(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07D 401/12
A61K 31/44

(45) 공고일자 2005년09월30일
(11) 등록번호 10-0484331
(24) 등록일자 2005년04월12일

(21) 출원번호 10-1997-0708868
(22) 출원일자 1997년12월05일
번역문 제출일자 1997년12월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US1996/007804
국제출원일자 1996년05월28일

(65) 공개번호 10-1999-0022388
(43) 공개일자 1999년03월25일

(87) 국제공개번호 WO 1996/40682
국제공개일자 1996년12월19일

(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 캐나다, 일본, 대한민국, 멕시코,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

(30) 우선권주장 08/474,873 1995년06월07일 미국(US)
08/485,537 1995년06월07일 미국(US)

(73) 특허권자
아보트 러보러터리즈
미국, 일리노이 60064-6050, 아보트 파크, 아보트 파크 로드 100

(72) 발명자
홀라데이 마크 더블유
미국 일리노이주 60048 리버티빌 톤애플 레인 415

린 난-호릉
미국 일리노이주 60060 문델라인 나이츠-브릿지 220

라이더 케이트 비
미국 일리노이주 60073 라운드 레이크 파크 워터뷰 드라이브 862

혜 윤
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 젠씨 애비뉴 9605 아파트먼트 에이치
2

(74) 대리인
김영관
이병호
홍동오

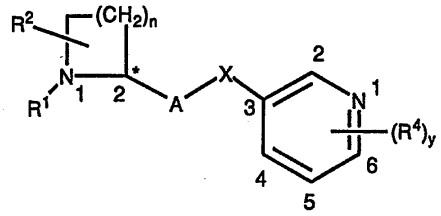
심사관 : 이미정

(54) 화학적시냅스전달을조절하는데유용한3-피리딜옥시알킬헤테로사이클릭에테르화합물

요약

본 발명은 화학적 시냅스 전달을 조절하는데 있어 유용한 신규한 화학식 I의 3-피리딜옥시메틸 헤테로사이클릭 에테르 화합물, 치료학적으로 효과적인 이의 약제학적 조성물 및 포유동물에 있어 시냅스 전달을 선택적으로 조절하기 위한 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식에서,

*는 키랄성 중심이고,

n, X, R^1, R^2, A 및 B는 명세서에서 정의한 바와 같다.

명세서

기술분야

본 발명은 화학적 시냅스 전달을 조절하는 3-피리딜옥시메틸 헤테로사이클릭 에테르 화합물, 이러한 화합물의 치료학적으로 효과적인 약제학적 조성물 및 시냅스 전달을 선택적으로 조절하는 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

화학적 시냅스 전달을 선택적으로 조절하는 화합물은 시냅스 전달에 있어서의 기능장애와 연관된 질환을 치료하는데 있어서 치료학적 용도를 제공한다. 이러한 용도는 전-시냅스 화학 전달 또는 후-시냅스 화학 전달의 조절로부터 나올 수 있다. 결국, 시냅스 화학 전달의 조절은 시냅스 막의 흥분성 조절의 직접적인 결과이다. 막 흥분성의 전시냅스 조절은 신경전달자를 합성하고, 저장하며 방출하기 위해 신경 말단에 존재하는 기관 및 효소에 대한 활성 화합물의 직접 효과 및 활성적인 재-흡수의 과정으로부터 발생한다. 막 흥분성의 후시냅스 조절은 신경전달자 작용에 반응하는 세포질 기관에 대한 활성 화합물의 영향으로부터 발생한다.

화학 시냅스 전달에 포함된 과정의 해석은 본 발명의 더욱 효과적인 적용을 설명하는데 도움을 줄것이다(참조: For a fuller explanation of chemical synaptic transmission refer to Hoffman et al., "Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems." In: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, and A. Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, New York, 1996, pp. 105-139).

통상적으로, 화학 시냅스 전달은 신경 액손에서 모든 작용 포텐셜을 유발하거나 어떠한 작용 포텐셜도 유발하지 않는 역치 이상의 시냅스 연결부의 전이막 전위(transmembrane potential)를 감극시키는 자극으로 개시된다. 작용 포텐셜은 이온 유입이 신경전달자 분비 및 후시냅스 세포로의 "전달"을 이끄는 이동 과정을 활성화시키는 신경 말단에 전달된다. 신경전달자 형태로 중추 및 말초 신경계로부터의 명령을 받는 세포를 "흥분 가능한 세포"라 한다. 흥분 가능한 세포는 신경, 평활근 세포, 심장 세포 및 선(gland)과 같은 세포이다. 흥분가능한 세포에 대한 신경전달자의 효과는 특수한 신경전달자에 대한 후시냅스 수용체의 특성과 기타 신경전달자가 존재하는 정도에 따라 흥분 또는 억제 후시냅스 포텐셜(각각 EPSP 또는 IPSP)을 유발시킬 수 있다. 특수한 신경전달자가 흥분이나 억제를 유발하는가의 여부는 원칙적으로 후시냅스 막(즉, 흥분가능한 세포)내에 개방되어 있는 이온채널상에 의존한다.

EPSP는 통상적으로 양이온(즉, Na^+ 및 K^+)에 대한 침투능의 일반적인 증가에 기인한 막의 국소 분극화로부터 초래되는 반면, IPSP는 주로 보다 작은 이온(K^+ 및 Cl^-포함)에 대한 침투능의 증가에 기인한 막의 흥분력의 안정화 또는 고분극화의 결과이다. 예를 들어, 신경전달자인 아세틸콜린은 Na^+ 및 K^+에 대한 침투 채널을 개방시킴으로써 골격근 연결부에서 자극한다. 심장 세포와 같은 다른 시냅스에서, 아세틸콜린은 주로 K^+ 콘덕턴스(conductance)로부터 발생하는 억제제일 수 있다.

본 발명의 화합물의 생물학적 효과는 아세틸콜린 수용체의 특수한 아형(subtype)의 조절로부터 발생한다. 따라서, 2개의 수용체 아형간의 차이를 이해하는 것이 중요하다. 아세틸콜린 수용체의 2개의 뚜렷한 아군은 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 무스카린성 아세틸콜린 수용체로 정의된다(참조: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, op. cit).

이러한 수용체 아형의 반응은 제2의 전령 시스템의 완전히 상이한 두 부류에 의해 중재된다. 니코틴성 아세틸콜린 수용체가 활성화되는 경우, 반응은 신경막을 통한 특수 세포외 이온(즉, Na^+ 및 K^+ 및 Ca^{++})의 유입 증가에 있다. 대조적으로, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성화는 G-단백질과 이노시톨 포스페이트와 같은 복합 분자를 포함하는 세포내 시스템내 변화를 초래한다. 즉, 니코틴성 아세틸콜린 수용체 활성화의 생물학적 결과는 무스카린 수용체 활성화의 생물학적 결과와 상이하다. 유사한 방식으로, 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 억제는 여전히 다른 생물학적 효과를 초래하며, 이는 무스카린성 수용체 억제에서 유발되는 것과는 명확하게 상이하다.

상기 나타낸 바와 같이, 화학 시냅스 전달에 영향을 미치는 약물 화합물이 지시될 수 있는 2개의 기본 부위는 전시냅스 신경 말단과 후시냅스 막일 수 있다. 전시냅스 부위에 지시된 약물의 작용은 유사한 분비 구조에서 방출되는 신경전달자와 반응하는 전시냅스 수용체를 통해서(즉, 자가수용체를 통해), 또는 다른 신경전달자에 반응하는 전시냅스 수용체를 통해서(즉, 이종수용체를 통해) 중재될 수 있다. 후시냅스 막에 대해 지시된 약물의 작용은 내인성 신경전달자의 작용을 모사하거나 후시냅스 수용체와 내인성 신경전달자의 상호작용을 억제한다.

후시냅스 막 흥분성을 조절하는 약물의 전통적인 예는 골격근상에서 니코틴성 아세틸콜린-제어된 채널 수용체와 상호작용하는 신경근육 차단제, 예를 들면, 쿠라레와 같은 경쟁제(안정화제) 또는 석시닐콜린과 같은 분극제이다.

중추 신경계에 있어, 후시냅스 세포는 이들과 충돌하는 많은 신경전달자를 지닐 수 있다. 이것은 제공된 세포를 조절하는데 요구되는 화학 시냅스 전달의 정밀한 전체적 균형을 알기 어렵게 한다. 그럼에도 불구하고, 단지 하나의 전시냅스 수용체 또는 후시냅스 수용체에 선택적으로 영향을 미치는 화합물을 설계함으로써, 모든 다른 유입물의 전체적인 균형을 조절할 수 있다. 명확하게는 CNS 질환에 있어 화학 시냅스 전달이 더욱 잘 이해되며, 이러한 질환을 치료하기 위한 약물을 설계하기가 더욱 용이하다.

특수한 신경전달자가 CNS에서 어떻게 작용하는지를 아는 것은 특정의 CNS-활성 약물을 사용하여 치료될 수 있는 질환에 대하여 숙고가능하도록 한다. 예를 들어, 도파민은 사람 및 동물에 있어 중추 신경계내 중요한 신경전달자로서 광범위하게 인식되고 있다. 도파민의 약리학에 대한 많은 측면은 문헌[참조: Roth and Elsworth, "Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons", In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, F.E. Bloom and D.J. Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, pp 227-243]에서 찾을 수 있다. 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자는 심각한 운동성 조절의 상실을 초래하는 니그로선조체 경로(nigrostriatal pathway)의 뉴우런을 포함하는 도파민이 일차적으로 상실되어 있다. 도파민 결핍을 도파민 모사체로 대체하는 치료 방법 및 도파민 방출 및 기타 신경전달자를 조절하는 약리학적 제제를 투여하는 치료 방법은 치료학적으로 유리한 것으로 밝혀졌다(참조:"Parkinson's Disease", In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, op. cit, pp 1479-1484)

신규하고 선택적인 신경전달자 조절제가 여전히 고려되고 있으며, 현재 하나 이상이 중요하게 유용할 것으로 고려되나 여전히 질환 상태 또는 행위 모델을 잘 조절하지 못하고 있다. 예를 들어, 알츠하이머 질환 또는 파킨슨 질환에서 관찰되는 바와 같은 치매는 거의 치료불가능한 질환으로 남아있다. 만성주정중독증 및 니코틴 금단증의 증상은 집중-결핍성 질환(Attention-Deficit Disorder: ADD)에서와 같은 중추 신경계의 양태를 포함한다. 이러한 질환 및 관련된 질환에 대한 특수한 제제는 수적으로 거의 존재하지 않거나 전혀 존재하지 않는다.

신경성 니코틴 수용체에 대해 선택적인 콜린성 리간드로서의 작용(즉, 화학 시냅스 전달을 조절하는 작용)을 가지고 있는 화합물의 CNS-활성제로서의 가능한 용도에 대한 거의 완벽한 기술이 본원에서 참조로 인용하고 있는 군(Gunn) 등의 미국 특허 제5,472,958호(1995년 12월 5일 허여)에서 발견된다.

존재하는 아세틸콜린 효능제는 상술된 상태를 치료하는데 있어 치료학적으로 덜-최적이다. 예를 들어, 이러한 화합물은 우수하지 않는 약력학(즉, 아레콜린 및 니코틴의 경우), 불량한 효능 및 선택성의 결여(즉, 니코틴의 경우), 불량한 CNS 침투(즉, 카바콜) 또는 불량한 경구 생이용성(즉, 니코틴의 경우)을 갖는다. 또한, 기타 제제는 저체온증, 운동저하 및 진전을 포함하는 많은 바람직하지 않는 중추 효능제 작용 및 축동, 라크리메이션((lachrymation), 배변 및 빈맥을 포함하는 말초 부작용을 갖는다(참조: Benowitz et al., in: Nicotine Psychopharmacology, S. Wonnacott, M.A.H. Russell, & I.P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112-157; and M. Davidson, et al., in Current Research in Alzheimer Therapy, E. Giacobini and R. Becker, ed.; Taylor & Francis: New York, 1988; pp 333-336).

진통 및 혈압강하 활성이 있는 각종의 헤테로사이클릭 2-피롤리디닐옥시-치환된 화합물이 쉐플러(Scheffler) 등(참조: 미국 특허 제4,643,995호) 및 토미오카(Tomioka) 등(참조: Chem. Pharm. Bull, 38:2133-5, 1990)에 의해 기술되어 있다.

특정의 기타 2-피리딜옥시-치환된 화합물도 특히 엔젤(Engel)등의 미국 특허 제4,946,836호에 진통 활성을 갖는 것으로써 기술되어 있다.

3-위치에서 헤테로사이클옥시 그룹으로 치환된 피롤리딘 또는 아제티딘 잔기를 갖는 각종의 다른 화합물도 또한 기술되어 있다(참조: A. D. Cale의 미국 특허 제4,592,866호; A. D. Cale의 제4,705,853호 및 Taylor 등의 제4,956,359호 및 Schoehe 등의 제5,037,841호 및 Sugimoto 등의 유럽 특허원 제296560A2호).

인지 작용을 증진시키데 유용한 특정의 니코틴-관련 화합물은 1994년 1월 11일에 허여된 린(Lin) 등의 미국 특허 제5,278,176호에 보고되어 있다. 또한 유사한 작용을 갖는 2-(니트로)페녹시 화합물도 군(Gunn) 등의 1995년 12월 5일 허여된 미국 특허 제5,472,958호에 보고되어 있다.

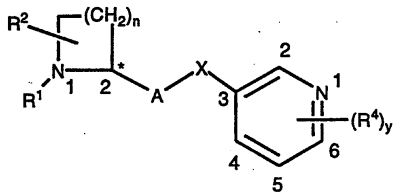
1994년 4월 28일 공개된 아브레오(Abreo) 등의 국제 특허 출원 제94 08992호는 특히, 비치환되거나 Br, Cl, F, 하이드록시, C_1-C_3-알킬 또는 C_1-C_3-알콕시와 같은 그룹에 의해 피리딘 환상에서 일치환된 각종의 3-피리딜옥시-헤테로사이클릭 화합물을 기술하고 있으며, 또한 이러한 화합물은 인지 작용을 향상시키는 능력을 갖는 것으로 기술하고 있다.

발명의 요약

본 발명에 따라서, 3-피리딜옥시알킬 헤테로사이클릭 에테르 화합물 부류가 시냅스 전달을 조절하는데 유용한 선택적이고 강력한 뉴우런의 니코틴 콜린성 화합물임이 밝혀졌다.

기본 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭을 제공한다.

화학식 I



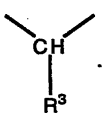
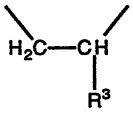
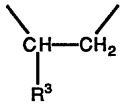
상기 화학식에서,

*는 키랄 중심을 나타내고,

n은 1, 2 또는 3의 정수이며,

X는 산소 또는 황이고, R^1은 수소, 알릴 및 C_1-C_6-알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되고,

치환체 R^2는 수소이거나 n이 2일 경우 $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, -Br, -Cl, -F, -OH, -CN, -(C_1-C_3-알콕실), $-OCOCH_3$ 및 O-메탄설포닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 단일 치환체이며, 단 R^2가 피롤리디닐 환의 3-위치 또는 5-위치에서 치환된 경우 이것은 C_1-C_3-알킬 그룹이며,

그룹 A는 화학식  및  및  (여기서, R^3은 H이거나 C_1-C_6-알킬이다)로 이루어진 그룹중에서 선택되고;

정수 y는 1, 2, 3으로부터 선택되는 데, 단,

a) y가 1인 경우, R^4는 (i) 피리딘 환의 2-위치에서 염소 및 불소중에서 선택된 단일 치환체 및 (ii) 피리딘 환의 5- 또는 6-위치에서 치환된 -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-NH_2$, -NH-CHO, $-NHCO(C_1$-C_3-알킬), $-N(C_1$-C_3-알킬)$-CO(C_1$-C_3-알킬), $-NH-(C_1$-C_6-알킬), $-N(C_1$-C_3-알킬$)_2$, -COOH, $-COO(C_1$-C_3-알킬), $-CONH_2$, $-CONH(C_1$-C_3-알킬), -CONH벤질 및 $-OCO(C_1$-C_3-알킬)로 이루어진 그룹중에서 선택된 단일 치환체로 이루어진 그룹중에서 치환되며;

b) y가 2인 경우, R^4는 피리딘 환의 2,5-, 2,6- 또는 5,6-위치에서 치환되고, 여기서 2-위치 치환체는 -Br, -Cl, -F, -OH, -(C_1-C_4-알킬) 및 -(C_1-C_3-알콕시)로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 피리딘 환의 5- 또는 6-위치에서의 치환체는 -Br, -Cl, -F, -OH, -(C_1-C_4-알킬), -CN, CF_3, $-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, -(C_1-C_3-알콕시), $-NH_2$, -NH-CHO, $-NHCO(C_1$-C_3-알킬), $-N(C_1$-C_3-알킬$)CO(C_1$-C_3-알킬), $-NH-(C_1$-C_3-알킬), $N(C_1$-C_3-알킬$)_2$, -COOH, $-COO(C_1$-C_3-알킬), $-CONH_2$, $-CONH-(C_1$-C_3-알킬), -CONH벤질 및 $-OCOC_1$-C_3-알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

c) y가 3인 경우, R^4는 피리딘 환의 2-위치에서 -Br, -Cl, -F, -OH, C_1-C_4-알킬 및 C_1-C_3-알콕시로 이루어진 그룹중에서 선택된 치환체 및 피리딘 환의 5- 및 6-위치에서 -Br, -Cl, -F, -OH, C_1-C_4-알킬, -CN, CF_3, $-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, -(C_1-C_3-알콕시), $-NH_2$, -NH-CHO, $-NHCO(C_1$-C_3-알킬), $-N(C_1$-C_3-알킬$)CO(C_1$-C_3-알킬), $-NH-(C_1$-C_3-알킬), $N(C_1$-C_3-알킬$)_2$, -COOH, $-COO(C_1$-C_3-알킬), $-CONH_2$, $-CONH-(C_1$-C_3-알킬), -CONH벤질 및 $-OCO(C_1$-C_3-알킬)로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 제2 또는 제3 치환체이다.

