 64 및 17  |
| 88 <sup>B</sup> |  | 607 | 3.76 | 58 및 15b |

[0408]

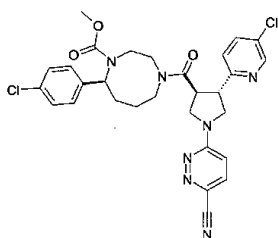
|                 |                                                                                     |     |      |          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----------|
| 89 <sup>B</sup> |    | 607 | 3.79 | 58 및 15a |
| 90 <sup>B</sup> |    | 598 | -    | 55 및 15b |
| 91 <sup>B</sup> |    | 560 | 2.53 | 57 및 15a |
| 92 <sup>A</sup> |    | 580 | -    | 57 및 17  |
| 93 <sup>A</sup> |   | 552 | 2.59 | 63 및 26  |
| 94 <sup>A</sup> |  | 588 | 2.63 | 63 및 24  |

[0409]

|                 |                                                                                   |     |      |          |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|------|----------|
| 95 <sup>A</sup> |  | 568 | 2.69 | 63 및 25  |
| 96 <sup>B</sup> |  | 610 | -    | 61 및 15a |
| 97 <sup>A</sup> |  | 558 | -    | 101 및 20 |

A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머

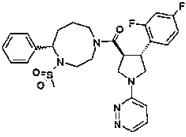
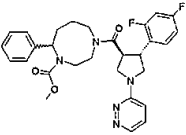
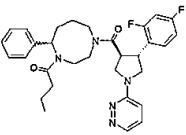
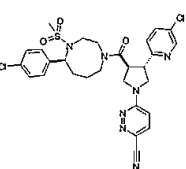
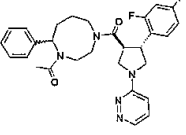
시예 98: 메틸 8S-(4-클로로페닐)-4-{[(3S,4S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(6-사이아노피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트



DCM(3mL) 중 제조예 65의 화합물(24mg, 0.075mmol)의 용액에 다이아이소프로필에틸아민(79 $\mu$ L, 0.46mmol), HBTU(47mg, 0.13mmol) 및 제조예 15a의 화합물(40mg, 0.13mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 탄산수소나트륨 용액(2mL)을 첨가하여 희석하였다. 분리된 유기 추출물을 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였고, 이를 AP3(rf 3.67)에 의해 정제하여 표제 화합물 42mg(64% 수율)을 수득하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 594 [MH<sup>+</sup>].

실시예 99 내지 105

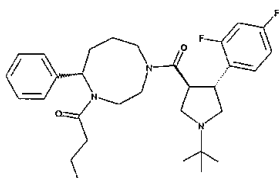
[0415] 이들 화합물은 하기 표에 열거한 적절한 전구체로부터 출발하여 실시예 98의 방법에 의해 제조하였다:

| 실시예              | 구조                                                                                  | MS MH + 이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(제조예 번호) |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|-----------------|
| 99 <sup>A</sup>  |    | 556        | -      | 98 및 19         |
| 100 <sup>A</sup> |    | 536        | -      | 98 및 20         |
| 101 <sup>A</sup> |    | 548        | -      | 98 및 21         |
| 102 <sup>B</sup> |   | 614        | 3.65   | 65 및 17a        |
| 103 <sup>A</sup> |  | 520        | -      | 98 및 22         |

A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머

[0416]

[0417] 실시예 104: 1-[(3S,4R)-1-3급-뷰틸-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-일]카보닐]-4-뷰티릴-5-페닐-1,4-디아조칸



[0418]

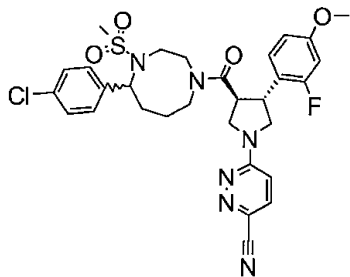
[0419] 다이메틸아세트아마이드(1.25mL) 중 제조예 100의 화합물(24mg, 0.075mmol)의 용액에 트라이에틸아민(42μL, 0.30mmol), TBTU(24mg, 0.075mmol) 및 제조예 21의 화합물(12mg, 0.050mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 60℃에서 진탕시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였다. AP3에 의해 정제하여(rf 3.68) 에피머의 혼합물로서 표제 화합물 7mg(27% 수율)을 수득하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 526 [MH<sup>+</sup>].

[0420]

실시예 105 내지 108을 반응식 4에 따라 제조하였다.

[0421]

실시예 105: 6-[(3S,4R)-3-[[5-(4-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)-1,4-디아조칸-1-일]카보닐]-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]피리다진-3-카보나이트릴

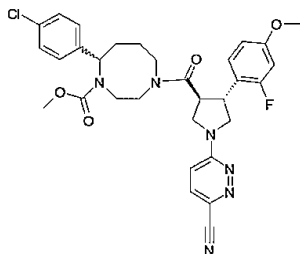


[0422]

[0423] 아세트나이트릴(10mL) 중 제조예 92의 화합물(30mg, 0.057mmol)의 용액에 3-클로로-6-사이아노피리다진(12mg, 0.086mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(40 $\mu$ L, 0.23mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 탄산수소나트륨 용액(10mL)을 첨가하여 잔여물을 희석하고, EtOAc(3 x 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고(15mL), 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아(95:5:0.5)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체, 에피머의 혼합물로서 표제 화합물 25mg(78%)을 수득하였다.

[0424]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.19-2.47(10H, m), 2.87-4.49(12H, m), 4.80-4.85(1H, m), 6.52-6.69(3H, m), 6.92-6.94(2H, m), 7.09-7.37(3H, m), 7.42-7.47(1H, m). LRMS: APCI $^+$  m/z 627 [ $\text{MH}^+$ ].

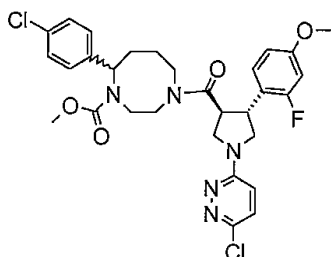
[0425] 실시예 106: 메틸 8-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4S)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(6-사이아노피리다진-3-일)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트



[0426]

[0427] 3-클로로-6-사이아노피리다진 및 제조예 93의 화합물로부터 출발하여 실시예 105의 방법에 의해 상기 화합물을 제조하였다. LRMS: APCI $^+$  m/z 607 [ $\text{MH}^+$ ].

[0428] 실시예 107: 메틸 8-(4-클로로페닐)-4-[(3S,4R)-1-(6-클로로피리다진-3-일)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-3-일]카보닐}-1,4-다이아조칸-1-카복실레이트



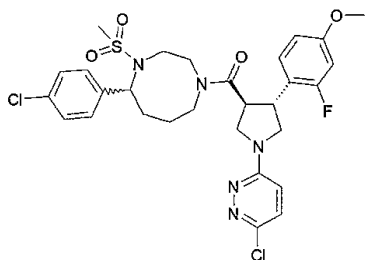
[0429]

[0430] 다이메틸설폭사이드(2mL) 중 제조예 93의 화합물(65mg, 0.13mmol)의 용액에 3,6-다이클로로피리다진(58mg, 0.39mmol), 플루오르화세슘(20mg, 0.13mmol) 및 트라이에틸아민(54 $\mu$ L, 0.39mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류하에 교반한 후 40시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 탄산수소나트륨 용액(30mL)을 사용하여 반응을 희석한 후 다이에틸에터(4 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고(3 x 25mL), 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아(98:2:0.2)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 회백색 포말, 에피머의 혼합물로서 표제 화합물 73mg(92%)을 수득하였다.

[0431]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.92-2.33(5H, m), 2.56-3.76(14H, m), 3.85-4.36(3H, m), 4.85-5.20(1H, m),

6.40-6.64(3H, m), 6.77-6.89(1H, m), 6.99-7.25(5H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 616 [MH<sup>+</sup>].

[0432] 실시예 108: [5-(4-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)-1,4-다리아조칸-1-일]-[(3S,4R)-1-(6-클로로-피리다진-3-일)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-피롤리딘-3-일]-메탄온



[0433]

[0434] 3,6-다이클로로피리다진 및 제조예 92의 화합물로부터 출발하여 실시예 107의 방법에 의해 상기 화합물을 제조하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 636 [MH<sup>+</sup>].

[0435] 실시예 109 내지 110

[0436] 이들 화합물은 3,6-다이클로로피리다진 및 하기 표에 열거한 적절한 전구체를 사용하여 실시예 107의 방법에 의해 제조하였다:

| 실시예              | 구조 | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|------------------|----|-----------------------|-----------------|
| 109 <sup>C</sup> |    | 636                   | 94              |
| 110 <sup>D</sup> |    | 636                   | 95              |

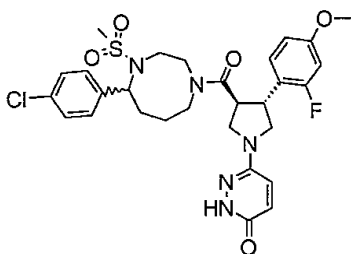
C = 클로로-페닐 치환 부위에서 미지의 절대 배열을 갖는 단일 에피머; D =

실시예 109의 화합물에 대해 클로로-페닐 치환 부위에서 대향 배열을 갖는 단일 에피머

[0437]

[0438] 실시예 111 내지 114를 반응식 5에 따라 제조하였다.