다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 시냅스 전달을 선택적으로 조절하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

다른 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물을 시냅스 전달을 선택적으로 조절할 필요가 있는 포유동물에게 투여함을 포함하여 시냅스 전달을 선택적으로 조절하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

바람직한 한 양태에서, 본 발명의 화합물은 n이 1인 화학식 I의 치환된 아제티딘 화합물 부류를 포함한다.

다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물은 n이 2인 화학식 I의 치환된 피롤리딘 화합물 부류를 포함한다.

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 n이 3인 화학식 I의 치환된 피페리딘 화합물 부류를 포함한다.

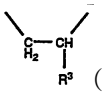
본 발명의 추가의 바람직한 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물중 그룹 X는 산소이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물중 그룹 X는 황이다.

본 발명의 추가의 바람직한 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물중 그룹 A는 화학식



,


및


(여기서, R^3은 상기 정의한 바와 같다)로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

본 발명의 특히 바람직한 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물중 n은 0 또는 1이고, X는 산소이며, A는 화학식 

이고 R^3은 H이다.

화학식 I의 화합물중 n이 1인 본 발명의 영역에 속하는 치환된 아제티디닐 화합물의 대표적인 것으로는 다음 화합물이 포함된다:

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

2-플루오로-3-(2(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-플루오로-3-(2(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-클로로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 및

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

본 발명의 치환된 바람직한 아제티디닐 화합물은 다음 화합물을 포함한다:

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-플루오로-3-(2(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

2-플루오로-3-(2(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-시아노-3-(2(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 및

6-플루오로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

n이 2인 상기 화학식 I의 화합물중 본 발명의 영역에 포함되는 대표적인 치환된 피롤리딘 화합물은 다음 화합물을 포함한다:

5-에틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

3-((시스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-((트랜스-4-시아노메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((1-메틸-2-(R)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-((시스-3-프로필-2-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-((트랜스-4-메탄설포닐옥시-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

6-하이드록시메틸-3-((1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((트랜스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((시스-4-시아노-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((시스-4-플루오로메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘;

3-(2-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘;

3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘;

3-(2-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘;

3-(2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘;

3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘;

*5-니트로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 및

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

본 발명의 바람직한 치환된 피롤리디닐 화합물은 다음 화합물을 포함한다:

5-에틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

3-((시스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-((트랜스-4-시아노메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((1-메틸-2-(R)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-((시스-3-프로필-2-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘;

3-(트랜스-4-메탄설포닐옥시-1-메틸-2-(S)-이리딘;

6-하이드록시메틸-3-((1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((트랜스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((시스-4-시아노-1-메틸-2(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

3-((시스-4-플루오로메틸-1-메틸-2(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘;

5-아미노-3-(1-메틸-2(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘;

3-(2-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘;

3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘;

3-(2-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘;

3-(2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘;

5-니트로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 및

5-에틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

정의

본원에서 사용된 용어 "C_1-C_3-알킬", "C_1-C_4-알킬" 또는 "C_1-C_6-알킬"은 각각 1개 내지 3개 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. C_1-C_4-알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이

소프로필, n-부틸 및 t-부틸을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. C_1-C_3-알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 포함하며, C_1-C_6-알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 네오펜틸, n-헥실을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

본원에서 사용된 것으로서 용어 "C_1-C_3-알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 잔기에 부착된 앞서 정의한 바와 같은 C_1-C_3-알콕시 그룹을 말한다. C_1-C_3-알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

하나 이상의 비대칭 중심은 본 발명의 화합물중에 존재할 수 있다. 달리 제시한 경우를 제외하고, 본 발명은 이의 각종 입체이성체 및 이의 혼합물을 포함한다.

본원에 사용된 것으로서, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 독성, 자극, 알레르기성 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 의학적 판단의 영역내에 속하며 충분한 이익/위험 비를 갖는 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당해분야에 공지되어 있다. 이의 예로서는 본원에서 참조로 인용한 문헌[참조:S.M. Berge 등의 문헌인, J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19(1977)]에 상세히 기술되어 있다. 이 염은 본 발명의 화합물의 분리 및 정제동안에 반응계 자체내에서 제조될 수 있거나, 유리 염기 작용기를 적합한 유기산과 반응시킴에 의해 별개로 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산을 사용하거나, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용하여 형성되거나 이온 교환과 같은 당해분야에서 사용된 기타의 방법으로 형성된 아미노 그룹의 염이다. 기타 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 경우에 따라, 할라이드, 수산화물, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 역이온을 사용하여 형성된 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

용어 "프로드럭"은 생체내에서 예를 들면, 혈액중에서 가수분해에 의해 신속하게 전환되어, 화학식 I의 모 화합물을 생성하는 화합물이다. 티. 히구치(T. Higuchi) 및 브이. 스텔라(V. Stella)는 문헌[참조: Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)]에서 프로드럭 개념을 기술하였다. 카복실 그룹을 포함하는 화합물에 대한 프로드럭으로써 유용한 에스테르의 예는 문헌[참조: pages 14-21 of Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application, edited by E.B. Roche, Pergamon Press (1987)]에서 찾을 수 있다.

용어 "프로드럭 에스테르 그룹"은 생리학적 조건하에서 가수분해되는 몇 개의 에스테르 형성 그룹중의 어느것을 말한다. 프로드럭 에스테르 그룹의 예는 피보일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸외에 당해 분야에 공지된 기타 이러한 그룹을 포함한다.

본원에 사용된 것으로써, 용어 "약제학적으로 허용되는 에스테르"는 생체내에서 가수분해되는 에스테르를 말하며 사람 체내에서 용이하게 분해되어 모 화합물 또는 이의 염을 생성하는 것들을 포함한다. 적합한 에스테르 그룹은 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 지방족 카복실산, 특히 알카노산, 알케노산, 사이클로알카노산 및 알칸디오산(여기서, 각각의 알킬 또는 알케닐 잔기의 탄소수는 유리하게는 6개 이하이다)을 포함한다. 특수한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸석시네이트를 포함한다.

약자

하기 반응식 및 실시예의 기술에서 사용된 약자는 다음과 같다: t-부틸옥시카보닐의 경우 BOC, 에틸 에테르의 경우 Et_2O, 에틸 아세테이트의 경우 EtOAc, 디에틸아조디카복실레이트의 경우 DEAD, 4-디메틸아미노피리딘의 경우 DMAP,

디메틸 포름아미드의 경우 DMF, 디페닐포스포릴 아자이드의 경우 DPPA, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 HCl의 경우 EDC, 에틸 아세테이트의 경우 EtOAc, 메탄올의 경우 MeOH, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 경우 $NaN(TMS)_2$, N-메틸모르폴린 N-옥사이드의 경우 NMMO, 페닐의 경우 Ph, 트리에틸아민의 경우 TEA, 트리플루오로아세트산의 경우 TFA, 테트라하이드로 푸란의 경우 THF, 트리페닐포스핀의 경우 TPP.

약제학적 조성물

본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 비독성의 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충진제, 희석제, 봉입 물질 또는 특정 유형의 제형 보조제를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 공급될 수 있는 물질의 일부 예는 락토즈, 글루코즈 및 슈크로즈와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈 및 셀룰로즈 아세테이트와 같은 셀룰로즈 및 이의 유도체; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; 땅콩 오일, 면화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일과 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열질 유리수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 인산염 완충액외에 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 기타 비독성의 상용성 윤활제, 착색제, 이완제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 향료이며, 또한 방부제 및 산화방지제도 제형업자의 판단에 따라 조성물중에 존재할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 사람 및 기타 동물에 경구, 직장, 비경구, 지망막하조내, 질내, 복강내, 국소에(산제, 연고 또는 점적제), 볼내에 투여되거나 또는 경구 또는 비강 스프레이로서 투여될 수 있다.

경구용 액체 용량형은 약제학적으로 허용되는 유제, 미세유제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서르제를 포함한다. 활성 화합물외에, 액체 용량형은 당해 분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제[예: 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콘, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면화씨, 그라운드너트, 옥수수, 베아, 올리브, 아주까리 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물]을 함유할 수 있다. 불활성 희석제외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제와 같은 부형제, 감미제, 풍미제 및 향료를 포함할 수 있다.

주사용 제제, 예를 들어 멸균된 주사가능한 수성 또는 유성 현탁제를 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 멸균 주사가능한 액제, 현탁제 또는 유제, 예를 들면 1,3-부탄디올중의 액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정 오일도 용매 또는 현탁 매질로써 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 특정 블랜드의 고정 오일을 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 주사가능한 제제중에 사용된다.

주사가능한 제형은 예를 들면, 세균-보유 여과기를 통한 여과 또는 사용전에 멸균수 또는 기타 멸균된 주사가능한 매질중에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태인 멸균제를 도입시킴에 의해 멸균시킬 수 있다.

약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하내 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 서서히 하는 것이 흔히 바람직하다. 이것은 물에 난용성인 결정 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성할 수 있다. 이후 약물의 흡수 비율은 결국 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있는 용해율에 달려있다. 달리는, 비경구적으로 투여된 약물 형의 지연된 흡수를 오일 비히클중에 약물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성한다. 주사가능한 데포트(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해가능한 중합체중에서 약물의 미세캡셀 매트릭스를 형성시킴으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도가 조절될 수 있다. 기타 생분해가능한 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사가능한 데포트 제형은 또한 체조직과 혼화성인 리포좀 또는 미세유액중에 약물을 포집함으로써 제조한다.

직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 같은 적합한 무자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있으며 상온에서 고체이나 체온에서는 액체이므로 직장강 또는 질강내에서 용융되어 활성 화합물을 방출시킨다.

경구 투여용 고체 투여형은 캅셀, 정제, 필제, 산제 및 입제를 포함한다. 이러한 고체 용량형에 있어서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체(예: 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘) 및/또는 a) 충전제

또는 증량제(예: 전분, 락토즈, 슈크로즈, 글루코즈, 만니톨 및 살리신산), b)예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 슈크로즈 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 연석제, d) 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정의 실리케이트 및 탄산나트륨과 같은 분해제, e) 파라핀과 같은 액제 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제 및 i) 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캅셀제, 정제 및 필제의 경우, 용량형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

유사한 형태의 고체 조성물이 또한 락토즈 또는 우유 설탕과 같은 부형제 및 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 연- 및 경-충진된 젤라틴 캅셀중에 충진제로써 사용될 수 있다.

정제, 당의제, 캅셀제, 필제 및 입제의 고체 용량 형은 장용 피복제 및 약제학적 제형 분야에 잘 공지된 기타 피복제와 같은 피복제 및 외피를 사용하여 제조할 수 있다. 이들은 유백제를 함유할 수 있으며 또한 장관의 특정한 부위내에서 임으로 지연된 방식으로 활성 성분만을 또는 활성 성분을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 봉매(embedding) 조성물은 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

유사한 형태의 고체 조성물이 또한 락토즈 또는 우유 설탕과 같은 부형제 및 고 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연- 및 경-충진된 젤라틴 캅셀제중에 충진제로서 사용될 수 있다.

활성 화합물은 또한 상기한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 미세-봉입된 형태일 수 있다. 정제, 당의제, 캅셀제, 필제 및 입제의 고체 용량형은 장용 피복제, 방출 조절 피복제 및 약제학젝 제형 분야에 잘 공지된 기타 피복제와 같은 피복제 및 외피로 제조할 수 있다. 이러한 고체 용량형에서, 활성 화합물은 슈크로즈, 락토즈 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 용량형은 또한 실제로 그 자체로써, 불활성 희석제(예; 타정 윤활제) 및 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로즈와 같은 다른 타정 보조제외의 추가 물질을 포함할 수 있다. 캅셀제, 정제 및 필제의 경우에, 용량형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 유백제를 함유할 수 있으며 또한 장관의 특정 부위에서, 임의로 지연된 방식으로 활성 성분만을 또는 활성 성분을 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 봉매 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 용량형은 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 겔제, 산제, 액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 특정의 요구되는 방부제 또는 요구될 수 있는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형, 귀 점적제, 눈 연고, 산제 및 액제가 또한 본 발명의 영역중에 포함되는 것으로 간주된다.

연고제, 페이스트제, 크림제 및 겔제는 본 발명의 활성 화합물외에, 동물 및 야채 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로즈 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 이의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.

산제 및 스프레이제는 본 발명의 화합물외에, 락토즈, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 스프레이제는 클로로플루오로탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 추가로 함유할 수 있다.

경피용 패치는 체내로 화합물의 전달을 조절할 수 있는 장점이 있다. 이러한 용량형은 화합물을 적절한 매질중에 용해시키거나 분산시켜 제조할 수 있다. 흡수 증진제 또한 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키는데 사용될 수 있다. 이 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔중에 화합물을 분산시킴으로써 조절할 수 있다.

본 발명의 치료 방법에 따라서, 바람직한 결과를 수득하기에 필수적인 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 상기 결과를 수득하기에 필수적인 시간동안 사람 또는 하등 포유동물과 같은 시냅스 전달에 있어서의 질환을 가진 환자에게 투여함으로써 상기 환자에게서의 질환이 치료되거나 예방된다. 본 발명의 화합물의 "치료학적 유효량"은 어떠한 의학적 치료에도 적용시키기에 충분한 잇점/위험율로 시냅스 전달에 있어서의 질환을 치료하기에 충분한 양의 화합물을 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 음향 의학의 영역내 주치의에 의해 결정될 것이다. 특수 환자에 대한 특수한 치료학적 유효 용량은 치료될 질환 및 질환의 중증도; 사용될 특수 화합물의 활성; 사용된 특수 조성, 나이, 체중, 일반적인 건강도, 성별 및 환자의 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 사용된 특수 화합물의 배출 시간, 치료 기간, 사용된 특수 화합물과 배합되거나 또는 동시에 사용된 약물 및 의학 분야에 잘 공지된 유사 요인을 포함하는 각종 인자에 의존할 것이다.

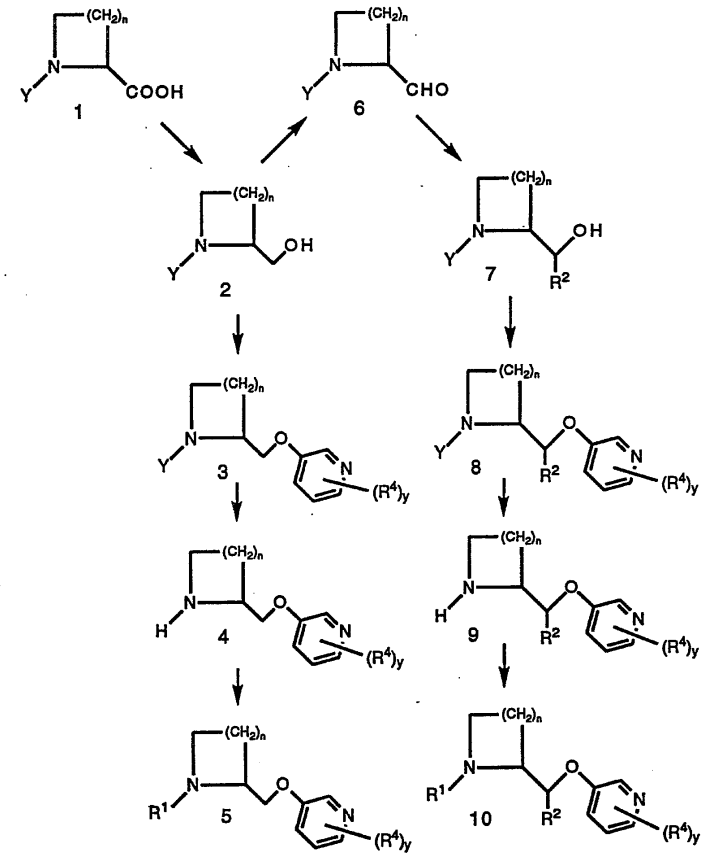
치료학적 투여

단일 용량 또는 분복 용량으로 사람 또는 기타 포유동물에게 투여된 본 발명의 화합물의 총 일일 용량은 예를 들면, 0.001 내지 50mg/kg 체중이거나 더욱 일반적으로는 0.01 내지 25mg/kg 체중일 수 있다. 단일 용량 조성물은 일일 용량을 제조하기 위한 양 또는 이의 약소량을 함유할 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 치료 섭생은 하루에 본 발명의 화합물 약 1mg 내지 약 1000mg을 단일 용량 또는 다중 용량으로 이러한 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함한다.

합성 방법

본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 설명하는 하기 반응식과 연관하여 더욱 잘 이해될 것이다. 그룹, n, y, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 달리 제시하지 않는한 상기 정의한 바와 같다.

반응식 1

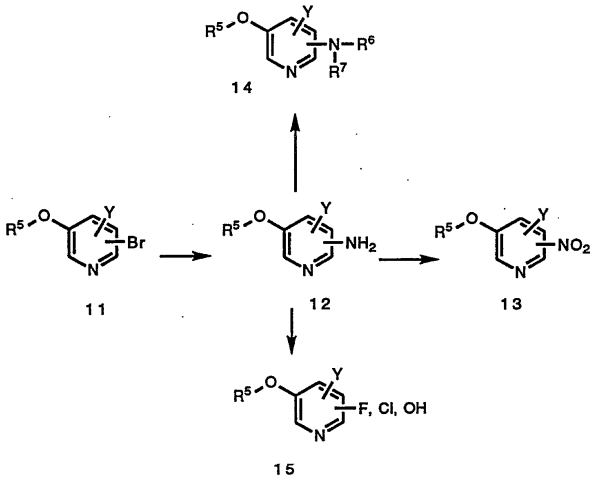


반응식 1에 따라서, 화학식 I의 화합물은 n이 상술한 바와 같고, R^3이 H이며, Y가 C_1-C_3-알킬 또는 연속적으로 제거되고 H, 알릴 또는 C_1-C_3-알킬로 교체되어 하이드록시메틸 화합물(2)로 전환될 수 있는 BOC 또는 CBZ와 같은 적합한 보호 그룹인 2-카복실-치환된 아자사이클로알킬 화합물(1)을 예를 들면, Red-Al^R, 보란/THF, 보란/메틸 설파이드 또는 $LiAlH_4$와 같은 적합한 환원제와 반응시켜 제조한다. 화합물(2)는 R^4가 상술한 바와 같거나 적절히 보호된 R^4 그룹(여기서, 보호 그룹은 커플링 반응후 제거될 수 있다)인 적절히 치환된 3-하이드록시피리딘 화합물과 문헌[참조: O. Mitsunobu (Synthesis, 1981: 1)]에 기술된 바와 같이 트리페닐포스핀 및 DEAD의 존재하에 반응시켜 피리딘 화합물(3)을 형성시킨다. 다음 이 화합물을 BOC 제거의 경우 트리플루오로아세트산, CBZ 제거의 경우 에탄올중 HCl 및 아세트산중 HBr과 같은 N-보호 그룹을 제거하기에 적합한 시약으로 처리하거나 귀금속 촉매의 존재하에 수소로 가수소분해시켜 상기 화학식 I의 화합물인 비보호된 화합물(4)를 형성시킨다. 다음 환 질소는 예를 들면 염기, 포름산중 포름알데하이드의 존재하에서의

알킬 할라이드 또는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알콜 용매중 알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드로 처리하거나 또는 예를 들면 알릴 브로마이드와 같은 적절한 알킬화 시약과 반응시킴으로써 R^1이 상술한 바와 같은 목적한 화합물(5)를 수득한다.

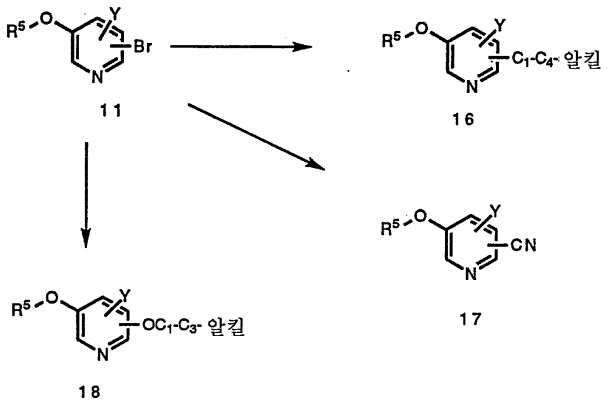
달리는, 화합물(2)을 DMSO/피리딘·SO_3, 피리디늄 클로로크로메이트 또는 DMSO/옥살릴 클로라이드와 같은 적합한 약산화제로 산화시켜 알데하이드(6)을 수득할 수 있다. 다음 알데하이드는 예를 들면, 그리나드 시약과 같은 적합한 유기금속성 친핵제와 반응시켜 R^2가 상기 정의한 바와 같은 알콜(7)을 형성시킨다. 다음 알콜을 상술한 바와 같이 3-하이드록시피리딘과 반응시키고 상술한 바와 동일한 일련의 반응을 통해 수행하여 화합물(2)로부터 화합물(3), (4) 및 (5)를 거쳐 R^1이 상술한 바와 같은 화합물(8), (9) 및 (10)을 수득한다.

반응식 2



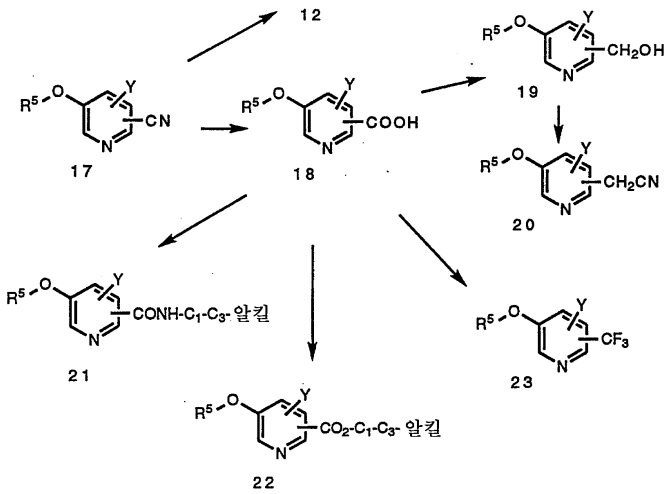
반응식 2에 따라서, R^5가 보호 그룹인 보호된 피리딘 화합물이거나 상기 공액 화합물(5) 또는 (10)일수 있고, Y가 수소 또는 당해 분야의 숙련가에 의해 선택된 적합한 그룹인 화합물(11)을 출발 물질로 사용하여 R^4가 상이한 화학적 잔기인 화합식 I의 각종 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물(11)을 메탄올, 에탄올, 프로판올, i-프로판올, t-부탄올 등과 같은 알콜성 용매중, 바람직하게는 촉매로써 Cu^{2+}의 존재하에서 가열에 의해 NH_3와 반응시켜 화합물(12)을 수득할 수 있다. 결국, 화합물(12)을 사용하여 추가의 작용적으로 치환된 화합물을 생성시킬 수 있다. 예를 들어, 화합물(12)을 과황산칼륨 및 황산으로 처리하여 아미노 그룹을 니트로 그룹으로 산화시키고 화합물(13)을 수득할 수 있다. 또는, 화합물(12)을 R^6-X 또는 R^7-X(여기서, R^6 및 R^7은 독립적으로 -C_1-C_3-알킬 또는 -CO-C_1-C_3-알킬이고 X는 Cl이다)로 처리하여 적절하게 유도체화된 화합물(14)을 수득할 수 있다. 달리는, 화합물(12)을 디아조화 조건하에 아질산으로 처리한 다음, 디아조 화합물을 M-X 화합물(여기서, M은 나트륨 또는 구리이고, X는 F 또는 Cl이다)과 반응시켜 선택된 화합물(15)을 수득한다. 중간체 디아조 화합물을 대신 수성 황산으로 처리하여 하이드록시-치환된 화합물(15)을 제조할 수 있다. R^5가 보호 그룹일 경우, 반응식 1에서와 같이 탈보호에 이은 공액으로 화학식 I의 화합물을 수득한다.

반응식 3



반응식 3에 따라서, R^5가 보호 그룹인 보호된 피리딘 화합물이거나 상기 공액 화합물(5) 또는 (10)일 수 있으며, Y가 수소 또는 당해 분야의 숙련가에 의해 선택된 적합한 그룹인 화합물(11)을 출발 물질로써 이용하여 R^4가 추가의 화학적 잔기인 화학식 I의 각종 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물(11)을 C_1-C_3-알킬-Cu-할라이드 또는 달리는 니켈 또는 구리 촉매의 존재하에 C_1-C_3-알킬-Mg-할라이드와 반응시키거나, 또는 특정의 경우에 디에틸 말로네이트의 음이온에 이은 가수분해 및 탈카복실화에 의해 알킬-치환된 화합물(16)을 수득한다. 화합물(11)을 Pd 촉매[참조: 반응 공정에 관해서는 D. M. Tschaen et al., Synth. Commun., 24:887(1994)]의 존재에 $Zn(CN)_2$로 처리하여 시아노 화합물(17)을 수득한다. 알콕시 치환체가 바람직한 경우, 화합물(11)을 가열된 DMF 또는 유사한 이극성 비양자성 용매중에서 또는 상응하는 C_1-C_3-알카놀 용매중에서 C_1-C_3-알킬-O^- M^+염과 반응시켜 화합물(18)을 수득할 수 있다.

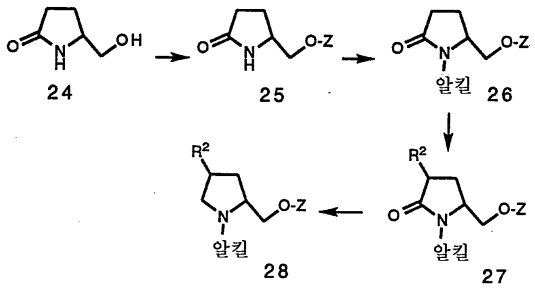
반응식 4



반응식 4에 따라서, R^5가 보호 그룹인 보호된 피리딘 화합물이거나 상기 공액 화합물(5) 또는 (10)일 수 있으며, Y가 수소 또는 당해 분야의 숙련가에 의해 선택된 적합한 그룹인 시아노 화합물(17)을 출발 물질로써 이용하여 R^4가 추가의 화학적 잔기인 화학식 I의 각종 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물(17)을 H_3O^+ 및 호프만 재배열에 적용시킨 중간체 아미드와 반응시켜 화합물(12)에 대한 변경된 경로를 제공할 수 있다. 또한, 화합물(17)을 H_3O^+ 및 열 또는 NaOH 및 H_2O_2를 사용하여 카복실산 화합물(18)로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, BH_3 또는 Red-Al^{TM}을 사용한 화합물(18)의 환원으로 화합물(19)을 수득한다. 화합물(19)은 OH를 할로 또는 설포네이트 그룹과 같은 이탈 그룹으로 전환시키는 시약으로 처리한 다음 이탈 그룹을 표준 친핵성 반응에서 CN으로 교체시켜, 시아노메틸 화합물(20)을 수득할 수 있다. 달리는 산

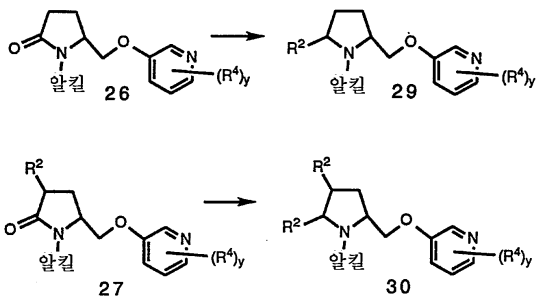
(18)을 아미드 화합물(21)의 제조를 위한 탈수 조건하에서 C_1-C_3-알킬아민으로 처리한다. 또는, 산(18)을 적합한 알콜, 산 촉매 및 열과 반응시켜, 에스테르 화합물(22)을 제조할 수 있다. 다른 시약 MoF_6을 문헌[참조: Shustov et al., J. Gen. Chem. USSR(Engl. Transl.) 53:85-86(1983)]에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 화합물(18)과 반응시켜 화합물(23)을 수득할 수 있다.

반응식 5



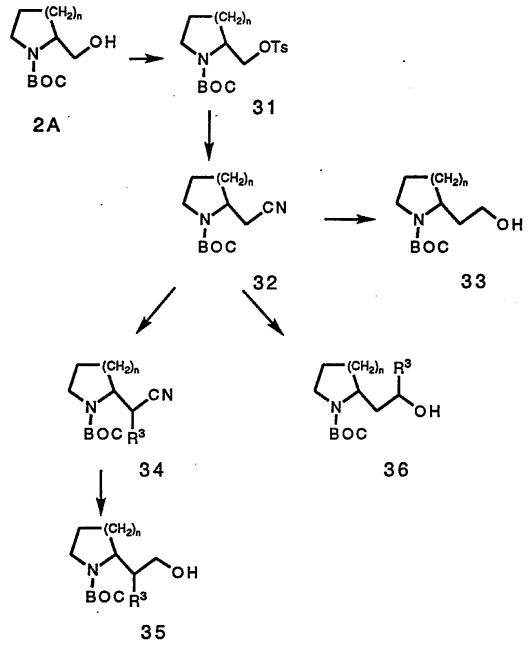
반응식 5에 따라서, 화합물(24)을 반응식 1에서 화합물(2) 또는 (7)에 나타낸 다른 반응 경로에 따라 반응시켜 목적한 화합물(25)을 수득할 수 있다. 화합물(25)에서 Z는 반응식 1에 나타낸 피리딘 잔기를 나타내거나 보호 그룹을 나타낼 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은 보호 그룹이 제거될 수 있고 반응식에서 다른 위치에서 "B"잔기로 교체될 수 있음을 인지할 것이다. 이 방법에서 이러한 변형은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이며 합성 선택의 상세한 설명은 필요하지 않을 것으로 여겨진다. 알킬 그룹이 C_1-C_6-알킬인 N-알킬 그룹을 NaH 및 무수 THF중 적절한 알킬 요오다이드와 반응시킴으로써 화합물(25)에 가하여 화합물(26)을 수득한다. 화합물(26)은 LDA 및 알킬 할라이드, 옥사지리딘, 포름알데하이드, 할로메틸 에테르, N-할로-석신이미드 또는 분자상 할로겐과 같은 친핵제로 처리하여 치환된 화합물(27)을 수득한다. 또한, R^2가 하이드록시 또는 카복시인 화합물(27)은 표준 윌리암슨 에테르 조건, 아세트산 무수물 또는 메탄설포닐 클로라이드하에 알킬 할라이드와 반응시켜 화학식 I의 화합물에 대한 추가의 전구체를 수득할 수 있다. 상기로부터의 메탄설포네이트(27, R=OMs 또는 CH_2OMs)는 CN^- 또는 F^- 음이온과 반응시켜 화학식 I의 화합물에 대한 추가의 전구체를 수득할 수 있다. 화합물(27)의 락탐 잔기를 BH_3로 환원시킨 후 CsF로 처리하여 목적한 화합물(28)을 수득한다. 선택적 반응을 위한 질소 또는 산소 보호 그룹의 통상적인 사용은 본원에 기술된 방법내에 포함된다.

반응식 6



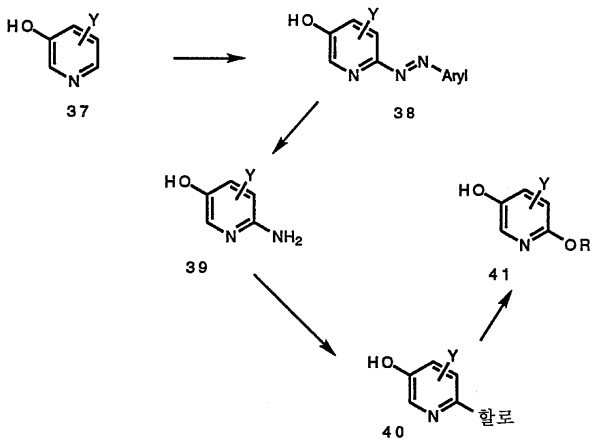
반응식 6에 따라서, R^2가 상술한 바와 같은 적절한 5-치환체 그룹 또는 목적한 4- 또는 5-치환체 그룹인 화합식 I의 화합물을 합성하며, 화합물(26)은 C_1-C_3-알킬 그리나드 시약에 이은 $NaBH_3CN$과 반응시켜 화합물(29)을 수득한다. 반응식 5로부터의, Z가 상술한 바와 같거나 적합하게 보호된 유도체인 화합물(27)을 적절한 C_1-C_3-알킬 그리나드 시약과 추가로 반응시켜 이치환된 화합물(30)을 수득할 수 있다.