[0439] 실시예 111: 6-[(3S,4R)-3-{[5-(4-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)-1,4-다리아조칸-1-일]카보닐}-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]피리다진-3(2H)-온



[0440]

[0441] 실시예 108의 화합물(100mg, 0.157mmol)을 아세트산(5mL)에 용해하였다. 생성된 용액을 철저히 탈기시키고, 밤새 질소하에 환류하면서 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 탄산수소나트륨 용액(25mL)을 첨가하여 잔여물을 희석하고, EtOAc(3 x 25mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 탄산수소나트륨 용액(30mL), 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아(92.5:7.5:0.75)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 회백색 포말, 에피머의 혼합물로서 표제 화합물 90mg(93%)을 수득하였다.

[0442]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.09-2.53(8H, m), 2.91-3.23(1H, m), 3.34-4.38(14H, m), 6.60-6.77(2H, m), 6.83-7.09(2H, m), 7.26-7.40(5H, m). LRMS: APCI $^+$  m/z 618 [ $\text{MH}^+$ ].

[0443] 실시예 112 내지 114

[0444] 이들 화합물은 하기 표에 열거한 적절한 전구체로부터 출발하여 실시예 111의 방법에 의해 제조하였다:

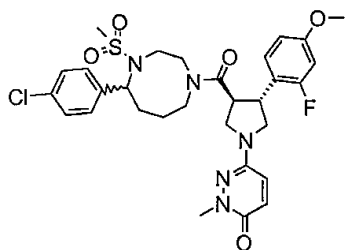
| 실시예              | 구조 | MS MH $^+$ 이온 | 전구체<br>(실시예 번호) |
|------------------|----|---------------|-----------------|
| 112 <sup>A</sup> |    | 598           | 107             |
| 113 <sup>D</sup> |    | 618           | 109             |
| 114 <sup>E</sup> |    | 618           | 110             |

A = 에피머의 혼합물; D = 클로로페닐 치환 부위에서 미지의 절대 배열을 갖는 단일 에피머; E = 실시예 113에 대해 클로로페닐 치환 부위에서 대향 배열을 갖는 단일 에피머

[0445]

[0446] 실시예 115 내지 119를 반응식 6에 따라 제조하였다.

[0447] 실시예 115: 6-[(3S,4R)-3-[[5-(4-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)-1,4-다이하조칸-1-일]카보닐]-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온



[0448]

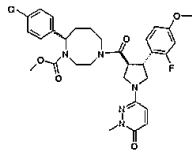
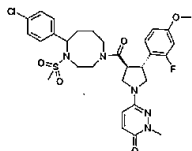
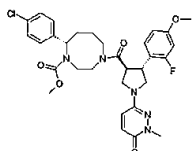
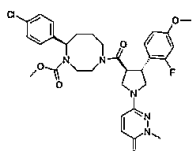
[0449] DMF(2mL) 중 실시예 111의 화합물(45mg, 0.073mmol)의 용액에 브롬화리튬(7.6mg, 0.087mmol) 및 나트륨 헥사메틸다이실라자이드(16mg, 0.087mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 요오드화 메틸(5.4 $\mu\text{L}$ , 0.087mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 탄산수소나트륨 용액(20mL)을 첨가하여 잔여물을 희석하고, 에틸 아세테이트(4 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고(20mL), 진공하에 농축하고 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아(95:5:0.5)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 포말, 에

피머의 혼합물로서 표제 화합물 46mg(59%)을 수득하였다.

[0450]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.09-1.34(2H, m), 1.43-2.53(6H, m), 2.85-3.23(1H, m), 3.34-4.38(17H, m), 6.60-6.76(2H, m), 6.87-6.91(1H, m), 7.01-7.09(2H, m), 7.24-7.40(5H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 632 [ $\text{MH}^+$ ].

[0451] 실시예 116 내지 119

[0452] 이들 화합물은 하기 표에 열거한 적절한 전구체로부터 출발하여 실시예 121의 방법에 의해 제조하였다:

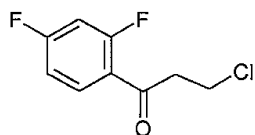
| 실시예              | 구조                                                                                  | MS MH +이온 | AP3 Rf | 전구체<br>(실시예 번호) |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|-----------------|
| 116 <sup>A</sup> |    | 612       | -      | 112             |
| 117 <sup>D</sup> |    | 632       | 3.46   | 113             |
| 118 <sup>B</sup> |   | 612       | -      | 69              |
| 119 <sup>B</sup> |  | 612       | -      | 90              |

A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머; D = 클로로페닐 치환 부위에서 미지의 절대 배열을 갖는 단일 에피머

[0453]

[0454] 제조예

[0455] 제조예 1: 3-클로로-1-(2,4-다이플루오로페닐)프로판-1-온

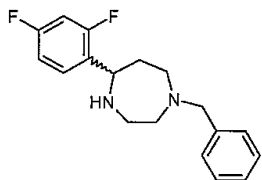


[0456]

[0457] 실온에서 1,3-다이플루오로벤젠(21mL) 중 알루미늄(III) 클로라이드(11.70g, 88.0mmol)의 교반된 혼합물에 3-클로로프로피오닐 클로라이드(4.0mL, 41.9mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음/2M 수성 염산 혼합물(100mL)에 부었다. 격렬하게 교반한 후, 혼합물을 DCM(2 x 75mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 오렌지색 오일로서 조질 표제 화합물 8.68g(정량 수율)을 수득하였다.

[0458]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.35-3.45(2H, t), 3.80-3.90(2H, t), 6.80-6.90(1H, m), 6.90-7.00(1H, m), 7.90-8.00(1H, m).

[0459] 제조예 2: (±)-1-벤질-5-(2,4-다이플루오로페닐)-1,4-다이아제판

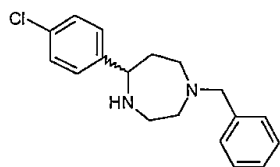


[0460]

[0461] 4-메틸-펜탄-2-온(50mL) 중 N-벤질에틸렌다이아민(2.50g, 16.64mmol)의 용액을 3시간 동안 딘-스타크(Dean-Stark) 조건하에 환류하면서 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 여기에 트라이에틸아민(3.48mL, 25.0mmol) 및 제조예 1의 화합물(3.75g, 18.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 잔여물을 프로판-2-올과 물의 혼합물(50mL, 95:5)에서 용해시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 나트륨 보로하이드라이드(1.50g, 39.65mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 물(100mL)을 첨가하여 반응을 희석하고, 프로판-2-올을 진공하에 제거하였다. 수성 혼합물을 DCM(3 x 50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트:메탄올:0.88 암모니아(98:2:0.2 내지 80:20:3의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 라세미 표제 화합물 2.28g(45%)을 수득하였다.

[0462]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.95(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.60-2.75(2H, m), 2.75-2.90(2H, m), 2.95-3.05(1H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.68(2H, s), 4.25-4.35(1H, m), 6.70-6.80(1H, m), 6.80-6.90(1H, m), 7.20-7.40(5H, m), 7.40-7.50(1H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 303 [ $\text{MH}^+$ ].

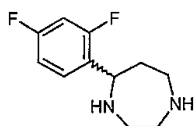
[0463] 제조예 3: (±)-1-벤질-5-(4-클로로페닐)-1,4-다이아제판



[0464]

[0465] N-벤질에틸렌다이아민으로부터 출발하지만 시판되는 3-클로로-1-(4-클로로페닐)프로판-1-온을 사용하여 제조예 2의 방법에 의해 상기 화합물을 제조하였다. LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 300 [ $\text{MH}^+$ ].

[0466] 제조예 4: (±)-5-(2,4-다이플루오로페닐)-1,4-다이아제판

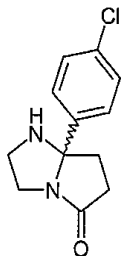


[0467]

[0468] 에탄올(20mL) 중 제조예 2의 화합물(220mg, 0.728mmol)의 용액에 탄소 촉매 상 20% 팔라듐(II) 하이드록사이드(102mg, 0.146mmol) 및 암모늄 포르메이트(229mg, 3.64mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 75℃에서 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 촉매를 아르보셀(등록상표명)을 사용하여 질소하에 여과 제거하였다. 촉매를 추가로 15mL 에탄올을 사용하여 세척하고, 합한 여과물을 진공하에 농축하여 무색 오일로서 조질(라세미) 표제 화합물 172mg(정량 수율)을 수득하였다.

[0469]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.85-1.95(1H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.85-3.05(4H, m), 3.05-3.15(2H, m), 4.10-4.20(1H, m), 6.85-6.95(2H, m), 7.40-7.50(1H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 213 [ $\text{MH}^+$ ].

[0470] 제조예 5: (±)-(7a-(4-클로로페닐)헥사하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-5-온}

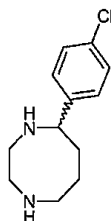


[0471]

[0472] 자일렌(250mL) 중 3-(4-클로로벤조일)프로피온산(40g, 190mmol)의 용액에 에틸렌디아민(22.6g, 376mmol) 및 12M 염산(0.500mL, 6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 딥-스타크하에 환류하면서 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 고체를 여과에 의해 모으고, 자일렌으로 세척하여 조질 잔여물을 수득하였다. 이를 DCM(400mL)에서 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 베이지색 고체로서 라세미 표제 화합물 36.6g(62%)을 수득하였다.

[0473]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  2.22-2.35(2H, m), 2.49-2.56(1H, m), 2.78-2.95(3H, m), 3.27-3.34(1H, m), 3.68-3.77(1H, m), 7.32-7.35(2H, m), 7.42-7.46(7.42-7.46(2H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 237 [ $\text{MH}^+$ ].

[0474] 제조예 6: (±)-[5-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸]



[0475]

[0476] 리튬 알루미늄 하이드라이드(3.21g, 84.5mmol)를 제조예 5의 화합물(5.00g, 21.1mmol)을 함유하는 플라스크에 첨가하고, 다이에틸 에터(120mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후 72시간 동안 환류하에 교반하였다. 반응을 얼음 욕에서 냉각하고, 물(3.2mL), 2M 수산화나트륨 용액(3.2mL) 및 물(9.6mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표명)를 통해 여과하고, 다이에틸 에터(25mL)로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:0.88 암모니아(75:25:2.5)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로서 라세미 표제 화합물 2.3g(45%)을 수득하였다.

[0477]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  1.56-1.83(3H, m), 1.96-2.04(1H, m), 2.74-3.10(6H, m), 3.84-3.88(1H, m), 7.26-7.31(4H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 225 [ $\text{MH}^+$ ].

[0478] 제조예 7 내지 11

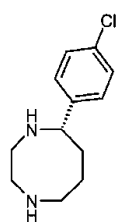
[0479] 에틸렌디아민 및 제조예 5에서 사용되는 것과 유사한 시판되는 프로피온산으로부터 출발하여 제조예 5 및 6의 방법에 의해 상기 화합물들을 제조하였다. 각각의 화합물은 라세미 화합물로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조 | MS MH <sup>+</sup> 이온 |
|-----|----|-----------------------|
| 7   |    | 191                   |
| 8   |    | 221                   |
| 9   |    | 209                   |
| 10  |    | 221                   |
| 11  |    | 209                   |

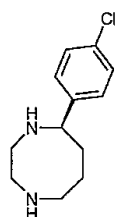
[0480]

[0481]

제조예 12: (S) 및 (R) - 5-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸



+



12a

12b

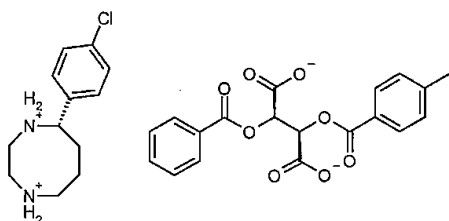
[0482]

[0483]

먼저, 헵테인:아이소프로판올:다이에틸아민(80:20:0.1)으로 용리하는 500\*50mm 내경 키랄셀(Chiralcel) OD-H 컬럼 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 제조예 6의 라세미 화합물 12g의 키랄 분할을 달성하였다. 이에 의해 99.4%ee로 무색 오일로서 제 1 용리된 거울상이성질체(제조예 12a) 5.74g(96% 이론치) 및 95.5%ee로 무색 오일로서 제 2 용리된 거울상이성질체(제조예 12b) 5.13g(86% 이론치)이 수득되었다. 분석 목적을 위해, 1ml/분에서 키랄셀 OD-H 250 × 4.6 컬럼은 각각 6.10분 및 8.68분의 체류 시간을 갖는 2개의 거울상이성질체를 용리한다. 각각은 동일한 프로톤 NMR 분광을 나타내었다: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ 1.56-1.83(3H, m), 1.96-2.04(1H, m), 2.74-3.10(6H, m), 3.84-3.88(1H, m), 7.26-7.31(4H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 225 [MH<sup>+</sup>].

[0484]

다르게는, 키랄산에 의한 제조예 6의 라세미 화합물의 염 형성은 단일 부분입체이성질체 염 12c의 분별 결정화를 허용하고, 이어서 절대 입체화학을 설명하는 장점을 갖는다.



12c

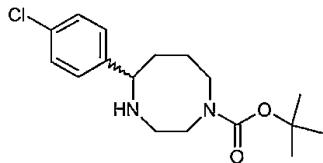
[0485]

[0486]

따라서, 제조예 6의 라세미 화합물 5.0g을 3급-부틸 메틸 에터(150mL)에 용해시킨 후, 용액을 57℃로 가열하고 용매 75ml를 대기압에서 증발시켰다. 에탄올 45ml를 첨가하고, 추가로 용액 65ml를 증발시켰다. 45℃로 냉각하자 마자, 다이-p-톨루오일-L-타르타르산 8.2g을 한번에 충전시키고, 현탁액을 45℃로 재가열하고, 용액을 3시간에 걸쳐 20℃로 냉각한 후 추가로 13시간 동안 과립화시켰다. 여과에 의해 백색 고체로서 다이-p-톨루오일-L-타르트레이트 염 12c(8.5g)을 수득하였고, 메탄올 중 10%v/v 물로부터 반복된 재결정화에 의해 98%ee 초과 물질이 수득되었다. X-선 결정학에 의해 나타난 절대 배열은 다이아조칸 S 거울상이성질체였다. "유리-염기"

12c의 키랄 HPLC 분석은 이것이 거울상이성질체 12a에 상응함을 나타내었다.

[0487] **제조예 13: (±)-3급-부틸 5-(4-클로로페닐)-1,4-디아조칸-1-카복실레이트**



[0488]

[0489] 트라이에틸아민(0.285mL, 2.05mmol)을 THF(10mL) 중 제조예 6의 화합물(460mg, 2.05mmol)의 용액에 첨가하고, 다이-*t*-부틸 다이카보네이트(536mg, 2.46mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 탄산수소나트륨 용액(10mL)을 첨가하여 잔여물을 희석하고, EtOAc(4 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로서 라세미 표제 화합물 419mg(63%)을 수득하였다.

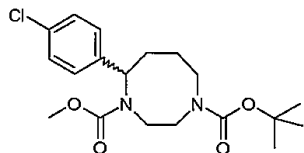
[0490]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47-1.49(9H, m), 1.54-1.70(2H, m), 1.74-1.81(1H, m), 1.87-1.98(1H, m), 2.85-2.94(1H, m), 2.97-3.12(2H, m), 3.29-3.51(1H, m), 3.59-3.69(1H, m), 3.72-3.80(1H, m), 3.82-3.96(1H, m), 7.23-7.28(4H, m). LRMS:  $\text{EI}^+$   $m/z$  325 [ $\text{MH}^+$ ].

[0491] 각각 제조예 12a 및 12b의 화합물로부터 출발하여 거울상이성질체 13a 및 13b를 유사하게 제조하였다.



[0492]

[0493] **제조예 14: (±)-1-3급-부틸 4-메틸 5-(4-클로로페닐)-1,4-디아조칸-1,4-다이카복실레이트**



[0494]

[0495] 피리딘(15mL) 중 제조예 13의 화합물(469mg, 1.44mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(805 $\mu\text{L}$ , 5.77mmol), 메틸 클로로포르메이트(781 $\mu\text{L}$ , 10.12mmol) 및 DMAP(352mg, 2.88mmol)를 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 60 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 탄산칼륨 용액(10mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔여물을 물(15mL)로 희석하였다. 수성 혼합물을 DCM(3 x 10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 펜테인: 에틸 아세테이트(3:1로부터 순수 EtOAc의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로서 라세미 표제 화합물 322mg(58%)을 수득하였다.

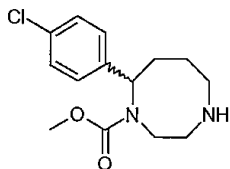
[0496]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.50(9H, s), 1.55-1.65(1H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.05-2.30(1H, m), 2.85-3.15(3H, m), 3.40-3.50(1H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.65-3.80(3H, m), 3.90-4.00(1H, m), 5.00-5.35(1H, m), 7.05-7.30(4H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$   $m/z$  283 [ $\text{M} - \text{Boc} + \text{H}^+$ ].

[0497] 각각 제조예 13a 및 13b의 화합물로부터 출발하여 거울상이성질체 14a 및 14b를 유사하게 제조하였다.



[0498]

[0499] **제조예 15: (±)-메틸 8-(4-클로로페닐)-1,4-다이하조칸-1-카복실레이트**

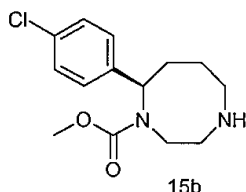
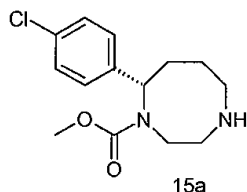


[0500]

[0501] DCM(5mL) 중 제조예 14의 화합물(322mg, 0.841mmol)의 교반된 용액에 1,4-다이옥산(5mL) 중 4M 염화수소를 첨가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔여물을 탄산칼륨 용액(15ml)으로 희석하였다. 수성 혼합물을 DCM(3 x 10mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하여 황색 오일로서 라세미 표제 화합물 230mg(97%)을 수득하였다.

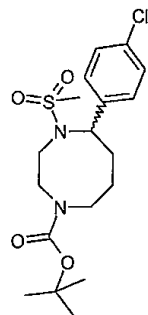
[0502]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75-2.05(2H, m), 2.25-2.40(1H, m), 2.65-2.85(2H, m), 2.95-3.05(2H, m), 3.05-3.25(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 3.65-3.75(3H, m), 5.05-5.30(1H, dd), 7.10-7.30(4H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 283  $[\text{MH}^+]$ .