반응식 7



반응식 7에 따라서, A가 화학식  또는  (여기서, R^3은 상기 정의한 바와 같다)인 화학식 I의 화합물이 제조된다. 화합물(2A)[반응식 1에서 Y가 BOC인 화합물(2)]을 표준 조건하에 토실 클로라이드로 처리하여 토실레이트 화합물(31)을 수득한다. 화합물(31)을 표준 친핵성 반응중 시아나이드 염과 반응시켜 화합물(32)을 수득한다. 화합물(32)은 우선 메탄올 및 강산으로 처리하여 CN 그룹을 메틸 에스테르로 가수분해한 후 수득되는 에스테르를 $LiBH_4$ 또는 $LiAlH_4$로 환원시켜 알콜 화합물(33)을 제조한다. 이후 화합물(33)을 반응식 1의 화합물(2) 또는 (7)에 대해 치환시켜 목적한 바와 같이 진행시킬 수 있다. 달리는, 화합물(32)을 LDA 및 R^3-X(여기서, X는 할로겐 또는 기타 적합한 이탈 그룹이다)로 처리하여 화합물(34)을 제조한다. 화합물(34)는 우선 메탄올 및 강산으로 처리하여 CN 그룹을 메틸 에스테르로 전환시킨 후 수득되는 에스테르를 $LiBH_4$ 또는 $LiAlH_4$로 환원시켜 알콜 화합물(35)을 제조한다. 다른 방법에서는, 화합물(32)을 Dibal-H^{TM}, H_3O^+ 및 R^3-Mg-X와 순서대로 처리하여 바람직한 알콜 화합물(36)을 제조할 수 있다. 이후 화합물(35) 또는 (36)은 반응식 1의 화합물(2) 또는 (7)에 대해 치환시키고 목적한 바와 같이 진행시킨다. 상기 적절한 반응식에 따라서, 화합물(33), (35) 및 (36)은 치환 기회가 존재하므로, 당해 분야의 숙련가들이 본 발명의 선택된 화합물을 제조하도록 한다.

반응식 8



반응식 8에 따라서 본 발명의 선택된 화합물중 추가의 치환된 잔기를 제공하기 위한 출발 물질로서 이용될 수 있는 화합물이 제조된다. 적절히 치환된 화합물(37)[여기서, Y는 C_1-C_3-알킬, C_1-C_3-알콕시, 할로, -CN, -CF_3, -NO_2, -CH_2OH, -CH_2CN, -NH-CHO, -NHCO(C_1-C_3-알킬), -N(C_1-C_3-알킬)-CO(C_1-C_3알킬), -COOH, -COO(C_1-C_3-알킬), -$CONH_2$, -CONH-(C_1-C_3-알킬), -CONH벤질 및 -OCOC_1-C_3-알킬중에서 선택된 예비존재하는 그룹이다]을 수성 염기의 존재하에 아릴디아조늄 화합물로 처리하여 디아조 화합물(38)을 수득할 수 있다. 화합물(38)은 H_2 및 귀금속 촉매 또는 $SnCl_2$로 처리하여 환원시켜 아미노 화합물(39)을 제조할 수 있다. 달리는, 화합물(39)을 경우에 따라, Cu^+의 존재하에 친핵성 할라이드로 처리하여 화합물(40)을 제조한다. 화합물(40)은 친핵성 알콜 ROH로 처리하여 화합물(41)을 제조한다.

뉴런 니코틴성 수용체 결합 효능, 선택성 및 작용성의 실험관내 측정

뇌에서 콜린성 채널 수용체와 상호작용할 수 있는 콜린성 제제로서의 화합물을 동정하기 위하여, 리간드-수용체 결합 검정을 초기 스크린에서와 같이 수행하였다. 본 발명의 화합물은 [^{3}H]-사이티신([^{3}H]-CYT)로 표지된 뉴런 니코틴성 콜린성 채널 수용체로부터 방사선 리간드를 교체시킬 수 있는 이들의 능력에 대해 실험관내 검정한 것으로서 뉴런 니코틴성 콜린성 수용체와 상호작용하는데 효과적이었다(하기 프로토콜 A 참조).

뉴런 니코틴성 콜린성 채널의 특정 아형을 작용적으로 활성화시키거나 억제하기 위한 시험 화합물의 능력을 직접 평가하기 위한 목적을 위해, IMR-32 세포중에서 $^{86}Rb^+$ 유출을 측정하기 위한 검정을 사용했다(하기 프로토콜 B 참조).

A. 리간드의 니코틴 콜린성 채널 수용체 결합 효능을 측정하기 위한 프로토콜

니코틴성 수용체에 대한 [^{3}H]-사이티신([^{3}H]-CYT)의 결합을 랫트 전체 뇌로부터의 조 시냅스 막 제제를 사용하여 달성했다(참조: Pabreza et al., Molecular Phamacol., 1990, 39:9). 세척된 막을 사용하기 전 -80℃에서 저장하였다. 동결된 분취량을 서서히 해동시키고 20용적의 완충액(120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM $MgCl_2$, 2Mm $Call_2$, 50mM 트리스-Cl 함유, pH 7.4, 약 4℃)중에 재현탁시켰다. 20,000xg에서 15분동안 원심분리한 후, 펠렛을 30용적의 완충액중에 재현탁시켰다. 균질물(125 내지 150㎍ 단백질 함유)을 시험 화합물 농축액 및 [^{3}H]-CYT(1.25nM)을 최종 500μL중에 함유하는 3개 튜브에 가했다. 샘플을 4℃에서 60분동안 항온처리한 후, 3 x 4mL의 빙냉 완충액을 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민중에 예비침지시킨 화트만 GF/B 여과기를 통해 신속하게 여과했다. 여과기를 4mL의 Ecolume^R(ICN)중에서 계수하였다. 비특이적 결합을 10μM (-)-니코틴의 존재하에 측정하고 이 값을 총 결합%로 나타내었다. IC_{50}치는 RS-1 (BBN) 비선형 최소 제곱법 커브-교정 프로그램으로 측정하고 IC_{50}치를 쳉 및 프루소프 교정(Cheng and Prusoff correction: Ki= IC_{50}/(1+ [리간드]/리간드의 Kd)을 사용하여 Ki치로 전환시켰다. 달리는, 데이타를 총 특이적 결합%로 나타내었다. 결합 데이타(표 1에 나타냄)는 본 발명의 화합물이 뉴론 니코틴성 콜린성 채널 수용체에 대해 높은 친화성을 가짐을 나타낸다.

B. 시냅스 전달에 있어 콜린성 채널 수용체 리간드의 작용적 효과의 측정에 대한 프로토콜

IMR-32 사람 신경아세포종 클로날 세포주(ATCC, Rockville, MD)의 세포를 확립된 방법(참조: Lukas, 1993)에 따라 대수상의 성장을 유지시켰다. 실험 세포를 24웰 조직 배양 디쉬내에 500,000세포/mL의 밀도로 종균배양하였다. 플레이트된 세포를 로딩하기 전에 48시간 동안 37℃에서 2μCi/mL의 $^{86}Rb^+$(35Ci/mmol)로 밤새 증식시키게 했다. $^{86}Rb^+$유출 검정은 $^{86}Rb^+$로딩, 세정 및 효능제-유도된 유출 단계 동안에 둘배코 변형 이글스 배지(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)를 사용하는 것을 제외하고는 이미 공지된 프로토콜(참조: Lukas, R. J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 265: 284-302, 1993)에 따라 수행한다.

EC_{50} 데이타 및 최대 반응((100μM (S)-니코틴)에 대해 상대%로 기록)을 본 발명의 선택된 화합물에 대해 나타내었다. 억제 데이타(선택된 기타 화합물에 대한)는 단일 용량(1 또는 10μM에서의 억제%) 또는 용량들 범위 이상(억제의 IC_{50})에 대해 100μM의 (S)-니코틴에 의해 유발된 유출의 억제를 반영한다. 이 결과(표 1에 나타냄)는 본 발명의 선택된 화합물이 뉴런 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 의해 중재된 시냅스 전달의 초기 이온 유출 양태를 활성화시키거나 억제시킴을 나타낸다. 이러한 발견은 시냅스 전달에 있어 이온 유출에 의존하는, 니코틴 수용체에서의 결합에 대해 도파민 방출을 연결시

킨 다른 사람의 결과와 일치한다[참조: Lippiello and Caldwell, 1993년 9월 7일 허여된 미국 특허 제5,242,935호; Caldwell and Lippiello, 1993년 9월 28일 허여된 미국 특허 제5,248,690호; 및 Wonnacott et al., Prog. Brain Res., 79: 157-163 (1989)].

표 1.

IMR-32 세포에서 뉴우런 니코틴성 수용체에 대한 결합 및 뉴우런 니코틴 콜린성 채널의 활성화 또는 억제

실시예 번호	결합 (nM)	IMR-32 EC_{50} (μM)	IMR-32 최대반응	1μM 에서 억제 %	10μM 에서 억제 %	IC_{50} (μM)
1	2	>10,000	0			
2	0.02	0.1	120			
3	0.38			55		
4	0.06	0.78	102			
5	0.35	>10,000	12	12	22	
6	5	>10,000	4.5	14	7	
7	0.099	4.9	70			
8	13	>10,000	10.6	28	60	
9	0.03	1.6	67			
10	20	>10,000	3.3	18	90	
11	0.029	0.6	93			
12	0.11	>10,000	16	5	8	
13	2.5					
14	206					
15	0.024	0.3	152			
16	0.7	0.5	37	35		
17	0.06	0.2	108			
18	2.4	>10,000	22.5	0	18	
19	29					
20	1.8			12	26	
21	7.1					
22	72	>10,000	0	15	10	
23	1.3	>10,000	15.5			
24	44	16	50			
25	2.1	25	69			
26	1.0	8	150			
27	11	>10,000	18	0	11	
28	91					
29	18.4					
30	1.5	50	69	>30		
31	5.2	61	36			
32	0.63	6	37	17	58	
33	32	>10,000	0			160
34	18	>10,000	0			75
35	22	>10,000	0			6
36	33					
37	320					
38	297	>10,000	0			
39	0.15	3.4	72			
40	4	>10,000	6.5	39	46	
41	2.46	>10,000	19	12	30	
42	0.44	20.2	83			
43	2.14	9.1	67			
44	0.03	7.4	89			
45	0.04	0.4	137			
46	0.6	>10,000	11			
47	0.065	22	152			
48	0.027	36	129			
49	0.097	0.29	158			
50	0.88	10	35			
51	0.19	16	64			
52		1.6	124			

실시예

실시예

본 발명은 다음 실시예를 참고로 더 잘 이해될 수 있을 것이나 이는 첨부된 청구의 범위에서 정의된 바와 같이 본 발명의 영역을 제한하려는 것이 아니라 나열하기 위한 목적이다.

출발 물질의 제조

몇몇 출발물질을 다음의 실시예를 통해 반복적으로 사용한다. 1-메틸-2-(S)-피롤리딘메탄올을 업자(Aldrich Chemical Co.)로부터 입수했다. 1-메틸-2-(R)-피롤리딘메탄올을 업자(Fluka)로부터 입수했다.

1994년 4월 28일 공개된 아브레오(Abreo)등의 국제 특허 출원 제94 08992호 및 문헌[참조: Abreo, et al. J. Med Chem., 3: 817-825(1996)]에는 구체적으로 (R) 및 (S) 1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올 화합물, (R) 및 (S) 1-BOC-2-(S)-아제디틴메탄올 화합물 및 1-Cbz-2-(R)-아제티딘메탄올의 제조방법을 기술하고 있다. 1-Cbz-2-(S)-아제티딘메탄올은 유사한 방법을 사용하여 2-(S)-아제티딘카복실산으로부터 제조한다.

실시예 1

5-에틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 1a 5-브로모-3-((1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

(S)-1-메틸-2-피롤리딘메탄올(Aldrich Chemical Co., 4.96g, 40.0mmol)을 무수 DMF(100mL)중 수소화나트륨(1.32g, 80% 수율, 44.0mmol)의 현탁액에 조심스럽게 가했다. 실온에서 0.5시간동안 교반한 후, 3,5-디브로모피리딘(4.83g, 20.0mmol)을 가하고 반응 혼합물을 50℃에서 4시간 교반했다. 냉각후, 물 5.0mL를 가하고 용매를 감암하에 제거했다. 추가의 물(5.0mL)을 가하고 슬러리를 EtOAc(4X40mL)로 완전 세척했다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 조 생성물을 $CHCl_3$/MeOH(10:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 4.50g(83% 수율)을 수득하였다.

TLC R_f 0.33 (10:1 $CHCl_3$/MeOH). MS (DCI/NH_3) m/z 271, 273 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.8, 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 3.3, 11.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 6.9, 11.1 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.44-2.00 (m, 4H).

단계 1b 5-아미노-3-(1-메틸-2(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

메탄올(125mL)중 실시예 1a의 화합물(3g, 11.1mmol)의 용액에 CuBr(1.38g)을 가했다. 수득되는 혼합물을 130℃에서 가압 용기내에 24시간동안 암모니아와 함께 교반했다. 과량의 암모니아를 증발시키고, 메탄올을 제거한 후, 수득되는 잔사를 수중에 용해시켰다. 수용액을 클로로포름(3x50mL)으로 추출했다. 합한 유기 층을 무수 $MgSO_4$로 건조한후 여과했다. 이 혼합물을 진공중에서 농축시키고 잔사를 실리카겔상에서 정제하여 표제 화합물 2.0g(86%)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 208 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.77 (d, 1H, J= 3.0 Hz)), 7.72 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 6.54 (t, 1H, J= 3.0 Hz), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.54-1.90 (m, 2H).

단계 1c 5-아세트아미도-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

조 5-아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(단계 1b로부터의)에 실온에서 과량의 아세트산 무수물(2mL)을 가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 18시간동안 교반했다. TLC로 판단한 결과, 실제량의 출발 물질이 잔존했다. 이후 촉매량의 디메틸아미노피리딘을 반응 혼합물에 가하고 수득되는 용액을 추가로 24시간동안 교반했다. 메틸렌 클로라이드를 반응 혼합물에 가한 후 이어서 중탄산나트륨 포화용액을 추가로 가했다. 유기 층을 분리하고, 진공중 증발시키며 잔사를 $CHCl_3$/MeOH, 10:1로 용출하는 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토크래피하여 오일(88mg, 68%)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 250 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 1.66-1.90 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

단계 1d 5-에틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

테트라하이드로푸란(5ml)중 상기 단계 1c로부터의 생성물(540mg, 2.17mmol)을 실온에서 테트라하이드로푸란중 1M의 보란 용액(6.50mL, 6.50mmol)으로 적가 처리했다. 15시간동안 환류한 후, 반응을 과량의 메탄올을 첨가하여 정지시켰다. 수득되는 용액을 실온에서 추가로 1시간 교반했다. 이후 용매를 감압하에 제거하여 백색 고체를 수득했다. 조 반응 생

성물을 에탄올중에 용해하고 과량의 불화세슘으로 처리했다. 유기 용매를 감압하에 제거했다. 조 생성물을 $CHCl_3$/MeOH(10:1)로 용출하는 실리카겔상에서 섬광의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 120mg(407mg, 80%)을 무색 오일로서 수득했다.

MS(DCI/NH_3) m/z 236 $(M+H)^+$. ^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.54-1.94 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 6.0, 10 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 6.0, 10 Hz, 1H), 6.43 (t, J= 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

디에틸 에테르(1.5mL)중의 상기에서 수득한 생성물의 용액에 디에틸 에테르중의 염화수소를 0℃에서 적가했다. 0℃에서 15분간 교반한 후, 침전물을 원심분리로 수집하고, 디에틸 에테르로 3회 세척한 후 진공중에서 건조시켜 융점이 190 내지 192℃인 백색 분말로서의 표제 화합물을 수득했다.

MS(DCI/NH3) m/z 236(M+H)+. ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.05-2.28 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 7.3, 14.3 Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 5.8, 11.0 Hz), 4.56 (dd, J = 3.0, 11.0 Hz), 7.14 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H).

$C_{13}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 50.66; H, 7.52; N, 13.63.

실측치: C, 50.92; H, 7.63; N, 13.44. $[\alpha]^{25}_D$ = + 1.58°(c 0.19, MeOH).