[0503] 각각 제조예 14a 및 14b의 화합물로부터 출발하여 거울상이성질체 15a 및 15b를 유사하게 제조하였다.



[0504]

[0505] **제조예 16: (±)-3급-뷰틸 5-(4-클로로페닐)-4-(메틸설포닐)-1,4-다이하조칸-1-카복실레이트**

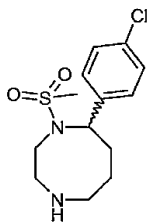


[0506]

[0507] DMAP(2.67g, 21.9mmol)를 피리딘(20mL) 중 제조예 13의 화합물(2.37g, 7.30mmol)의 용액에 첨가하고, 메테인설포닐 클로라이드(1.69mL, 21.9mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 10% 시트르산 용액(50ml)을 첨가하여 잔여물을 희석하고, EtOAc(4 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물 10% 시트르산(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조질 잔여물을 수득하였다. 펜테인:에틸 아세테이트(1:1)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일로서 라세미 표제 화합물 1.69g(58%)을 수득하였다.

[0508]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47-1.49(9H, m), 1.70-1.77(2H, m), 1.98-2.06(1H, m), 2.12-2.30(1H, m), 2.40-2.43(3H, m), 3.11-3.30(1H, m), 3.34-3.46(2H, m), 3.52-3.60(1H, m), 3.73-3.89(1H, m), 4.07-4.15(1H, m), 4.91-4.98(1H, m), 7.22-7.26(2H, m), 7.31-7.35(2H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 403  $[\text{MH}^+]$ .

[0509] 제조예 17: (±)-8-(4-클로로페닐)-1-(메틸설포닐)-1,4-다이하조칸 하이드로클로라이드



[0510]

[0511] 다이옥산(20mL, 80mmol) 중 4M HCl을 제조예 16의 화합물(1.69g, 4.19mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하여 회백색 고체로서 라세미 표제 화합물 1.42g(100%)을 수득하였다.

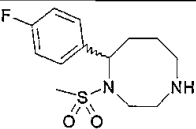
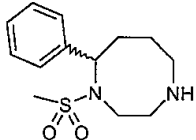
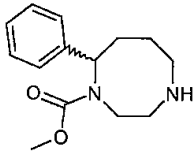
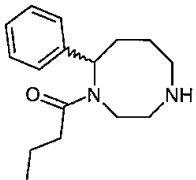
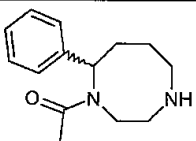
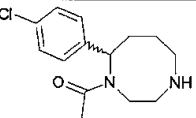
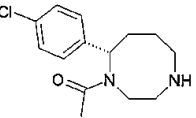
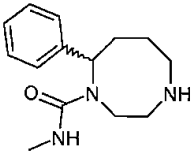
[0512]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.92-2.12(2H, m), 2.22-2.43(4H, m), 2.86-3.01(1H, m), 3.36-3.80(5H, m), 4.14-4.26(1H, m), 4.49-5.07(1H, m), 7.30-7.39(4H, m). LRMS:  $\text{APCI}^+$  m/z 303 [ $\text{MH}^+$ ].

[0513] 제조예 17a 내지 26

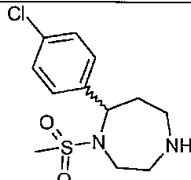
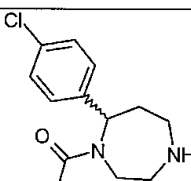
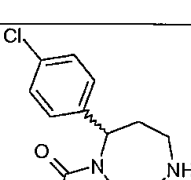
[0514] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 적절한 전구체로부터 출발하여 제조예 13 내지 17의 방법에 의해 제조하였다:

| 제 조 예              | 구 조 | MS MH + 이온 | 전구체<br>(제 조 예 번호) |
|--------------------|-----|------------|-------------------|
| 17a <sup>(1)</sup> |     | 302        | 12a               |

[0515]

|                    |                                                                                     |     |     |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 18 <sup>(2)</sup>  |    | 287 | 11  |
| 19 <sup>(2)</sup>  |    | 269 | 7   |
| 20 <sup>(2)</sup>  |    | 249 | 7   |
| 21 <sup>(2)</sup>  |    | 261 | 7   |
| 22 <sup>(2)</sup>  |    | 233 | 7   |
| 22a <sup>(2)</sup> |  | 266 | 6   |
| 22b <sup>(1)</sup> |  | 266 | 12a |
| 23 <sup>(2)</sup>  |  | 248 | 7   |

[0516]

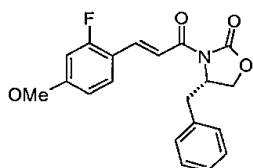
|                   |                                                                                   |     |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| 24 <sup>(2)</sup> |  | 288 | 97 |
| 25 <sup>(2)</sup> |  | 268 | 97 |
| 26 <sup>(2)</sup> |  | 252 | 97 |

(1) 단일 거울상이성질체; (2) 라세미

[0517]

[0518]

**제조예 27: (4S)-4-벤질-3-[(2E)-3-(2-플루오로-4-메톡시페닐)프로프-2-엔오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온**



[0519]

[0520]

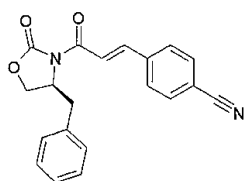
4℃에서 DCM(100mL) 중 시판되는 2-플루오로-4-메톡시신남산(16.5g, 84.1mmol)의 용액에 DMF(0.1mL)를 첨가하고, 이어서 DCM(50mL) 중 옥살릴 클로라이드(14.8mL, 170mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응을 진공하에 농축하고, DCM(2 x 100mL)으로 공비증류시켜 조질 중간체 및 산 클로라이드를 수득하였다. 산 클로라이드를 DCM(50mL)에 용해시키고, DCM(100mL) 중 (s)-(-)-4-벤질-2-옥사졸리딘(14.3g, 80.7mmol), 염화리튬(17.8g, 421mmol) 및 트라이에틸아민(58.8mL, 421mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(100mL)을 첨가하여 희석하고, 아르보셀(등록상표명)을 통해 여과하였다. 여과물을 분배하고, 수성 상을 DCM(2 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조질 잔여물을 수득하였다. 이 잔여물을 다이에틸 에터(150mL)에서 저장하였다. 여과하여 베이지색 고체로서 표제 화합물 20g(67%)을 수득하였다.

[0521]

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.82-2.88(1H, m), 3.36-3.40(1H, m), 3.84(3H, s), 4.18-4.27(2H, m), 4.77-4.83(1H, m), 6.63-6.67(1H, m), 6.72-6.76(1H, m), 7.23-7.37(5H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.84-7.88(1H, m), 8.01-8.05(1H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 356 [MH<sup>+</sup>].

[0522]

**제조예 28: (4S)-4-벤질-3-[(2E)-3-(4-사이아노페닐)프로프-2-엔오일]-1,3-옥사졸리딘-2-온**



[0523]

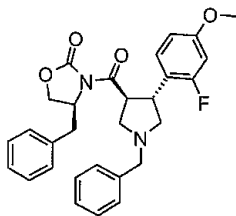
[0524]

시판되는 4-사이아노신남산으로부터 출발하여 제조예 27의 방법에 의해 상기 화합물을 제조하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 333 [MH<sup>+</sup>].

[0525]

**제조예 29: (4S)-4-벤질-3-[(3S,4R)-1-벤질-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-3-일]카보닐]-1,3-옥사졸리**

단-2-온



[0526]

[0527] 5°C에서 DCM(200mL) 중 제조예 27의 화합물(20g, 56.3mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(0.347mL, 67.5mmol)을 첨가한 후, 시판되는 N-(메톡시메틸)-N-(트라이메틸실릴메틸)벤질아민(16g, 67.5mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 64시간 동안 실온에서 교반한 후, 탄산수소나트륨 용액(100mL)을 첨가하여 희석하였다. 유기 추출물을 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트:다이클로로메테인(1:1)을 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일 및 나타낸 단일 부분입체입성질체로서 표제 화합물 12g(43%)을 수득하였다.

[0528]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70-2.89(3H, m), 3.12-3.28(3H, m), 3.59-3.80(5H, m), 4.09-4.26(3H, m), 4.29-4.39(1H, m), 4.64-4.72(1H, m), 6.56-6.62(1H, m), 6.65-6.70(1H, m), 7.10-7.15(2H, m), 7.21-7.40(9H, m). LRMS: APCI $^+$  m/z 489 [ $\text{MH}^+$ ].

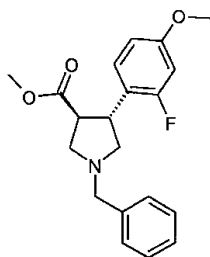
[0529] 제조예 30 내지 32

[0530] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 적절한 전구체를 사용하여 제조예 29의 방법에 의해 제조하였다. 각각의 화합물은 단일 부분입체입성질체로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조 | MS MH $^+$ 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----|----|---------------|-----------------|
| 30  |    | 466           | 28              |
| 31  |    | 455           | 27              |
| 32  |    | 441           | 102 및 103       |

[0531]

[0532] 제조예 33: 메틸 (3S,4R)-1-벤질-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실레이트



[0533]

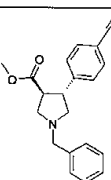
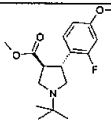
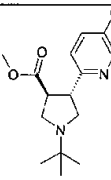
[0534] 실온에서 무수 메탄올(100ml) 중 제조예 29의 화합물(12.00g, 24.56mmol)의 교반된 용액에 사마륨(III) 트라이플루오로메테인설포네이트(1.17g, 1.96mmol)를 나누어 첨가하였다. 반응을 16시간 동안 실온에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 펜테인:에틸 아세테이트(4:1 내지

1:1의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 오일의 단일 거울상이성질체로서 표제 화합물 6.50g(77%)을 수득하였다.

[0535]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.55-2.65(1H, m), 2.90-3.05(3H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.60-3.65(4H, m), 3.70-3.85(5H, m), 6.60-6.65(1H, d), 6.70-6.75(1H, d), 7.20-7.40(6H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 344 [MH]<sup>+</sup>.

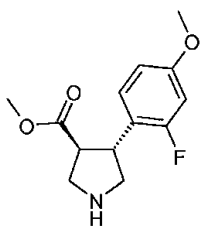
[0536] **제조예 34 내지 36**

[0537] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 전구체를 사용하여 제조예 33의 방법으로부터 제조하였다. 각각의 화합물은 단일 거울상이성질체로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조                                                                                 | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 34  |   | 321                   | 30              |
| 35  |   | 310                   | 31              |
| 36  |  | 296                   | 32              |

[0538]

[0539] **제조예 37: 메틸 (3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-3-카복실레이트**

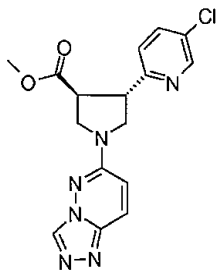


[0540]

[0541] 메탄올(20mL) 중 제조예 33의 화합물(1.8g, 5.2mmol)의 용액에 탄소 상 20% 팔라듐 하이드록사이드(180mg) 및 1-메틸-1,4-사이클로헥사다이엔(2.94mL, 26.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 환류하에 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응을 메탄올로 세척하면서 아르보셀(등록상표명) 상에서 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 무색 오일로서 표제 화합물 1.30g(98% 수율)을 수득하였다.

[0542]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.83-2.89(1H, m), 3.09-3.15(1H, m), 3.20-3.25(1H, m), 3.29-3.37(2H, m), 3.59-3.66(1H, m), 3.64(3H, s), 3.77(3H, s), 6.64-6.72(2H, m), 7.20-7.24(1H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 254 [MH]<sup>+</sup>.

[0543] **제조예 38: 메틸 (3S,4S)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일피롤리딘-3-카복실레이트**

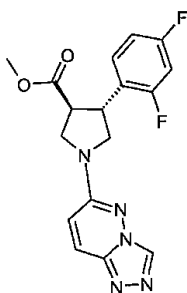


[0544]

[0545] n-뷰탄올(20mL) 중 제조예 104의 화합물(970mg, 3.50mmol)의 용액에 다이아이소프로필에틸아민(2.44mL, 14.0mmol)에 이어서 6-클로로[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진(811mg, 5.25mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 120℃로 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔여물을 염수(30ml)와 EtOAc(50mL) 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올(95:5)을 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일성 고체의 단일 거울상이성질체로서 표제 화합물 1.53g(100%)을 수득하였다.

[0546]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.65(3H, s), 3.67-3.84(3H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.03-4.10(2H, m), 7.07-7.11(1H, m), 7.37-7.42(1H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.86-7.91(1H, m), 8.49-8.52(1H, m), 8.95(1H, s). LRMS: APCI $^+$  m/z 359 [ $\text{MH}^+$ ].

[0547] 제조예 39: 메틸 (3S,4S)-4-(2,4-다이플루오로페닐)-1-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일피롤리딘-3-카복실레이트

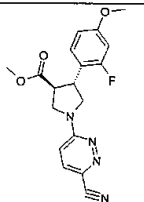
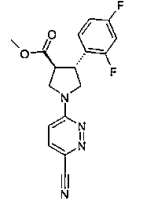
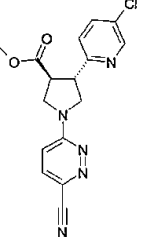
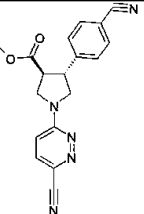


[0548]

[0549] 동일한 클로로-헤테로사이클 및 제조예 105의 화합물로부터 출발하여 제조예38의 방법에 의해 상기 화합물을 제조하였다. LRMS: APCI $^+$  m/z 360 [ $\text{MH}^+$ ].

[0550] 제조예 40 내지 43

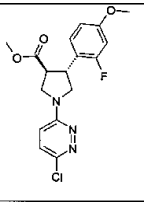
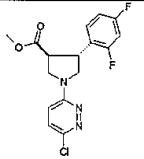
[0551] 이들 화합물은 시판되는 3-클로로-6-사이아노피리다진 및 하기 표에 열거된 적절한 전구체로부터 출발하여 실시예 105의 방법에 의해 제조하였다. 각각의 화합물은 단일 거울상이성질체로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조                                                                                 | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 40  |   | 357                   | 37              |
| 41  |   | 345                   | 105             |
| 42  |   | 343                   | 104             |
| 43  |  | 334                   | 96              |

[0552]

[0553] 제조예 44 내지 45

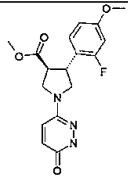
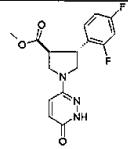
[0554] 이들 화합물은 시판되는 3,6-다이클로로피리다진 및 하기 표에 열거된 적절한 전구체로부터 출발하여 실시예 107의 방법에 의해 제조하였다. 각각의 화합물은 단일 거울상이성질체로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조                                                                                  | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 44  |  | 365                   | 37              |
| 45  |  | 353                   | 105             |

[0555]

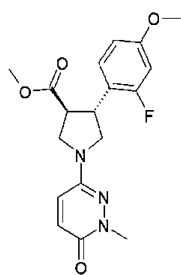
[0556] 제조예 46 내지 47

[0557] 이들 화합물은 아세트산 중 각각 제조예 44 및 45의 화합물을 환류시켜 실시예 111의 방법에 의해 제조하였다. 각각의 화합물은 단일 거울상이성질체로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조                                                                                | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 46  |  | 348                   | 44              |
| 47  |  | 336                   | 45              |

[0558]

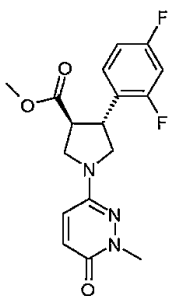
[0559] 제조예 48: 메틸 (3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-카복실레이트



[0560]

[0561] 제조예 46의 화합물을 사용하여 실시예 115의 방법에 의해 단일 거울상이성질체로서 상기 화합물을 제조하였다.  
LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 362 [MH<sup>+</sup>].

[0562] 제조예 49: 메틸 (3S,4R)-4-(2,4-다이플루오로페닐)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-3-카복실레이트



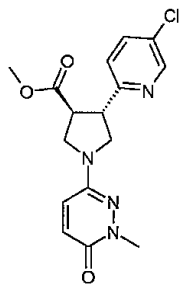
[0563]

[0564] 실온에서 탈기된 톨루엔(500mL) 중 제조예 105의 화합물(25.27g, 82mmol) 및 6-클로로-2-메틸피리다진-3(2H)-온(문헌[*Helvetica Chimica Acta*; (1954), 37, 837-48])(12.0g, 83.0mmol)의 교반된 현탁액에 탄산세슘(111g, 339mmol) 및 (9,9-다이메틸-9H-잔텐-4,5-다이일)-비스[다이페닐 포스핀](6.23g, 10.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 2회 퍼징하였다. 팔라듐(II) 다이아세테이트(813mg, 3.62mmol)를 첨가하고, 반응을 16시간 동안 115℃에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 여과하고, 잔여물을 톨루엔 20ml로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 조질 생성 잔여물을 수득하였다. 헵테인: 에틸 아세테이트(7:3으로부터 순수 EtOAc 내지 EtOAc: MeOH, 95:5의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 23.85g(83%)을 수득하였다.

[0565] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.30-3.40(1H, m), 3.40-3.50(1H, m), 3.62(3H, s), 3.67(3H, s), 3.62-3.70(1H, m), 3.75-3.90(2H, m), 3.90-4.00(1H, m), 6.75-6.95(4H, m), 7.15-7.25(1H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 350 [MH<sup>+</sup>].

[0566] 제조예 50: 메틸 (3S,4R)-4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)피롤리딘-

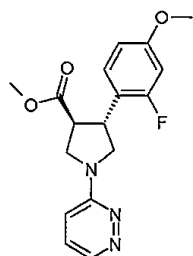
### 3-카복실레이트



[0567]

[0568] 동일한 클로로-헤테로사이클 및 제조예 104의 화합물을 사용하여 제조예 49의 방법에 의해 단일 거울상이성질체로서 상기 화합물을 제조하였다. LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 348 [MH]<sup>+</sup>.