실시예 2

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 2a 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

THF(56mL)중 디에틸 아조디카복실레이트(1.52mL, 9.6mmol)의 용액에 0℃에서 트리페닐포스핀(2.52g, 9.6mmol)을 가하고 반응 혼합물을 0.5시간동안 교반했다. 1-BOC-2-(S)-아제티디딘메탄올(1.44g, 7.7mmol) 및 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올(1.4g, 6.4mmol: 문헌, V. Koch 및 S. Schnatterer, Synthesis 1990, 499-501에 따라 2-하이드록시-5-니트로피리딘으로부터 제조)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반했다. 용매를 제거하고 잔사를 클로로포름:메탄올(100:1)로 용출하는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득했다. MS(DCI/NH_3) m/z 377, 379 $(M + H)^+$.

단계 2b 5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 2a의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(360mg, 0.95mmol)에 메틸렌 클로라이드중 TFA를 0℃에서 가하고, 이 혼합물을 30분동안 교반했다. 이어서 휘발성 성분을 진공하에서 제거했다. 잔사를 $NaHCO_3$로 중화하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한 후, 이를 $MgSO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드:메탄올:NH_4OH 10:1:0.1로 용출시키는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득했다. 이 염기를 에테르중 염화수소로 처리함으로써 염으로 전환시켜 융점이 168 내지 169℃인 표제 화합물(224mg)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 277, 279 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.69 (dd, J=7.0, 8.5, 2H), 4.06-4.20 (m, 3H), 4.43 (d, J=4.5, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.94 (d, J=3.0, 1H), 8.17 (d, J=3.0, 1H). Anal. Calcd. for $C_9H_{10}N_2OBrCl \cdot 0.9$ HCl: C, 34.83; H, 3.54; N, 9.03. Found: C, 34.85; H, 3.56; N, 8.82. $[\alpha]^{25}_D$=-4.81° (c 0.13, MeOH).

$C_9H_{10}N_2OBrCl·0.9HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 34.83; H, 3.54; N, 9.03.

실측치: C, 34.85; H, 3.56; N, 8.82. $[\alpha]^{25}_D = -4.81°$(c 0.13, MeOH).

실시예 3

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(실시예 2b로부터, 140mg, 0.51mmol)의 샘플을 에탄올(3mL)중 과량의 파라포름알데하이드(0.5mL)와 함께 빙상에서 및 질소하에 pH 5(pH는 아세트산으로 조절한다)하에 교반했다. 반응물을 15분간 교반하고 나트륨 시아노보로하이드라이드(94mg, 1.5mmol)를 가했다. 소량의 브로모크레졸 그린을 반응 혼합물에 지시제로서 가했다. 반응물을 18시간동안 교반하고, 실온으로 가온한 후 추가의 포름알데하이드(0.25mL) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드(20mg, 0.32mmol)를 가했다. 이어서, 반응 혼합물을 황산수소 칼륨 10% 용액으로 pH 1로 산성화하고 휘발성 성분을 증발시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(3x10mL)로 세척하고, 탄산 나트륨(pH 9.5)으로 염기성화한후, 생성물을 에틸 아세테이트(5x15mL)로 추출했다. 이 추출물을 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공하에 농축시켰다. 잔류 오일을 섬광의 실리카 겔 크로마토그래피($CHCH_3$:MeOH:NH_4OH/10:1:0.1)로 정제하여 순수한 유리 염기(101mg, 68% 수율)을 수득하고, 이를 에탄올중에 용해시킨 후 에탄올중 염화수소로 처리함으로써 하이드로클로라이드 염으로 전화시켜 융점이 155 내지 157℃(분해)인 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 291, 293 $(M+2H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.54-2.77 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.37-4.55 (m, 2H), 7.93 (d, J=3 Hz, 1H), 8.17 (s, J=3 Hz, 1H).

$C_{10}H_{12}N_2OBrCl·1HCl·0.8H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 35.07; H, 4.30; N, 8.18

실측치: C, 35,08; H, 4.12; N, 8.08. $[\alpha]^{25}_D = -13.1°$(c 0.16, MeOH).

실시예 4

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 4a 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

THF(30mL)중 디에틸 아조디카복실레이트(1.89mL, 12.0mmol)의 용액에 0℃에서 트리페닐포스핀(3.15g, 12.0mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 0.5시간동안 교반했다. 1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메탄올(2.41g, 12.0mmol) 및 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올(2.09g, 10.0mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온했다. 용매를 제거하고 잔사를 EtOAc/헥산(1:5 및 1:2)을 용출하는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 오일(3.80g, 97%)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 391,393 $(M+H)^+$. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.65-2.05 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

단계 4b 5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 4a로부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(150mg, 0.38mmol)에 염화수소(1,4-디옥산중 4.0M, 3.0mL)를 가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 2일간 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, Et_2O로 세척하며 진공 건조시켜 융점이 264 내지 268℃인 표제 화합물(119mg, 94%)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 291,293 $(M+H)^+$, 308,310 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.90-2.35 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

$C_{10}H_{12}N_2OBrCl \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 36.61; H, 3.99; N, 8.54

실측치: C, 36,61; H, 3.95; N, 8.42. $[\alpha]^{25}_D = +9.2°$(c 0.90, MeOH).

실시예 5

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 5a 5-(브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(50722-139)

5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(실시예 4a, 300mg, 0.77mmol)에 포르말린(38%, 3.0mL) 및 포름산(88%, 1.5mL)을 가했다. 이 혼합물을 5시간동안 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 염산(36%, 0.3mL)을 가하고, 이 혼합물을 Et_2O(3x8mL)로 추출했다. 수성 층을 감압하에 농축 건조시켰다. 물(2mL)을 가하고, 고체 중탄산나트륨을 수성 층이 포화될때까지 가했다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고 이를 $MgSO_4$로 건조시킨 다음, 여과한 후 농축시켰다. 잔사를 $CHCl_3$/MeOH 10:1로 용출시키는 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 오일(214mg, 91%)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 305,307 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.60-2.11 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

단계 5b 5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

THF(3.0mL)중 단계 5a로 부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(100mg, 0.33mmol)에 염화수소(Et_2O중 1.0M, 0.75mL, 0.75mmol)을 가했다. 형성된 침전물을 여과하고, 세척(Et_2O)한 후 진공중 건조시켜 융점이 189 내지 191℃인 표제 화합물(85mg, 76%)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 305,307 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.02-2.47 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

$C_{11}H_{14}N_2OBrCl \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 38.63; H, 4.51; N, 8.19

실측치: C, 38,67; H, 4.49; N, 8.13. $[\alpha]^{25}_D = -3.8°$(c 0.50, MeOH).

실시예 6

3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-니트로-피리딘 하이드로클로라이드(47449-238)

단계 6a 3,5-디니트로-2-피리디닐하이드라진

2-클로로-3,5-디니트로피리딘(3.01g, 14.8mmol, Lancaster)을 MeOH(20mL)중에 용해하고, 하이드라진(0.5ml, 15.9mmol)을 가했다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물 및 MeOH로 세척했다. 암 고체를 수득했다(2.78g, 94.4%).

MS (CI/NH3) m/z 200 $(M+H)^+$. NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ 9.07 (m, 1H), 9.26 (m, 1H).

단계 6b 3,5-디니트로피리딘

단계 6a로부터의 조 3,5-디니트로-2-피리딘하이드라진(2.2g, 11.1mmol) 및 아세트산은(2.2g, 13.2mmol)을 MeOH-H_2O(1:1)의 혼합물중에 용해시켰다. 수득한 용액을 교반하고 환류하에 밤새 가열했다. 용매를 증발시킨 후, 물 및 농축 암모니아를 잔사에 가했다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조($MgSO_4$), 농축 및 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 2:1)했다. 오렌지색 고체를 수득했다(0.40g, 21.8%).

MS (CI/NH3) m/z 140 $(M-NO)^+$. NMR (CDCl3, 300MHz) δ 9.26 (m, 1H), 9.78 (m, 2H).

6c (S)-(1-메틸-2-피롤리디닐메톡시)-5-니트로피리딘

(S)-1-메틸-2-피롤리딘메탄올(0.46ml, 3.9mmol)을 DMF중 NaH(0.16g, 4.0mmol)의 현탁액에 가했다. 30분후, DMF(4ml)중 3,5-디니트로피리딘(단계 6b로부터, 0.34g, 2.0mmol)을 가했다. 이 혼합물을 실온에서 3일간 교반했다. 혼합물을 CH_2Cl_2(30ml)로 희석하고 H_2O-Brine(1:1)로 3회 세척했다. 유기 층을 건조($MgSO_4$)시키고, 농축 및 크로마토그래피(실리카 겔: CH_2Cl_2/MeOH, 10:0.5)했다. 오일을 수득했다(70mg, 7.6%).

MS (CI/NH3) m/z 238 $(M+H)^+$. NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 1.70-1.90 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.07 (m, 2H). 7.98 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.07 (m, 1H).

6d (S)-(1-메틸-2-피롤리디닐메톡시)-5-니트로피리딘 하이드로클로라이드

상기 단계 6c의 생성물(60mg, 0.25mmol)을 에틸 에테르 및 MeOH중에 용해했다. Et_2O중 1M HCl을 적가했다. 용매를 제거하고, 잔사를 Et_2O로 연마하며 진공중 건조시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (CI/NH3) m/z 238 $(M+H)^+$ NMR (CD_3OD, 300MHz) δ 2.02-2.30 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.50 (dd, J=6.5, 11.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=3.4, 11.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

$C_{11}H_{15}N_3O_3 \cdot 1.2HCl \cdot 0.5MeOH$에 대한 원소분석:

계산치: C, 46.50; H, 6.18; N, 14.15

실측치: C, 46,52; H, 6.01; N, 13.92.

실시예 7

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

1-BOC-(R)-피롤리디닐메탄올을 이의 1-BOC-(S)-피롤리딘메탄올로 치환시키는 것 외에는 실시예의 방법에 따라, 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘을 제조했다.

MS (CI/NH_3) m/z 391,393 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.65-2.05 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 3H), 7.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘(150mg)을 디옥산(3mL)중 4N HCl과 함께 실온에서 16시간동안 교반했다. 형성된 침전물을 에테르로 연마하고, 고체를 고 진공하에 건조시켜 융점이 230℃인 표제 화합물(99.2mg)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 291,293 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.89-2.02 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.42 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H)), 4.25 (dd, J=7.8, 10.5 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=3.2, 10.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H).

$C_{10}H_{12}N_2OBrCl \cdot 2HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 36.61; H, 3.99; N, 8.54

실측치: C, 36,69; H, 3.91; N, 8.41. $[\alpha]^{25}_D$ = -14.80°(c 0.25, MeOH).

실시예 8

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 7로부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘(210mg, 0.54mmol)에 포르말린(37%, 7mL) 및 포름산(3.5mL)을 가하고 이 혼합물을 70℃에서 2.5시간 가열했다. 용매를 농축시키고, 과량의 고체 $NaHCO_3$를 잔사에 가했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 이를 $MgSO_4$위에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드:메탄올 100:5 내지 100:10으로 용출하는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물의 유리 염기(110mg, 67% 수율)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 305, 307 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.68 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.06 (m, 1H).

이 염기를 THF중 염화수소로 처리함으로써 염으로 전환시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 305, 307 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.20-2.17 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.36 (dd, J=6.1, 11.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=3.1, 11.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H).

$C_{11}H_{14}N_2OBrCl \cdot 1.1HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 38.22; H, 4.40; N, 8.10

실측치: C, 37.95; H, 4.81; N, 7.76. $[\alpha]^{25}_D$ = + 11.06°(c 0.24, MeOH).

실시예 9

5,6-디클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 9a 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

THF(30mL)중 트리페닐포스핀(2.6g, 9.88mmol)의 용액에 0℃에서 디에틸아조디카복실레이트(1.56mL, 0.88mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 0.5시간동안 교반했다. 1-BOC-(R)-피롤리디닐메탄올(2.0g, 9.88mmol) 및 5,6-디클로로피리딘-3-올(1.35g, 8.23mmol; V. Koch 및 A. Schnatterer, Synthesis 1990, 499-501에 따라 2-하이드록시-5-니트로피리딘으로부터 제조)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 밤새 서서히 가온했다. 용매를 제거하고, 잔사를 EtOAc/헥산 1:6으로 용출시키는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 오일(2.16g)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 347, 349 $(M+H)^+$, 364, 366 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.85-2.05 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.85-4.2 (m, 3H), 7.35-7.45 (br d, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

단계 9b 5,6-디클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 9a로 부터의 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘(9.88mmol)을 0℃에서 메틸렌 클로라이드중 트리플루오로아세트산(1:1, 20mL)을 가한 다음 이 혼합물을 30분간 교반했다. 잔사를 $KHCO_3$ 포화 용액으로 중화시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 이를 $MgSO_4$로 건조 및 농축시켜 표제 화합물의 유리 염기(1.24g, 오일)를 수득했다. 염기(800mg, 3.2mmol)를 에테르중 포화된 염화수소로 처리함으로써 염으로 전환시켜 융점이 250 내지 252℃인 표제 화합물(398mg)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 247, 249, 251 $(M+H)^+$, 264, 266 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.90-2.35 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

$C_{10}H_{12}N_2OCl_2 \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.35; H, 4.62; N, 9.88

실측치: C, 42.41; H, 4.49; N, 9.79. $[\alpha]^{25}_D$ = -11.1°(c 1.0, MeOH).

실시예 10

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 10a 5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘(50722-139)

5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘(실시예 9b, 438mg, 1.8mmol)에 포르말린(37%, 과량) 및 포름산(88%, 과량)을 가했다. 이 혼합물을 실시예 5a와 유사한 방법으로 처리하여 융점이 38 내지 39℃인 고체(338mg, 72%)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 261/263 $(M+H)^+$. $[\alpha]^{25}_D$=+59.3° (c 1.00, $CHCl_3$).

단계 10b 5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

에테르중 단계 10a로부터의 5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘(313mg)에 에테르중 포화된 HCl을 가했다. 형성된 침전물을 Et_2O로 세척하고, 메탄올/에테르로부터 재결정화한 다음 진공 건조시켜 융점이 187 내지 189℃인 표제 화합물(272mg)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 262, 263, 265 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.02-2.45 (m, 4H), 3.03 (S, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

$C_{11}H_{14}N_2OCl_2 \cdot 1.0HCl \cdot 0.1\ H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 44.13; H, 5.12; N, 9.36

실측치: C, 43.89; H, 5.21; N, 9.19. $[\alpha]^{25}_D$ = + 6.8°(c 1.0, MeOH).

실시예 11

5,6-디클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 11a 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

THF(30mL)중 트리페닐포스핀(2.9g, 11.0mmol)의 용액에 0℃에서 디에틸 아조디카복실레이트(1.7mL, 11.0mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 15분간 교반했다. 1-BOC-(S)-피롤리디닐메탄올(2.21g, 11.0mmol) 및 5,6-디클로로피리딘-3-올(1.5g, 9.2mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 밤새 가온했다. 용매를 제거하고, 잔사를 EtOAc/헥산(1:6)으로 용출하는 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 오일(3.5g)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 347, 349 $(M+H)^+$, 364/366 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.85-2.05 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.85-4.2 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

단계 11b 5,6-디클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 11a로부터의 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘에 메틸렌 클로라이드중 트리플루오로아세트산(1:1, 30mL)를 가하고, 이 혼합물을 30분간 교반했다. 잔사를 K_2CO_3 포화 용액과 메틸렌 클로라이드사이에 분배한 후, 유기 층을 $MgSO_4$위에서 건조하고 농축시켰다. 잔사를 10% 메탄올/클로로포름으로 용출하는 실리카겔상에서 섬광 크로마토그래피하여 표제 화합물의 유리 염기(2.5g, 오일)을 수득했다. 염기(1.32g, 5.3mmol)를 에테르중 포화된 HCl로 처리함으로써 염으로 전환시켜 융점이 253 내지 254℃인 표제 화합물(224mg)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 247, 249, 251 $(M+H)^+$, 264, 266 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.90-2.36 (m, 4H), 3.37-3.49 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.48 (dd, J=3.5, 10.5, 1H), 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

$C_{10}H_{12}N_2OCl_2 \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.35; H, 4.62; N, 9.88

실측치: C, 42.41; H, 4.55; N, 9.73. $[\alpha]^{25}_D$ = + 12.2°(c 1.0, MeOH).

실시예 12

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 12a 5-(5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘)(50722-139)

실시예 11a로부터의 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(1.06g, 4.29mmol)에 포르말린(37%, 과량) 및 포름산(88%, 과량)을 가했다. 이 혼합물을 2시간 가열한 후, 염산(12N)을 가한 다음 혼합물을 Et_2O로 세척했다. 수성 층을 15% NaOH로 염기성화하고, 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한 후, 이를 $MgSO_4$로 건조시키고 여과 및 농축시켰다. 잔사를 $CHCl_3$/MeOH(20:1)로 용출시키는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 오일(360mg)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 261,263,265 $(M+H)^+$. $[\alpha]^{25}_D$=-48.8° (c 1.00, $CHCl_3$).