[0569] **제조예 51: 메틸 (3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-피리다진-3-일피롤리딘-3-카복실레이트**

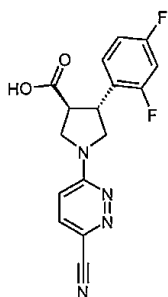


[0570]

[0571] 메탄올(5mL) 중 제조예 44의 화합물(407mg, 1.11mmol)의 교반된 현탁액에 탄소 촉매 상 20% 팔라듐(II) 하이드록사이드(27mg, 0.189mmol) 및 1-메틸-1,4-사이클로헥사다이엔(438μL, 3.89mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하에 질소하에서 교반한 후 16시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 촉매를 아르보셀(등록상표명)을 사용하여 질소하에 여과 제거하였다. 촉매를 추가로 10mL 메탄올로 세척하고, 합한 여과물을 진공하에 농축시켜 무색 오일로서 조질 생성물 438mg(정량 수율)을 수득하였고, 이를 제조예 63의 에스터 가수분해에서 직접적으로 사용하였다.

[0572] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.45-3.55(3H, m), 3.68(3H, s), 3.77(3H, s), 3.90-4.05(2H, m), 4.05-4.25(1H, m), 6.60-6.70(2H, m), 7.05-7.15(1H, t), 7.20-7.25(1H, m), 7.75-7.80(1H, m), 8.60-8.65(1H, d). LRMS: EI<sup>+</sup> m/z 332 [MH]<sup>+</sup>.

[0573] **제조예 52: (3S,4R)-1-(6-사이아노피리다진-3-일)-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-3-카복실산**



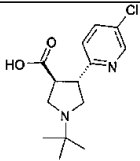
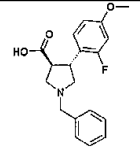
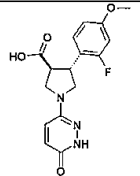
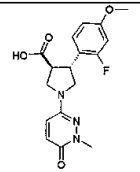
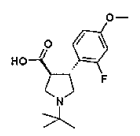
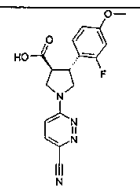
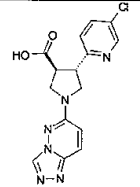
[0574]

[0575] 5°C에서 1,4-다이옥산(100mL) 및 물(50mL) 중 제조예 41의 화합물(3.82g, 11.1mmol)의 교반된 용액에 1M 수산화나트륨 수용액(9.98mL, 9.98mmol)을 적가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 2M 수성 염산(4.99mL, 9.98mmol)으로 중화시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질 생성 잔여물을 톨루엔(3 x 50mL)으로 공비증류시켜 1당량의 염화나트륨 부산물을 함유하는 크림색 고체로서 표제 화합물 3.97g(92%)을 수득하였다.

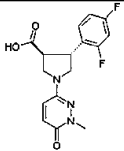
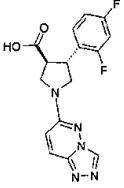
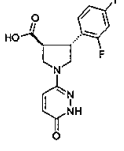
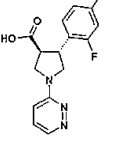
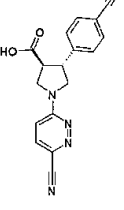
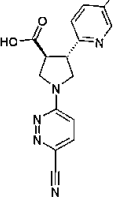
[0576] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 3.40-3.50(2H, m), 3.65-3.80(1H, m), 3.85-4.20(3H, m), 7.00-7.10(2H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.45-7.55(1H, m), 7.80-7.85(1H, d). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 331 [MH]<sup>+</sup>.

[0577] **제조예 53 내지 65**

[0578] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 적절한 전구체로부터 출발하여 제조예 52의 방법에 의해 제조하였다. 각각의 화합물은 단일 거울상이성질체로서 수득되었다:

| 제조예 | 구조                                                                                  | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 53  |    | 282                   | 36              |
| 54  |    | 330                   | 33              |
| 55  |    | 334                   | 46              |
| 56  |   | 348                   | 48              |
| 57  |  | 296                   | 35              |
| 58  |  | 343                   | 40              |
| 59  |  | 344                   | 38              |

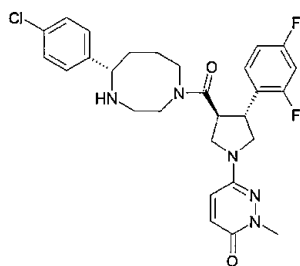
[0579]

|    |                                                                                     |     |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| 60 |    | 336 | 49 |
| 61 |    | 346 | 39 |
| 62 |    | 322 | 47 |
| 63 |    | 318 | 51 |
| 64 |   | 320 | 43 |
| 65 |  | 329 | 42 |

[0580]

[0581]

제조예 66: 6-[(3S,4R)-3-[[5S-(4-클로로페닐)-1,4-다이아조칸-1-일]카보닐]-4-(2,4-다이플루오로페닐)피롤리딘-1-일]-2-메틸피리다진-3(2H)-온



[0582]

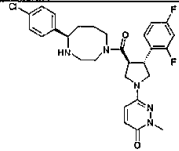
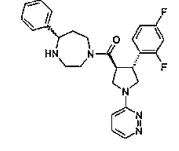
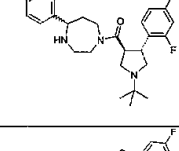
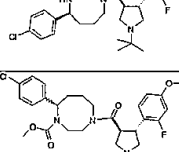
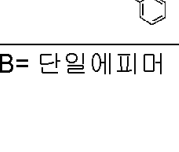
[0583]

DCM(15mL) 중 제조예 60의 화합물(200mg, 0.473mmol)의 현탁액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(328 $\mu$ l, 1.89mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸 일수화물(83mg, 0.544mmol) 및 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보 다이이미드 메티오나이드(176mg, 0.591mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 제조예 12a의 화합물을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨 용액 (20mL)을 첨가하여 반응을 희석하고, DCM(2 x 5mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하여 조 질 잔여물을 수득하였다. 에틸 아세테이트:메탄올:0.88 암모니아(98:2:0.2 내지 90:10:1의 구배)를 사용하는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 크림색 포말로서 표제 화합물 221mg(86%)을 수득하였다.

[0584]  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.30-1.40(1H, m), 1.45-1.60(1H, m), 1.65-1.80(1H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.70-2.90(2H, m), 2.95-3.15(1H, m), 3.40-3.60(4H, m), 3.64(3H, s), 3.65-3.75(1H, m), 3.80-4.00(4H, m), 4.05-4.25(1H, m), 6.85-7.00(3H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.20-7.30(3H, m), 7.40-7.55(1H, m). LRMS:  $\text{EI}^+$   $m/z$  542  $[\text{MH}]^+$ .

[0585] 제조예 67 내지 71

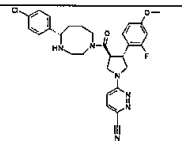
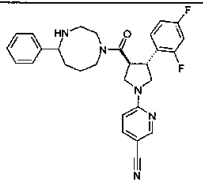
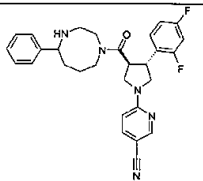
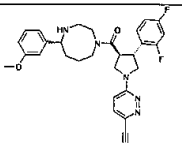
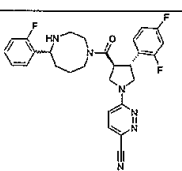
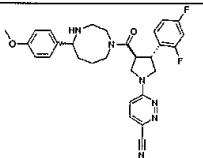
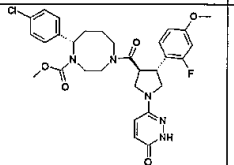
[0586] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 적절한 전구체를 사용하여 제조예 66의 방법에 의해 제조하였다:

| 제조예             | 구조                                                                                  | MS MH + 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------|
| 67 <sup>B</sup> |    | 542        | 60 및 12b        |
| 68 <sup>A</sup> |    | 464        | 98 및 106        |
| 69 <sup>A</sup> |   | 478        | 100 및 4         |
| 70 <sup>B</sup> |  | 490        | 100 및 12a       |
| 71 <sup>A</sup> |  | 595        | 54 및 15         |

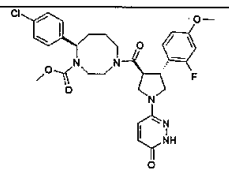
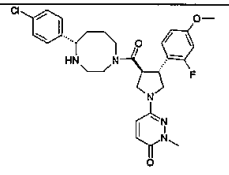
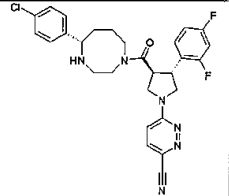
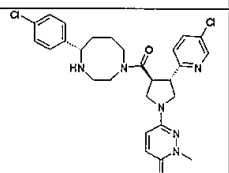
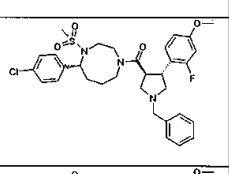
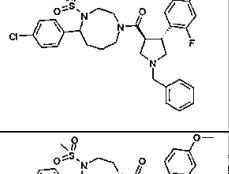
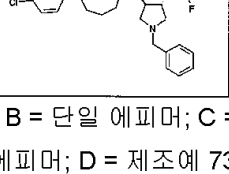
[0587] A = 에피머의 혼합물; B= 단일 에피머

[0588] 제조예 72 내지 85

[0589] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 적절한 전구체를 사용하여 제조예 66의 방법에 의해 제조하였다. 특정한 경우, 단일 에피머(별표\*로 표시함)를 정상 크로마토그래피에 의해 생성된 초기 에피머 혼합물로부터 분리하였다:

| 제조예              | 구조                                                                                  | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 72 <sup>B</sup>  |    | 549                   | 58 및 12a        |
| 73 <sup>C*</sup> |    | 502                   | 107 및 7         |
| 74 <sup>D*</sup> |    | 502                   | 107 및 7         |
| 75 <sup>A</sup>  |    | 533                   | 52 및 8          |
| 76 <sup>A</sup>  |   | 521                   | 52 및 9          |
| 77 <sup>A</sup>  |  | 533                   | 52 및 10         |
| 78 <sup>B</sup>  |  | 598                   | 52 및 15a        |

[0590]

|                  |                                                                                     |     |           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|
| 79 <sup>B</sup>  |    | 598 | 55 및 15b  |
| 80 <sup>B</sup>  |    | 554 | 56 및 12a  |
| 81 <sup>B</sup>  |    | 537 | 52 및 12a  |
| 82 <sup>B</sup>  |    | 541 | 108 및 12a |
| 83 <sup>A</sup>  |   | 614 | 54 및 17   |
| 84 <sup>C*</sup> |  | 614 | 54 및 17   |
| 85 <sup>D*</sup> |  | 614 | 54 및 17   |

A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머; C = 페닐 치환 부위에서 미지의 절대 배열을 갖는 단일 에피머; D = 제조에 73에 대해 클로로-페닐 치환 부위에서 대향 배열을 갖는 단일 에피머(각각 제조에 84)

[0591]

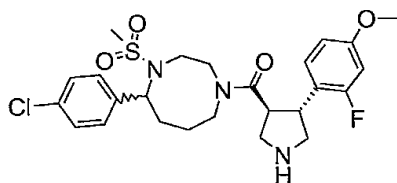
[0592] 제조예 86 내지 91

[0593] 이들 화합물은 하기 표에 열거된 적절한 전구체를 사용하여 실시예 98의 방법에 의해 제조하였다:

| 제조예             | 구조 | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|----|-----------------------|-----------------|
| 86 <sup>B</sup> |    | 551                   | 59 및 12a        |
| 87 <sup>B</sup> |    | 551                   | 59 및 12b        |
| 88 <sup>B</sup> |    | 489                   | 53 및 12a        |
| 89 <sup>B</sup> |    | 502                   | 57 및 12a        |
| 90 <sup>B</sup> |    | 536                   | 65 및 12a        |
| 91 <sup>A</sup> |    | 512                   | 98 및 6          |

[0594] A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머

[0595] 제조예 92: 5-(4-클로로페닐)-1-[[[(3S,4R)-4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)피롤리딘-3-일]카보닐]-4-(메틸설포닐)-1,4-다이아조칸



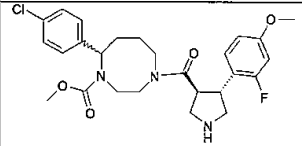
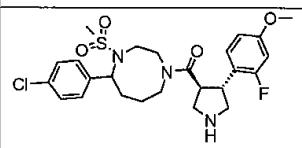
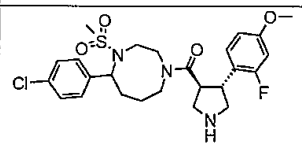
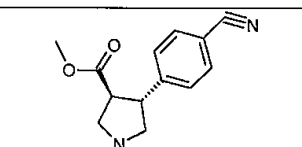
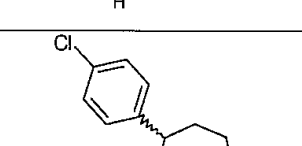
[0596]

[0597] 다이에틸 아이소프로필아민(0.298mL, 1.71mmol)을 DCM(10mL) 중 제조예 83의 화합물(239mg, 0.389mmol)의 용액에 첨가하였다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트(0.340mL, 3.12mmol)를 첨가하고, 용액을 20시간 동안 환류하에 교반하였다. 반응을 진공하에 농축하고, 10% 시트르산 용액(10mL)을 첨가하여 잔여물을 회석하고, DCM(3 x 15mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공하에 농축하고, 잔여물을 메탄올(10mL)에 용해시키고, 2시간 동안 환류하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 조질 잔여물을 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:0.880 암모니아(90:10:1)를 사용하여 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로써 표제 화합물 270mg(100%)을 수득하였다(2개의 에피머들의 혼합물).

[0598] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.32-1.67(2H, m), 2.37-2.50(3H, m), 2.81-3.25(2H, m), 3.27-3.31(3H, m), 3.32-3.94(12H, m), 4.76-4.87(1H, m), 6.53-6.72(2H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.11-7.16(1H, m), 7.19-7.36(3H, m). LRMS: APCI<sup>+</sup> m/z 524 [MH<sup>+</sup>].

[0599] 제조예 93 내지 97

[0600] 이들 화합물은 하기 표에 열거한 적절한 전구체를 사용하여 제조예 92의 방법에 의해 제조하였다:

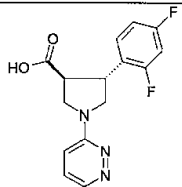
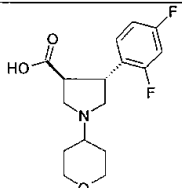
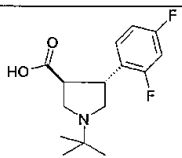
| 제조예             | 구조                                                                                 | MS MH <sup>+</sup> 이온 | 전구체<br>(제조예 번호) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 93 <sup>A</sup> |   | 504                   | 71              |
| 94 <sup>C</sup> |   | 524                   | 84              |
| 95 <sup>D</sup> |   | 524                   | 85              |
| 96 <sup>B</sup> |   | 231                   | 34              |
| 97 <sup>E</sup> |  | 210                   | 3               |

A = 에피머의 혼합물; B = 단일 에피머; C = 클로로-페닐 치환 부위에서 미지의 절대 배열을 갖는 단일 에피머; D = 제조예 94의 화합물에 대해 클로로-페닐 치환 부위에서 대향 배열을 갖는 단일 에피머; E = 라세미

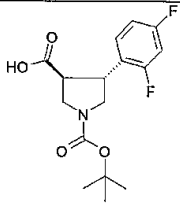
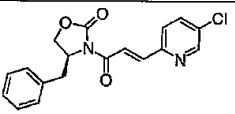
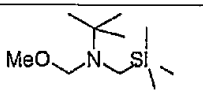
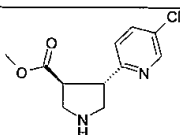
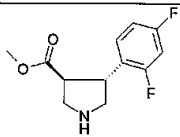
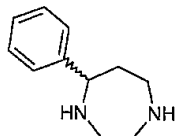
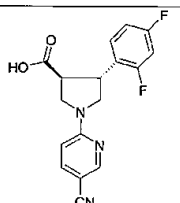
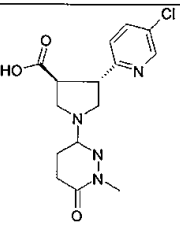
[0601]

[0602] 제조예 98 내지 108

[0603] 이들 화합물은 하기 표에 열거한 특허 문헌에 기재되어 있다:

| 제 조 예 | 구 조                                                                               | 참 조 특 허                     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 98    |  | WO2007/015157<br>제 조 예 11   |
| 99    |  | WO2007/047496<br>화 합 물 78-6 |
| 100   |  | WO2007/015157<br>제 조 예 5    |

[0604]

|     |                                                                                     |                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 101 |    | WO2007/015157<br>제조예 13 |
| 102 |    | WO2007/096763<br>제조예 5  |
| 103 |    | WO2007/015162<br>제조예 2  |
| 104 |    | WO2007/096763<br>제조예 11 |
| 105 |    | WO2007/015157<br>제조예 8  |
| 106 |   | EP899264<br>실시예 1D)     |
| 107 |  | WO2007/015162<br>제조예 57 |
| 108 |  | WO2007096763<br>제조예 15  |

[0605]

[0606] 생물학적 데이터

[0607] 본 발명의 대표적인 화합물의 생물학적 데이터를 하기에 제시하였다:

| 실시예 | MC4<br>EC <sub>50</sub><br>(nM) | MC4<br>MSH<br>Ki<br>(nM) | MC3<br>EC <sub>50</sub><br>(nM) | MC3<br>MSH<br>Ki<br>(nM) | HLM:Clint,<br>app | 3μM에서<br>3A4 억제율<br>(%) |
|-----|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|
| 1   | 159                             | 2090                     | -                               | 2980                     | 31                | 63                      |
| 2   | 19                              | 269                      | -                               | 375                      | 39                | 60                      |
| 3   | 42.4                            | 521                      | -                               | 3130                     | 60                | 30                      |
| 4   | 145                             | 555                      | -                               | 815                      | 237               | 36.5                    |
| 5   | 23.2                            | 226                      | -                               | 1680                     | 17.4              | 80.4                    |
| 6   | 1.12                            | 28.4                     | 300                             | 89.5                     | 13.5              | 54.2                    |
| 7   | 11.9                            | -                        | -                               | 10100                    | 26.2              | -                       |
| 8   | 52.1                            | 1010                     | -                               | 11500                    | 17                | 23.9                    |
| 9   | 52.8                            | 1530                     | -                               | 12600                    | 44.7              | 29.1                    |
| 10  | 17.3                            | 300                      | 4190                            | 6590                     | 22.1              | 37.1                    |
| 11  | 6.73                            | 200                      | 3390                            | 4090                     | 23.6              | 53.5                    |
| 12  | 32.8                            | 807                      | -                               | 4150                     | 17                | 34                      |
| 13  | 13.8                            | 366                      | -                               | 5000                     | 37.8              | 48.8                    |
| 14  | 13.4                            | 378                      | 8590                            | 4060                     | 82.8              | 56.1                    |
| 15  | 10.6                            | 144                      | 3180                            | 3380                     | 57.4              | 64.4                    |
| 16  | 18.5                            | 378                      | -                               | 2100                     | 92.6              | 55.5                    |
| 17  | 43.3                            | 513                      | -                               | 2780                     | 118               | 66.9                    |
| 18  | 152                             | -                        | -                               | -                        | 34                | 24.2                    |
| 19  | 64.8                            | -                        | -                               | -                        | 62.6              | 41                      |
| 20  | 5.46                            | 68.6                     | 1660                            | 386                      | 18.1              | 50.2                    |
| 21  | 9.42                            | -                        | -                               | -                        | -                 | 35.1                    |
| 22  | 5.25                            | -                        | -                               | -                        | -                 | 59.2                    |
| 23  | 4.31                            | -                        | -                               | -                        | 29.1              | 56.2                    |
| 24  | 2.27                            | -                        | -                               | -                        | 37.3              | 43.4                    |
| 25  | 2.27                            | -                        | -                               | -                        | 37.3              | 43.4                    |
| 26  | 8.31                            | -                        | -                               | -                        | 30.2              | 20.4                    |
| 27  | 5.02                            | -                        | -                               | -                        | 20.4              | 25.7                    |

[0608]

|    |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|------|
| 28 | 3.4  | -    | -    | -    | 21.5 | 40.8 |
| 29 | 2.23 | -    | 506  | -    | 21.4 | 60.8 |
| 30 | 6.01 | -    | -    | -    | 18.2 | 36.8 |
| 31 | 1.23 | 28.2 | 412  | -    | 21.8 | 40.8 |
| 32 | 6.63 | -    | -    | -    | 14.8 | -    |
| 33 | 3.5  | -    | -    | -    | 17   | 45.2 |
| 34 | 3.9  | -    | -    | -    | 30.9 | 69.2 |
| 35 | 5.29 | -    | -    | -    | -    | 68.3 |
| 36 | 7.67 | -    | -    | -    | -    | -    |
| 37 | 2.11 | -    | -    | -    | 13.9 | 42.3 |
| 38 | 6.9  | -    | -    | -    | -    | -    |
| 39 | 38   | -    | 942  | -    | 177  | 87.5 |
| 40 | 29   | -    | 607  | -    | 156  | 79.5 |
| 41 | 25.1 | -    | 6670 | -    | 41   | 88   |
| 42 | 122  | 1390 | -    | 5370 | 217  | 41   |
| 43 | 397  | -    | -    | -    | 52   | -    |
| 44 | 5.58 | -    | -    | -    | 173  | 54.5 |
| 45 | 10.8 | 121  | -    | 101  | 234  | 75.8 |
| 46 | 19.7 | -    | -    | -    | 71.1 | 27.3 |
| 47 | 5.11 | -    | -    | -    | 20.6 | 54.2 |
| 48 | 85.5 | 585  | -    | 2660 | 55   | 61.5 |
| 49 | 21.1 | 208  | -    | 2230 | 86   | 42.5 |
| 50 | 74   | 379  | -    | 1610 | 266  | 76.5 |
| 51 | 3.29 | -    | -    | 212  | -    | 75.2 |
| 52 | 35.2 | -    | -    | -    | -    | 0    |
| 53 | 14.7 | -    | -    | -    | 27.7 | 58.5 |
| 54 | 44.8 | -    | -    | -    | 32.8 | -    |
| 55 | 5.16 | -    | -    | 154  | 9.75 | 70.6 |
| 56 | 2.99 | 71.1 | 1220 | 187  | 20.5 | 54.2 |
| 57 | 44.8 | -    | -    | -    | 32.8 | -    |
| 58 | 22.1 | -    | -    | -    | -    | 46.5 |
| 59 | 25.2 | -    | -    | -    | 55.4 | 38.4 |
| 60 | 4.81 | 90.9 | -    | -    | 31.1 | 44.9 |
| 61 | 25.3 | -    | -    | -    | 13.9 | 40   |
| 62 | 18.4 | 3660 | -    | -    | -    | 0    |

[0609]

|    |       |      |       |       |      |      |
|----|-------|------|-------|-------|------|------|
| 63 | 85.3  | -    | -     | -     | 9.43 | 55.6 |
| 64 | 247   | -    | -     | -     | -    | -    |
| 65 | 16.6  | -    | -     | 6860  | 23.1 | -    |
| 66 | 2.99  | 71.1 | 1220  | 187   | 20.5 | 54.2 |
| 67 | 7.73  | 58.9 | 177   | 162   | 21.4 | 29.5 |
| 68 | 4.3   | 21.7 | 728   | 308   | 13.7 | 29.5 |
| 69 | 7.6   | 16.4 | -     | 990   | 8    | 53   |
| 70 | 20.6  | 686  | 4040  | 5880  | 28.3 | 36   |
| 71 | 55.4  | 1050 | -     | 10300 | 43.4 | 49.5 |
| 72 | 26.1  | 71.4 | 88.6  | 141   | 13   | 20.4 |
| 73 | 12.2  | 225  | 544   | 981   | 53   | 88   |
| 74 | 86.7  | 1390 | -     | 19600 | 74   | 56   |
| 75 | 10.7  | 84.7 | -     | 462   | 8    | 73.5 |
| 76 | 50    | 344  | 604   | 960   | 11   | 33.5 |
| 77 | 54.6  | -    | 33400 | -     | 43   | 56.5 |
| 78 | 40.3  | 303  | 3320  | 3220  | 54   | 49   |
| 79 | 17.1  | 107  | 1820  | 1110  | 22   | 51   |
| 80 | 5.41  | 49.8 | -     | 627   | 19   | 70.5 |
| 81 | 20    | 122  | 33300 | 1750  | 18   | 32   |
| 82 | 60.6  | 5180 | -     | 19400 | 66   | 47   |
| 83 | 32.1  | 1690 | 33300 | 8110  | 23   | 29   |
| 84 | 206   | -    | -     | 35300 | 27.9 | -    |
| 85 | 404   | -    | -     | 35300 | 48.4 | 30.5 |
| 86 | 97.2  | -    | -     | 35300 | 29.6 | 20.3 |
| 87 | 168   | 927  | 33300 | 2150  | -    | 50   |
| 88 | 5.38  | 24   | 148   | 153   | 40.1 | 21.5 |
| 89 | 14.3  | 31.3 | 764   | 402   | 42.9 | 28.5 |
| 90 | 1.83  | 12   | 456   | 230   | 11.7 | 53.8 |
| 91 | 20.2  | 383  | 7380  | 4300  | 46.9 | 33   |
| 92 | 274   | 1770 | -     | 17900 | 32.4 | 33.5 |
| 93 | 14.5  | -    | -     | 4900  | 29.3 | 18.9 |
| 94 | 25.6  | -    | -     | 6690  | 78.1 | 46.6 |
| 95 | 8.18  | -    | -     | 4040  | 41.7 | 41.9 |
| 96 | 0.852 | -    | -     | -     | 31.3 | 76.9 |
| 97 | 157   | 1620 | -     | 3720  | 247  | 63   |

[0610]

|     |      |      |       |      |      |      |
|-----|------|------|-------|------|------|------|
| 98  | 5.26 | 52   | -     | 201  | 13.9 | 46.9 |
| 99  | 27.6 | 626  | 33400 | 2970 | 313  | 61.5 |
| 100 | 7.16 | 189  | 436   | -    | 83   | 65.5 |
| 101 | 7.12 | 77.9 | 114   | 715  | 143  | 83   |
| 102 | 12   | 174  | -     | 545  | 16   | 65   |
| 103 | 9.79 | 316  | 332   | 1540 | 102  | 53.8 |
| 104 | 18   | 583  | -     | 9080 | 69.2 | 48   |
| 105 | 36.1 | 92.2 | 33300 | 571  | 42   | 37.5 |
| 106 | 6.4  | 28.5 | -     | 250  | 38   | 66.5 |
| 107 | 27.7 | 96.4 | -     | 683  | 47   | 55.5 |
| 108 | 123  | 180  | 33400 | 875  | 59   | 63.5 |
| 111 | 14.7 | 68.4 | 33300 | 942  | 24   | 66.5 |
| 112 | 3.38 | 17.4 | -     | 404  | 15   | 65.5 |
| 113 | 12.7 | 50.5 | -     | 1300 | 24.8 | 44.3 |
| 114 | 73.4 | 20.8 | -     | 1150 | 16.4 | 27.5 |
| 115 | 15.7 | 53.9 | 33300 | 1090 | 22.7 | 58.2 |
| 116 | 3.6  | 24.3 | -     | 573  | 12   | 75   |
| 117 | 34.9 | 33.6 | 8360  | 1150 | 35.1 | 44.5 |
| 118 | 1.83 | 24.7 | 8200  | 178  | 23.2 | 48   |
| 119 | 8.53 | 22.3 | 11200 | 900  | 18.8 | 54.5 |

- 측정되지 않음

[0611]