단계 12b 5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

에테르중 단계 12a로부터의 5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(360mg)에 에테르중 포화 HCl을 가했다. 형성된 참전물을 Et_2O로 세척하고 진공하에 건조시켜 융점이 192 내지 193℃인 표제 화합물(240mg)을 수득했다.

MS (CI/NH_3) m/z 261, 263, 265 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.05-2.45 (m, 4H), 3.03 (S, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.36 (dd, J=6.1, 11.2, 1H), 4.53 (dd, J=3,11.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

$C_{11}H_{14}N_2OCl_2$·1.0HCl에 대한 원소분석:

계산치: C, 44.39; H, 5.08; N, 9.41

실측치: C, 44.13; H, 5.05; N, 9.29. $[\alpha]^{25}_D$ = -5.3°(c 1.0, MeOH).

실시예 13

2-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 13a 2-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(50722-136)

THF(26mL)중 트리페닐포스핀(1.73g, 6.6mmol)의 용액에 0℃에서 디에틸 아조디카복실레이트(1.04mL, 6.6mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 15분간 교반했다. 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올(1.03g, 5.5mmol) 및 2-클로로-3-피리딘올(785mg, 6.0mmol, Aldrich Chemical Co.)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반했다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트중에 용해했다. 용액을 포화된 수성 K_2CO_3 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$위에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트:헥산(1:4 내지 1:1)로 용출하는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(611mg)을 수득했다.

MS(DCI/NH_3) m/z 299$(M+H)^+$

단계 13b 2-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드(50722-141)

단계 13a의 2-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(469mg, 1.66mmol)에 0℃에서 메틸렌 클로라이드(5mL)중 TFA(5mL)를 가하고, 이 혼합물을 30분간 교반했다. 이후 휘발성 성분을 감압하에 제거했다. 잔사를 K_2CO_3 포화 용액으로 처리한 후, 메틸렌 클로라이드로 추출하고 $MgSO_4$위에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 클로로포름:메탄올:NH_4OH(10:1:0 내지 10:1:0.5)로 용출시키는 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물의 유리 염기(217mg)를 수득했다. 염기(156mg)를 메틸렌 클로라이드(3mL)중에 용해한 후 에테르중 포화된 HCl로 처리함으로써 염을 전환시켜 융점이 155 내지 156℃인 표제 화합물(142mg)을 수득했다.

MS
(DCI/NH_3) m/z 199, 201 $(M+H)^+$, 216 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.7-2.79 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 2H), 4.44-4.58 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.45 (dd, J=4.8, 8.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.5, 8.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=1.4, 4.5 Hz, 1H).

$C_9H_{11}N_2OCl \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 45.98; H, 5.14; N, 11.91

실측치: C, 45.76; H, 5.09; N, 11.64

실시예 14

2-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 13b로부터의 2-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(60mg, 0.30mmol)의 샘플을 5:1 포르말린:아세트산 용액 5mL중에 용해했다. 나트륨 시아노보로하이드라이드를 출발 물질이 소모될 때까지 서서히 가했다. 이후 반응 혼합물을 HCl로 pH 1로 산성화하고, 혼합물을 에테르로 추출했다. 수성 층을 15% NaOH로 염기성화하고, 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 추출물을 건조($MgSO_4$)하고, 여과 및 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 실리카겔 크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH, 10:1)로 정제하여 유리 염기(29mg, 45% 수율)를 수득하고, 이를 에테르중에 용해하고 에테르중 포화 HCl로 처리함으로써 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 융점이 150 내지 152℃(분해)인 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 213, 215 $(M+H)^+$.
^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.65-3.06 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 4.61 (dd, J=2.5, 12 Hz, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H), 7.45 (dd, J=5, 8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1, 8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 1.5, 4.8 Hz, 1H).

$C_{10}H_{13}N_2OCl \cdot 1.2HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 46.84; H, 5.58; N, 10.92

실측치: C, 46.40; H, 5.51; N, 10.54

실시예 15

5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 15a 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

THF(16mL)중 트리페닐포스핀(2.6g, 9.94mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트(1.6mL, 9.94mmol)의 용액을 0℃에서 15분간 교반했다. 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올(1.55g, 8.28mmol) 및 5,6-디클로로-3-피리딘올(1.5g, 9.1mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 밤새 교반했다. 용매를 제거하고, 잔사를 메틸렌 클로라이드중에 재용해했다. 용액을 포화된 수성 K_2CO_3 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조 및 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트:헥산(1:5)으로 용출하는 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물(1.08g)을 수득했다.

MS
(DCI/NH_3) m/z 333 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.22-2.42 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.12 (dd, J=2.7, 10.1 Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 7.41 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J =2.8 Hz, 1H).

단계 15b 5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 15a로부터의 5,6-디클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(1.06g, 3.11mmol)에 메틸렌 클로라이드(10mL)중 TFA(10mL)를 0℃에서 가하고, 이 혼합물을 30분간 교반했다. 용액을 실온으로 가온되도록 하는 동안 추가로 45분간 교반했다. 휘발성 성분을 진공하에 제거했다. 잔사를 포화된 K_2CO_3로 처리한 후, 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 이를 $MgSO_4$위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 MeOH:$CHCl_3$:NH_4OH(1:10:0 내지 1:10:0.05)로 용출시켜 융점이 59 내지 60℃인 표제 화합물의 유리 염을 수득했다(475mg, 64% 수율).

MS (DCI/NH_3) m/z 233 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.21-2.44 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.73 (dd, J=8.4, 15.8 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.37 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.8 Hz, 1H).

염기(336mg)를 에테르중에서 슬러리화하고, 에테르중 포화된 HCl로 처리함으로써 염으로 전환시켜 표제 화합물을 수득했다. 메탄올/에테르로부터 재결정화하여 융점이 181 내지 182℃인 표제 화합물(317mg, 81% 수율)을 수득했다.

^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.65-2.74 (m, 2H), 4.03-4.21 (m, 2H), 4.44 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.79 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.9 Hz, 1H).

$C_9H_{11}N_2OCl_2 \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 40.10; H, 4.11; N, 10.39

실측치: C, 39.89; H, 4.08; N, 10.25

실시예 16

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 15b로부터의 5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(126mg, 0.54mmol)의 샘플을 H_2O 4mL중에 슬러리화하고 아세트산을 용액이 균질하게 될때까지 가했다(약 3mL). 과량의 포르말린을 가하고, TLC가 출발 물질이 소모된 것을 나타낼 때까지 나트륨 시아노보로하이드라이드를 가했다. 이후 반응 혼합물을 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하고, 혼합물을 에테르로 추출했다. 수성 층을 고체 K_2CO_3 및 15% NaOH로 염기성화하고, 이 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 추출물을 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공에서 농축했다. 잔사를 섬광 실리카겔 크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH, 20:1)로 정제하여, 오일로서의 유리 염기(105mg, 79% 수율)를 수득한다.

MS (DCI/NH_3) m/z 247 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.04-2.12 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.33-3.49 (m, 2H), 4.00 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.7 Hz, 1H).

이 염기를 에테르중에 용해하고 에테르중 포화 HCl로 처리함으로써 하이드로클로라이드로 전환시켜 표제 화합물(75mg, 66% 수율)을 수득했다. 염을 메탄올/에테르로부터 결정화했다. 융점 144 내지 145℃.

MS (DCI/NH_3) m/z 247 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.57-2.75 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.97-4.08 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.43-4.53 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 7.78 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H).

$C_{10}H_{13}N_2OCl_2 \cdot 1.1HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.09; H, 4.66; N, 9.82

실측치: C, 41.86; H, 4.57; N, 9.62

실시예 17

5,6-디클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

이의 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올을 1-BOC-2-(R)-아제티디닐메탄올(3mmol)로 대체하는 것외에는, 실시예 15의 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다(212mg, 83% 수율). 융점 166 내지 168℃

MS (DCI/NH_3) m/z 233, 235, 237 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.65-2.74 (m, 2H), 4.03-4.20 (m, 2H), 4.44 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 7.79 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H).

$C_9H_{11}N_2OCl_2 \cdot 1.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 40.10; H, 4.11; N, 10.39

실측치: C, 40.01; H, 4.02; N, 10.33 $[\alpha]^{25}_D = +9.5°$(c 0.55, MeOH).

실시예 18

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

이의 5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘을 5,6-디클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘의 샘플(98.6mg, 실시예 17로부터)로 대체하는 것외에는, 실시예 16의 방법에 의해, 융점이 136 내지 137℃인 표제 화합물(45.6mg, 74% 수율)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 247/249/251 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.58-2.70 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.42-4.52 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.78 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.7 Hz, 1H).

$C_{10}H_{13}N_2OCl_2 \cdot 1.0HCl \cdot 0.1H_20$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.09; H, 4.66; N, 9.82

실측치: C, 41.70; H, 4.49; N, 9.48

실시예 19

3-((시스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 19a 3-((5-옥소-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

0℃에서 무수 THF 400mL중 트리페닐포스핀(52.46g, 0.20mol)의 용액에 디에틸 아조디카복실레이트(31.49mL, 0.20mol)을 적가했다. 이 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한 다음 실온으로 가온했다. (S)-5-(하이드록시메틸)-2-피롤리디논(Aldrich Chemical Co., 15.19g, 0.13mol) 및 3-하이드록시피리딘(19.02g, 0.20mol)을 가하고, 이 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 용매를 진공중 제거한 후, 잔사를 CH_2Cl_2로 희석하고 1N NaOH 및 염수(2X)로 세척한 다음 $MgSO_4$위에서 건조하고 농축시켰다. 잔사를 100% 내지 10% MeOH/$CHCl_3$의 구배를 사용하여 실리카 겔 섬광 크로마토그래피에 의해 정제한 다음 회수된 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 융점이 121 내지 122℃인 백색 고체로서의 표제 화합물 4.0g(16%)을 수득했다.

TLC R_f=0.31 (10%MeOH/$CHCl_3$). MS (DCI/NH_3) m/e: 193 $(M+H)^+$ and 210 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32-8.30 (m, 1H), 8.27 (dd, J=4.40, 1.5 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.05 (dd, J=8.8, 3.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=8.8, 7.7 Hz, 1H), 2.49-2.23 (m, 3H), 1.93 (m, 1H).

$C_{10}H_{12}N_2O_2$에 대한 원소분석:

계산치: C, 62.49; H, 6.29; N, 14.57

실측치: C, 62.53; H, 6.25; N, 14.71

단계 19b 3-((1-메틸-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

무수 THF중 0℃에서 상기 단계 19a로부터의 화합물 용액(0.100g, 0.52mmol)에 NaH(80% 분산액, 0.02g, 0.83mmol)를 가하고, 이 반응 혼합물을 20분간 교반했다. 이어서 반응물을 실온으로 가온하고, 아이오도메탄(0.06mL, 0.89mmol)을 주사기로 가했다. 출발 물질이 소비된 후, 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 및 메틸렌 클로라이드 사이에 분배한 후, 유기 층을 염수(2x)로 세척, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(5% MeOH/$CHCl_3$)로 정제하여 융점이 73 내지 74℃인 표제 화합물 0.107g(100%)을 백색분말로서 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 207 $(M+H)^+$, 224 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.33-8.28 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.14 (dd, J=9.5, 4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.5, 4.4 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.45-2.21 (m, 2H), 1.98 (m, 1H).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$에 대한 원소분석:

계산치: C, 64.06; H, 8.84; N, 13.58

실측치: C, 64.07; H, 6.67; N, 13.67. $[\alpha]^{25}_D$ = + 37.30。(c=1.03, MeOH).

단계 19c 3-((시스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

0℃에서 무수 THF중 상기 단계 19b의 화합물 용액(0.400g, 1.94mmol)에 메틸마그네슘 클로라이드(Aldrich Chemical Co., THF 중 3M 용액, 1.94mL, 5.80mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 이 온도에서 2시간 교반한 후, 실온으로 냉각하고 30분간 초음파 처리한 다음 1시간동안 교반했다. 출발 물질이 소모된 후 반응을 MeOH로 정지시켰다. 브로모크레졸 녹색 지시제를 가한 후 충분한 2N HCl/MeOH를 가하면 황색이 된다(산성 pH). 나트륨 시아노보로하이드라이드(.182g, 2.92mmol)를 반응물에 가하고 이 혼합물을 추가로 3시간 교반했다(2N HCl/MeOH를 가하여 pH를 유지시켰다). 포화된 K_2CO_3를 혼합물이 염기성이 될때까지 가한 다음 CH_2Cl_2를 가하여 목적 물질을 추출했다. 유기 층을 염수 용액(2X)으로 세척하고 $MgSO_4$위에서 건조시켰다. 수득되는 물질을 실리카 겔 섬광 크로마토그래피(10% MeOH/$CHCl_3$)로 정제하여 트랜스-5'-화합물 0.057g(14%)(주어진 시스 화합물에 대한 데이터) 및 시스-5'-메틸 화합물 0.170g(42.5%)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 207 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (m, 1H), 8.20 (t, J=3 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 4.05 (dd, J=9.2, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=9.2, 6.2 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.13 (d, J=6.2 Hz, 3H).

단계 19d 3-((시스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 19c로부터의 유리 염기를 디에틸 에테르중에 용해하고 교반하면서 0℃로 가온했다. 이 용액을 염화수소 가스로 포화된 디에틸 에테르로 처리했다. 용매를 진공에서 제거했다. 수득되는 염을 디에틸 에테르(2X)로 연마하고 진공하에 건조시켜 백색 분말을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 207 (M + H)$^+$.
^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.41 (br s, 1H), 8.31 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.4, 3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H).

$C_{12}H_{18}N_2O \cdot 2.20HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 50.31; H, 7.11; N, 9.78

실측치: C, 50.07; H, 7.10; N, 9.77. $[\alpha]^{25}_D$ = + 8.60。(c=1, MeOH).

실시예 20

3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

단계 20a 3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘

(S)-(-)-1-메틸-2-피롤리딘메탄올(Aldrich Chemical Co., 0.5g, 4.34mmol)을 용매로써 THF대신 DMF를 사용하고 반응 시간을 2시간 미만으로 감소시키는 것외에는, 실시예 3의 방법에 따라 3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘과 반응시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 이 생성물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 170mg을 수득했다.

MS
(DCI/NH_3) m/e: 261 (M + H)$^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.50 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=0.6 Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.14-1.73 (m, 4H).

단계 20b 3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

단계 20a의 화합물을 HCl로 처리하고 생성물을 실시예 1b에 기술된 바와 같이 분리하여 융점이 243 내지 246℃인 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3)
m/e: 261 (M + H)$^+$. ^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.58 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=11, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=10.6, 6.2 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.49-2.05 (m, 4H).

$C_{12}H_{16}N_2OF_3Cl \cdot 0.50H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 45.76; H, 5.28; N, 8.89

실측치: C, 45.51; H, 5.25; N, 9.16. $[\alpha]^{25}_D$ = -1.1。(c=0.57, MeOH).

실시예 21

3-((트랜스-4-시아노메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 21a 3-(1-메틸-4-하이드록시메틸-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

상기 실시예 19b로부터의 3-(1-메틸-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 4.12g을 무수 THF 50mL중에 용해하고 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 LDA 14.67mL(22mmol)를 가하고, 이 혼합물을 1시간 교반했다. 반응 혼합물의 온도

를 -20℃ 내지 -10℃로 가온하고, 파라포름알데하이드 4g(200mmol)을 가했다. 이 혼합물을 이 온도에서 3시간 교반한 후, H_2O를 첨가하여 정지시키고 건조했다. 잔사를 에틸 아세테이트로 반복적으로 연마하여 생성물을 용해시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 100:1 내지 100:10의 $CHCl_3$:메탄올로 용출하는 실리카 겔 컬럼상에서 정제하여 표제 화합물 2.90g을 수득했다.

단계 21b 3-((4-하이드록시메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 단계 21a로부터의 3-(1-메틸-4-하이드록시메틸-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘의 샘플 401mg(2mmol)을 THF 6mL중에 용해하고 1M BH_3·THF 6mL를 가했다. 이 혼합물을 2시간동안 환류하에 가열한 후, 메탄올로 처리하고 실온에서 15분간 교반했다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 에탄올 4mL중에 용해했다. 이 용액에 CsF 251mg을 가하고, 반응 혼합물을 환류하에 16시간동안 가열했다. 용매를 제거하고, 잔사를 100:5 내지 10:1의 클로로포름:메탄올로 용출하는 실리카 겔의 컬럼상에서 정제하여 시스 및 트랜스 생성물의 혼합물 78mg을 수득했다. 시스 화합물:

MS (DCI/NH_3) m/e: 223 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (m, 1H), 8.23 (t, 1H, J=3 Hz), 7.21 (m, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.05 (m. 1H), 2.71 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

트랜스 화합물:

MS (DCI/NH_3) m/e: 223 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.33 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.20-3.96 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).

단계 21c 3-((트랜스-4-메탄설포닐옥시메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)-메톡시)피리딘

메틸렌 클로라이드 12mL중에 용해된 3-(트랜스-1-메틸-4-하이드록시메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(상기 단계 21b로부터)의 샘플 386mg(1.84mmol)에 메탄설포닐 클로라이드 262μL(3.38mmol), 트리에틸아민 470μL 및 촉매량의 DMAP를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 물로 정지시키고, 생성물을 혼합물로부터 추출하며, 용매를 제거한 후, 생성물을 20:1의 클로로포름:메탄올로 용출하는 실리카 겔상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 320mg을 수득했다.

단계 21d 3-((트랜스-4-시아노메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 단계 21c로부터의 화합물 샘플 132mg을 DMF:H_2O의 6:1의 용액 4mL중에 용해하고, NaCN 240mg을 가하고, 이 반응 혼합물을 95℃에서 16시간동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔사를 10:1의 클로로포름:메탄올로 용출하는 실리카 겔상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 62mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 232 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.34 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 4.28-4.06 (m, 2H), 3.05-2.72 (m, 5H), 2.65-2.52 (br s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.23-2.0 (m, 2H).

단계 21e 3-((트랜스-4-시아노메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 21d로부터의 화합물을 에테르중 HCl로 처리하여 융점이 203 내지 205℃인 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 232 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.48 (d, 1H, J=3 Hz), 8.38 (dd, 1H, J=1.0, 5.2 Hz), 7.96 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H, J=5.1, 8.8 Hz), 4.64 (dd, 1H, J=2.9, 11.4 Hz), 4.49 (dd, 1H, J=5.2, 11.1 Hz), 4.17 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.25-3.02 (m, 2H), 3.0-2.8 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.30 (m, 1H).

$C_{13}H_{17}N_3O$·1.7HCl에 대한 원소분석:

계산치: C, 53.24; H, 14.33; N, 6.43

실측치: C, 53.21; H, 14.36; N, 6.07.

실시예 22

3-((1-메틸-2-(R)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 하이드로클로라이드

단계 22a 3-((1-메틸-2-(R)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘

(R)-1-메틸-2-피롤리디닐메탄올(Aldrich Chemical Co.)을 DMF 8mL중에 용해하고 N_2하에 교반한 다음 NaH(광 오일중 80% 분산액) 240mg을 가했다. 이 혼합물을 15분간 교반하고, 3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘(2.0mmol) 363mg을 가했다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 16시간동안 교반했다. 휘발성 성분을 감압하에 제거하고, 잔사를 2:1의 에틸 아세테이트:헥산으로 용출하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 336mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 261 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.50 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 4.12-3.96 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.13-1.73 (m, 4H).

단계 22b 3-((1-메틸-2-(R)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 하이드로클로라이드

단계 22a의 화합물을 실시예 2b에 따라 에테르중의 HCl로 처리하여 융점이 246 내지 248℃인 표제 화합물 282mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 261 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.58 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=10.6, 6.2 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.49-2.05 (m, 4H).

$C_{12}H_{16}N_2OF_3Cl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.99; H, 5.50; N, 9.29

실측치: C, 48.07; H, 5.40; N, 9.29. $[\alpha]^{25}_D$ = + 5.0°(c 1.00, 메탄올).

실시예 23

3-((시스-3-프로필-2-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 23a 시스-1-BOC-3-프로필-2-피롤리딘메탄올

1-BOC-3-프로필-2-카복실산 메틸 에스테르[Chung et al., J. Org. Chem., 55:270-275(1990)에 따라 제조]의 샘플 400mg(1.6mmol)을 THF 12mL중에 용해하고 0℃로 냉각했다. 이 용액에 1M LAH 3.0mL를 가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분간 교반했다. 반응을 H_2O 0.11mL, 40% NaOH 0.11mL 및 H_2O 3.00mL를 연속으로 첨가하여 정지시키고, 이 혼합물을 30분간 교반했다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 240mg을 수득했다.

단계 23b 3-((시스-1-BOC-3-프로필-2-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 23a로부터 제조된 시스-1-BOC-3-프로필-2-피롤리딘메탄올의 샘플 220mg(0.96mmol) 및 3-하이드록시피리딘 137mg(1.44mmol)을 실시예 4a의 방법에 따라 THF 10mL중 트리페닐포스핀 및 DEAD(각각 1.44mmol)로 처리하여 표제 화합물 190mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 321 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.33 (q, 1H), 4.18-3.80 (m, 2H), 3.52-3.2 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 0.92 (m, 3H).

단계 23c 3-((시스-3-프로필-2-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 단계 23b로부터의 3-((시스-1-BOC-3-프로필-2-피롤리디닐메톡시)피리딘의 샘플 160mg(0.5mmol)을 메틸렌 클로라이드 2mL중에 용해하고 TFA 1mL와 함께 실온에서 16시간동안 교반했다. 이 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 $NaHCO_3$로 pH 8로 조정했다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조시켰다. 잔사를 10:2:0.2의 $CHCl_3$:메탄올:농축 수산화암모늄으로 용출하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 60mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 221 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.33 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 3H).

단계 23d 3-((시스-3-프로필-2-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 23c로부터의 화합물의 샘플 120mg을 실시예 6d에 따라서 에테르중 HCl로 처리하여 융점이 183 내지 185℃인 표제 화합물 120mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 221 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.04 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 4.45 (dd, J=3.7, 10.7 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.57-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H).

$C_{13}H_{20}N_2O \cdot 1.6HCl \cdot 0.3H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 54.97; H, 7.88; N, 9.85

실측치: C, 55.37; H, 7.48; N, 9.43.

실시예 24

3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

단계 24a 3-벤질옥시-5-트리플루오로메틸피리딘

DMF 15mL중에 용해시키고 0℃로 냉각시킨 3-클로로-5-트리플루오로메틸피리딘의 샘플 3.63g(20mmol)에 NaH(60%) 960mg에 이어 벤질 알콜 2.07mL을 서서히 가했다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 교반했다. 이어서 용매를 진공하에서 증발시키고, 혼합물을 클로로포름으로 희석하며 포화된 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척했다. 이어서 유기 층을 $MgSO_4$상에서 건조 및 농축시켰다. 수득되는 조 물질을 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 163 $(M+H)^+$, 181 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.48-7.25 (m, 6H), 5.17 (s, 2H).

단계 24b 3-하이드록시-5-트리플루오로메틸피리딘

상기 단계 24a의 생성물(1.95g)을 메탄올 10mL중에 용해하고 1atm의 H_2에서 Pd/C(5%, 97.5mg)위에서 16시간 수소화했다. 이 촉매를 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 163 $(M+H)^+$, 181 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.48-7.25 (m, 6h), 5.17 (s, 2H). MS (DCI/NH_3) m/z 154 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1, 0.9 Hz, 1H).

단계 24c 3-((1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘

1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올의 샘플 333mg(1.20mmol) 및 상기 단계 24b로부터의 3-하이드록시-5-트리플루오로메틸피리딘 230mg(1.30mmol)을 실시예 4a의 방법에 따라 THF 5mL중 트리페닐포스핀 및 DEAD(각각 1.2mmol)와 반응시켜 표제 화합물 360mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 347 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.28-3.90 (m, 3H), 3.84-3.48 (m, 2H), 2.12-1.87 (m, 4H).

단계 24d 3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

BOC 그룹을 실시예 2b의 방법에서와 같이 24c의 화합물로부터 제거하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득했다. 이 염기를 실시예 2b와 같이 HCl/에탄올과의 염으로 전환시켰다. 융점 158 내지 161℃.

MS (DCI/NH_3) m/z 247 $(M+H)^+$, 264 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.60 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=10.6, 3.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=10.6, 7.7 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.42 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.35-1.90 (m, 4H).

$C_{11}H_{14}N_2OClF_3$에 대한 원소분석:

계산치: C, 41.40; H, 4.74; N, 8.78

실측치: C, 41.38; H, 4.57; N, 8.77.$[\alpha]^{25}_D$ = + 13.0。(c 0.50, 메탄올).

실시예 25

3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

단계 25a 3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘

(R)-1-BOC-2-피롤리딘메탄올 332.9mg(1.56mmol) 및 3-하이드록시-5-트리플루오로메틸피리딘 224.9mg(1.30mmol)을 실시예 2a의 방법에 따라 THF 5mL중 트리페닐포스핀 및 DEAD(각각 1.56mmol)와 반응시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 347 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.28-3.90 (m, 3H), 3.84-3.48 (m, 2H), 2.12-1.87 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

단계 25b 3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

상기 단계 25a의 샘플 380mg을 디옥산 5mL중에 용해하고 디옥산중의 4M HCl로 처리했다. 염을 수집하고, 세척 및 건조하여 융점이 169 내지 171℃인 표제 화합물 129mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 347 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.60 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=10.6, 3.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=10.6, 7.7 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.42 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.35-1.90 (m, 4H).

$C_{11}H_{14}N_2OF_3Cl \cdot 0.7HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.87; H, 4.81; N, 9.09

실측치: C, 42.96; H, 4.55; N, 9.05. $[\alpha]^{25}_D$ = -9.2。(c 0.52, 메탄올).

실시예 26

3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

단계 26a 3-((1-BOC-2-(S)-아제티디닐)메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘

상기 실시예 24b로부터의 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올(771.9mg, 4.13mmol) 및 3-하이드록시-5-트리플루오로메틸피리딘(560mg, 3.44mmol)의 샘플을 실시예 4a의 방법에 따라 THF 15mL중 트리페닐포스핀 및 EDAD(각각 4.13mmol)와 반응시켜 표제 화합물 683mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 333 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.54 (d, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=0.9, 1.8 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.90 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

단계 26b 3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)-5-트리플루오로메틸피리딘 디하이드로클로라이드

상기 단계 26a의 화합물 샘플 680mg을 디옥산 5mL중에 용해하고 0℃에서 디옥산중 HCl중의 4M HCl 1.13mL로 처리했다. 이 염을 수집하고, 세척 및 건조시켜 융점이 154 내지 156℃인 표제 화합물 60mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 233 $(M+H)^+$, 250 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.61 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=0.9, 1.8 Hz, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.51 (d, J=4.1 Hz, 2H), 4.22-4.04 (m, 2H), 2.70 (q, J=8.4 Hz, 2H).

$C_{10}H_{11}N_2OF_3 \cdot 1.8HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 40.33; H, 4.33; N, 9.41

실측치: C, 40.09; H, 4.37; N, 9.35. $[\alpha]^{25}_D$ = -3.3。(c 0.52, 메탄올).

실시예 27

3-((트랜스-4-메탄설포닐옥시-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 27a 3-((트랜스-1-메틸-4-하이드록시-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

실시예 19b의 화합물의 샘플(1.0g, 5.6mmol)을 THF 25mL중에 용해하고 -78℃에서 냉각시켰다. LDA(헥산중 1.5M, 7.5mL, 11.2mmol)를 가하고, 용액을 -78℃에서 30분동안 교반했다. 다음 THF 24mL중 (+)-(캄포르설포닐)옥사지리딘 1.17g(5.12mmol)의 용액을 가했다. -78℃에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고 추가로 2시간 동안 교반했다. 이후 반응을 메탄올을 가하여 정지시켰다. 수득되는 혼합물을 15분간 교반하고, 용매를 제거했다. 잔사를 용출제로서 클로로포름:메탄올(10:1)을 사용한 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피에 적용시켰다. 표제 화합물을 오일(0.76g, 69% 수율)로서 분리했다.

MS m/z : 223
$(M+H)^+$, 240 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.37-8.26 (m, 2H), 7.31-7.16 (m, 2H), 4.59 (t, J=7.5 Hz, 1H,), 4.18 (dd, J= 4.5, 9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=4.5, 9 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

단계 27b 3-((트랜스-1-메틸-4-메탄설포닐옥시-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

단계 27a에서 제조한 3-((트랜스-1-메틸-4-하이드록시-5-옥소-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘의 샘플 570mg(2.6mmol)을 메틸렌 클로라이드 17mL중에 용해시키고, 트리에틸아민 0.72mL(5.2mmol), 촉매량의 DMAP 및 메탄설포닐 클로라이드 0.302mL(3.9mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반한 후 H_2O를 첨가하여 정지시켰다. 용매를 진공하에 혼합물로부터 제거하고, $NaHCO_3$를 가하고, 이 혼합물을 클로로포름으로 추출했다. 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 780mg을 수득했다.

단계 27c 3-((트랜스-1-메틸-4-하이드록시-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 27b로부터의 화합물의 샘플을 THF중 보란(THF중 보란 1M 용액 2.5mL,2.48mmol을 5분에 걸쳐 적가했다)과 질소하에 반응시켰다. 환류하에 3시간동안 교반한 후, 메탄올을 적가하고, 혼합물을 추가로 15분간 교반했다. 이어서 용매를 진공중에서 제거하여 백색 고체를 수득했다. 이 고체를 무수 에탄올중에 용해시켰다. 세슘 플루오라이드(0.286g, 2.48mmol)를 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 16시간 교반했다. 용매를 증발시켜 잔사를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼상에서 정제하여 염기 50mg을 수득했다. 이 화합물을 에탄올중 HCl로 처리하여 염으로 전환시켰다. 융점 65 내지 67℃.

MS (DCI/NH_3) m/e: 287 $(M+H)^+$.
^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.44 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.70 (dd, J=8.9, 5.2 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.69 (dd, J=11.8, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.19 (dd, J=14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.80-2.59 (m, 2H).

$C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot 1.5HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.26; H, 5.76; N, 8,24

실측치: C, 42.59; H, 5.60; N, 8.10.

실시예 28

6-하이드록시메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시피리딘 디하이드로클로라이드 단계 28a 6-아세틸옥시메틸-3-((1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

(S)-1-BOC-2-피롤리딘메탄올(1.64g, 8.18mmol) 및 6-아세틸옥시메틸-3-하이드록시피리딘[Deady and Dayhe, Aust. J. Chem., 2565:36(1983)에 기술된 바와 같이 제조] 1.05g(6.29mmol)의 샘플을 실시예 2a의 방법에 따라 THF 25mL중 트리페닐포스핀 및 DEAD(각각 8.18mmol)와 반응시켰다. 후처리하여 표제 화합물 1.90g을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 309 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32-8.28 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.30-3.90 (m, 2H), 3.65-3.25 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

단계 28b 6-하이드록시메틸-3-((1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

메탄올중 단계 28b로부터의 화합물 1.0g의 용액에 수욕중에서 냉각하면서 메탄올 1mL중 KOH 342mg의 용액을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 농축상태로 중화시켰다. 잔사를 에테르:헥산 1:1에 이어 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.22g을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 351 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.27 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.25-3.80 (m, 3H), 3.48-3.30 (m, 3H), 2.10-1.83 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

단계 28c 6-하이드록시메틸-3-((1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 단계 28b의 화합물의 샘플 669mg을 37% HCHO 2mL 및 HCOOH 1mL와 함께 가열하고, 이 혼합물을 100℃에서 40분간 교반했다. H_2O를 가하여 반응을 정지시키고, 혼합물을 $NaHCO_3$로 pH 7로 조정하며 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 추출물을 $MgSO_4$위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 223 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.28 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.11-1.68 (m, 4H).

단계 28d 6-하이드록시메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시피리딘 디하이드로클로라이드

단계 28c로부터의 화합물 샘플 60mg을 에테르중 HCl로 처리하여 표제 화합물 66mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 223 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.38 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.47-2.03 (m, 4H).

$C_{12}H_{20}Cl_2N_3O \cdot 0.4H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.66; H, 6,93; N, 9,26

실측치: C, 47.58; H, 7.05; N, 9.23. $[\alpha]^{25}_D = -4.4$。(c 0.50, 메탄올).

실시예 29

3-((트랜스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 29a 3-((1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 실시예 19b로부터의 3-(1-메틸-2-옥소-5-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘의 샘플 1.24g(6.0mmol)을 에테르 50mL중에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 메틸 리튬 4.71mL(6.6mmol)를 가하고 용액을 실온으로 가온한 다음 2시간 동안 교반했다. 용액을 0℃로 냉각하고, 1M $LAlH_4$의 용액 6.6mL을 가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반했다. 반응을 1mL의 메탄올을 첨가하여 정지시키고, 용매를 제거한 후 잔사를 200:1 내지 100:1 로 용출하는 실리카 겔상 크로마토그래피에 의해 정제했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 207 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.34-8.30 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.7 Hz, 3H).

단계 29b 3-((트랜스-1,5-디메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 29a로부터의 화합물의 샘플 25mg을 에테르중 HCl로 처리하여 표제 화합물 37mg을 수득했다.

^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.42-8.38 (m, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 3H).

$[\alpha]^{25}_D$ = + 15.4。(c 0.50, 메탄올).

$C_{12}H_{18}N_2O \cdot 0.40HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.06; H, 7.00; N, 9.54

실측치: C, 49.22; H, 6.47; N, 9.69.

실시예 30

3-((시스-4-시아노-1-메틸-2(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드 단계 30a 3-((시스-4-시아노-1-메틸-2(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

6:1의 DMF:H_2O 7mL중 상기 실시예 27c에서 제조한 3-((트랜스-1-메틸-4-메탄설포닐옥시-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 300mg(1.05mmol)의 용액에 NaCN 0.51g(10.5mmol)을 가하고, 이 혼합물을 100℃에서 5시간동안 가열했다. 이 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하며, 클로로포름으로 추출했다. 추출물을 $MgSO_4$위에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 100:2의 클로로포름:메탄올로 용출시키는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물 80mg을 수득했다.

단계 30b 3-((시스-4-시아노-1-메틸-2(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 30a의 화합물을 에테르중 HCl로 처리하여 융점이 220 내지 222℃인 표제 화합물 75mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 218 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.46 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.55 (m, 1H).

$C_{12}H_{15}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.88; H, 6,09; N, 13.96

실측치: C, 47.70; H, 5.95; N, 14.14.$[\alpha]^{25}_D$ = + 15.14。(c 0.50, 메탄올).

실시예 31

3-((시스-4-플루오로메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 31a 3-((시스-4-플루오로메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

상기 실시예 21b에서 기술한 바와 같이 제조한 3-((4-하이드록시메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘의 샘플 1.57g(7.1mmol)을 메틸렌 클로라이드 40mL중에 용해하고, 이 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 디에틸아미노설포르 트리플루오라이드 2.80mL(21.2mmol)를 가한 다음 이 용액을 -35℃에서 1.5시간동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 반응물 포화된 $NaHCO_3$를 첨가하여 정지시켰다. 혼합물을 클로로포름으로 추출하고, 클로로포름을 제거한후, 잔사를 100:2의 클로로포름:메탄올 내지 10:1:0.02의 클로로포름:메탄올:농축 NH_4OH로 용출시키는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물 120mg을 수득했다.

단계 31b 3-((시스-4-플루오로메틸-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 31a로부터의 화합물을 실시예 14c에 따라서 에테르중 HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 225 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.63 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 4.64-4.43 (m, 5H), 3.49 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).

2DNOE 데이터는 시스 배위와 일치한다.

$C_{12}H_{17}N_2OF \cdot 2HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 48.50; H, 6,44; N, 9.43

실측치: C, 48.22; H, 6.65; N, 9.26. $[\alpha]^{25}_D$ = + 5.83。(메탄올).

실시예 32

5-아미노-3-(1-메틸-2(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 1b로부터의 화합물을 에테르중 HCl로 처리한 후, 디옥산중 HCl로 다시 처리하고, 침전물을 수집했다. 염을 에테르로 연마하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 208 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.77-7.80 (m, 2H), 7.09 (t, 1H, J= 2.4Hz), 4.50 (dd, 1H, J= 3.4, 11 Hz), 4.34 (dd, 1H, J= 5.8, 11 Hz), 3.93 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

$C_{11}H_{17}N_3O \cdot 1.6HCl \cdot 1.0H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 46,58; H, 7.32; N, 14.82

실측치: C, 46.84; H, 7.46; N, 14.42.

실시예 33

3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 33a 1-BOC-2-(S)-2-시아노메틸피롤리딘

1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올(1.58g, 7.90mmol)에 피리딘(15mL) 및 토실 클로라이드(2.25g, 11.80mmol)를 가하고 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반했다. 이어서 이 혼합물을 CH_2Cl_2에 붓고 시트르산(100mL), 포화된

$NaHCO_3$(100mL) 및 염수(100mL)로 세척한 다음 건조($MgSO_4$) 및 진공에서 농축시켰다. 조 물질(2.70g)을 DMSO(20mL)중에 취하고 나트륨 시아나이드를 가한 다음(1.54g, 23.70mmol), 이 혼합물을 16일 밤을 초음파 처리했다. 이 혼합물을 EtOAc에 붓고 포화된 $NaHCO_3$(100mL) 및 염수(100mL)로 세척, 건조($MgSO_4$) 및 진공중 농축시켰다. 조 물질을 크로마토그래피(실리카 겔; MeOH/CH_2Cl_2, 20/1)하여 황색 오일(1.17g, 71%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.72-2.08 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.51-2.83 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 2H), 3.93-4.10 (m, 1H). MS (DCI/NH_3) m/e: 210 $(M+H)^+$, 228 $(M+NH_4)^+$.

단계 33b 1-BOC-2-(S)-2-메톡시카보닐메틸피롤리딘

실시예 33a의 생성물에 EtOH중 HCl의 포화된 용액을 가하고 이 혼합물을 4시간동안 가열하여 환류시켰다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공중에서 농축시켰다. 잔사에 CH_2Cl_2(200mL), 트리에틸아민(5.85g, 57.80mmol), 디-t-부틸 디카보네이트(9.46g, 43.40mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.353g, 2.90mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2(200mL)에 붓고 H_2O(150mL) 및 염수(150mL)로 세척한 후 건조($MgSO_4$) 및 진공중 농축시켰다. 조 혼합물을 크로마토그래피(실리카 겔; MeOH/CH_2Cl_2, 20/1)하여 황색 오일(6.43g, 87%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.26 (m, J=6.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.72-1.92 (m, 2H), 2.0-2.11 (m, 1H), 2.30 (q, J=9.0, 15.0 Hz, 2H), 2.71-3.01 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 4.07-4.21 (m, 2H). MS (DCI/NH_3) m/e: 258 $(M+H)^+$

단계 33c 1-BOC-2-(S)-2-(2-하이드록시에틸)피롤리딘

-78℃로 냉각시킨 무수 톨루엔(100mL)중 실시예 33b의 생성물 용액(6.80g, 26.5mmol)에 톨루엔중 디이소부틸알루니늄 하이드라이드(132.5mL, 132.5mmol) 1M 용액을 가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 2시간동안 교반한 다음 반응을 -78℃에서 메탄올(150mL)로 정지시켰다. 이 혼합물을 1M 로첼(Rochelle) 염(500mL)에 붓고 유화 용액을 에틸 아세테이트(200mL)로 추출한다. 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조하고 농축시켰다. 잔사를 메탄올/메틸렌 클로라이드(5:95)로 용출시키는 실리카 겔상에서 정제하여 무색 오일(3.82g, 67%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.82-2.05 (m, 3H), 3.31 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.50-3.69 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 4.43 (dd, J=4.0, 7.0 Hz, 1H). MS (DCI/NH_3) m/e: 216 $(M+H)^+$.

단계 33d 3-(2-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘

THF(10mL)중 트리페닐포스핀(3.39g, 12.9mmol)의 용액에 DEAD(2.03mL, 15.5mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 20분간 교반했다. 이어서 THF 10mL중 3-하이드록시피리딘(1.23g, 15.5mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 10분간 교반했다. THF 10mL중 상기 단계 33c로부터의 알콜(2.31g, 10.80mmol)을 가하고, 이 혼합물을 16시간동안 교반한 후 진공중 농축시켰다. 잔사를 헥산으로 연마한 후, 여액을 농축시키고 에틸아세테이트/헥산(1:1)으로 용출하는 실리카 겔상에서 정제하여 오일(2.58g, 84%)을 수득했다.

MS(DCI/NH_3) m/e: 293 $(M+H)^+$. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.74-2.06 (m, 5H), 2.22 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 2H), 3.95-4.12 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H).

단계 33e 3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

0℃에서 에탄올 3mL중 상기 단계 33d로부터의 화합물의 용액(60mg, 0.20mmol)에 에탄올(10mL)중 포화된 HCl을 가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 30분간 교반했다. 휘발성 성분을 진공하에 제거하고, 잔사를 메탄올/메틸렌 클로라이드(5:95)로 용출하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제했다. 이 생성물을 EtOH중 HCl의 포화 용액을 처리한 후, 농축하고 잔사를 진공하에 24시간 유지시켜 백색 고체를 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 193 $(M+H)^+$, 210 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.77 (m, 1H), 1.91-2.20 (m, 3H), 2.26-2.43 (m, 2H), 3.28-3.47 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.27-4.45 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=9.0, 4.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.0 Hz, 1H).

$C_{11}H_{16}N_2O \cdot 2.3HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.84; H, 6.68 N, 10.14

실측치: C, 47.48; H, 6.92; N, 9.94. $[\alpha]^{25}_D$ = + 41.62。(c 0.41, 메탄올).

실시예 34

3-(2-1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘 디하이드로클로라이드

상기 실시예 33으로부터의 3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)피리딘 디하이드로클로라이드의 샘플 400mg을 37% HCHO 14mL중에 용해하고, 80% HCOOH 14mL를 가하며, 이 반응 혼합물을 2.5시간동안 환류하에 교반했다. 이 용액을 에테르로 세척하고, K_2CO_3를 사용하여 염기성 pH로 조정한 후 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 추출물을 $MgSO_4$위에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드중 10% 메탄올로 용출하는 실리카 겔의 칼럼상에서 정제했다. 화합물을 에테르중 HCl로 처리함으로써 염으로 전환시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 207 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.84 (m, 1H), 2.00-2.23 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 2H), 8.00 (dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=10.5, 5.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H).

$C_{12}H_{18}N_2O \cdot 1.9HCl \cdot 1.1H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 48.49; H, 7.46 N, 9.42

실측치: C, 48.51; H, 7.69; N, 9.61. $[\alpha]^{25}_D$ = + 36.28。(c 0.5, H_2O).

실시예 35

3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘 디하이드로클로라이드

단계 35a 3-(2-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘

THF(17mL)중 트리페닐포스핀(5.90mmol, 1.54g)의 용액에 DEAD(5.90mmol, 1.03g)를 가하고 이 혼합물을 실온에서 10분간 교반했다. 이 혼합물에 THF(5.0mL)중 2-클로로-5-하이드록시피리딘(5.90mmol, 0.7611g)의 용액을 가하고 10분간 계속 교반했다. THF(10mL)중 실시예 33a로부터의 알콜(1.06g, 4.90mmol)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 이 혼합물을 진공중 농축시키고, 헥산으로 연마한 후, 여과하며 휘발성 성분을 제거했다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산(1:1)으로 용출하는 실리카 겔상에서 정제하여 황색 오일 1.57g(98%)을 수득했다.

MS(DCI/NH_3) 327 $(M+H)^+$, 344 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 1.18-1.80 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.71-2.03 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 8.04 (m, 1H).

단계 35b 3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘 디하이드로클로라이드

에탄올 3mL중 상기 단계 35a로부터의 화합물 124mg(0.40mmol)의 용액에 에탄올중 포화된 HCl 10mL를 가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반했다. 휘발성 성분을 감압하에 제거하고, 잔사를 수성 산으로 처리한후 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 수성 용액을 염기성화하고 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 수성 용액을 염기성화하고 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 이 추출물을 $MgSO_4$위에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드중 10% 메탄올로 용출하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제했다. 이 화합물을 에테르중 HCl을 사용하여 염으로 전환시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 227 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.77 (m, 1H), 1.91-2.18 (m, 2H), 2.21-2.37 (m, 3H), 3.23-3.43 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.15-4.46 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.06 (d, J=3.5 Hz, 1H).

$C_{11}H_{15}N_2OCl \cdot 2HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 45.09; H, 5.71 N, 9.34

실측치: C, 45.04; H, 6.01; N, 9.05. $[\alpha]^{25}_D$ = + 19.00。(c 0.15, H_2O).

실시예 36

3-(2-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘 디하이드로클로라이드

상기 실시예 35로부터의 3-(2-(2-(S)-피롤리디닐)에톡시)-6-클로로피리딘 디하이드로클로라이드의 샘플 565mg을 37% HCHO 27mL중에 용해한 다음 80% HCOOH 27mL를 가하고, 이 혼합물을 환류하에 30분간 교반했다. 이 용액을 에테르로 세척하고, K_2CO_3로 pH를 염기성으로 조정한 후 메틸렌 클로라이드 및 클로로포름으로 추출했다. 합한 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라중 10% 메탄올로 용출하는 실리카 겔의 칼럼상에서 정제했다. 화합물을 에테르중 HCl을 사용하여 염으로 전환시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 241 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 1.89 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H), 2.38-2.54 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.13-4.32 (m, 2H), 7.40 (d, J=10 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.5, 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=3.0 Hz, 1H).

$C_{12}H_{17}N_2OCl \cdot 1.9HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 46.49; H, 6.14 N, 9.03

실측치: C, 46.70; H, 6.06; N, 9.04. $[\alpha]^{25}_D$ = + 21.00。(c 0.20, H_2O).

실시예 37

3-(2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 37a 3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘

0℃에서 THF(8mL)중 트리페닐포스핀(1.8mmol, 0.472g)의 용액에 DEAD(1.8mmol, 0.283mL)를 가하고 이 혼합물을 20분간 교반했다. 이 혼합물에 3-머캅토피리딘[A. Albert 및 G. B. Barlin, J. Chem. Soc., 1959, 2384에 따라 제조] 166.5mg(1.5mmol) 및 (S)-1-BOC-2-피롤리딘메탄올 361.8mg(1.8mmol)을 가했다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16시간동안 교반했다. 혼합물을 진공중 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 표제 화합물 440mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 295 $(M+H)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.62 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.65-32.8 (m, 4H), 2.18-1.74 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

단계 37b 3-(2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘 디하이드로클로라이드

단계 37a로부터의 화합물을 에테르중 HCl로 처리하고 다시 디옥산중 HCl로 처리하며 침전물을 수집했다. 염을 에테르로 연마하고 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 195 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.91-8.84 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.82 (m, 1H).

$C_{10}H_{16}N_2SCl_2$에 대한 원소분석:

계산치: C, 44.95; H, 6.04 N, 10.48

실측치: C, 45.07; H, 5.80; N, 10.40.

실시예 38

3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘 디하이드로클로라이드

상기 실시예 37b로부터의 3-(2-(S)-피롤리디닐메틸티옥시)피리딘 디하이드로클로라이드의 샘플 120mg을 37% HCHO 2mL중에 용해하고 HCOOH 1mL를 가한후, 반응 혼합물을 환류하에 30분간 교반했다. 이 용액을 에테르로 세척하고 K_2CO_3를 사용하여 pH를 염기성으로 조정한 후 메틸렌 클로라이드 및 클로로포름으로 추출했다. 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드중 10% 메탄올로 용출하는 실리카 겔의 칼럼상에서 정제했다. 화합물을 에테르중 HCl에 의해 염으로 전환하여 표제 화합물 84.5mg을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 209 $(M+H)^+$. ^1H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.67 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.87 (m, 1H).

$C_{11}H_{18}N_2SCl_2$에 대한 원소분석:

계산치: C, 46.98; H, 6.45 N, 9.96

실측치: C, 46.55; H, 6.56; N, 9.69.

실시예 39

2-플루오로-3-(2(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 39a 2-플루오로-3-하이드록시피리딘

2-아미노-3-하이드록시피리딘(8.25g, 75mmol; Aldrich사에서 입수)을 불화수소-피리딘(100g, Aldrich사에서 입수)중에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 다음 질화나트륨(5.4g, 78mmol)을 30분에 걸쳐 가했다. 용액을 추가로 30분간 교반한 다음 0℃에서 25% NaOH 300mL에 서서히 가했다. 수성 혼합물을 여과한 후 CH_2Cl_2(6×75mL)로 추출했다. 수용액의 pH를 20% 수성 NaOH로 6으로 조정하고 EtOAc(6x100mL)로 추출한 다음 합한 EtOAc 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 9:1 내지 6:4)하여 표제 화합물 3.93g을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.75(m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.11 (m, 1H). MS (DCI/NH_3) m/z 114 $(M+H)^+$, 131 $(M+NH_4)^+$.

단계 39b 2-플루오로-3-(1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

2-플루오로-3-하이드록시피리딘 및 1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메탄올을 5-브로로-9-클로로피리딘-3-올 및 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올로 각각 치환하여 실시예 2a의 방법을 수행했다. 수율: 56%.

^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 130° C, 300 MHz) : δ 7.72 (m. 1H), 7.55 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.17 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.41 (dd, J=11.11, 1H), 4.5 (dd, J=10.68, 1H), 3.90-3.85 (t, J=7.26, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.25 (m, 1H). MS (DCI/NH_3) m/z 334 $(M+H)^+$, 317 $(M+NH_4)^+$.

단계 39c 2-플루오로-3-(2-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

2-플루오로-3-(1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(1.1g, 34.8mmol)을 EtOH(25mL)중 5% Pd/C 100mg과 합하고 혼합물을 H_2 대기하에 16시간동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 농축하며, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; $CHCl_3$,99:1 내지 94:6)하여 유리 염기 480mg(76%)을 수득했다. 이 염기를 에테르중 1M 염화수소로 처리함으로써 염으로 전환시켰다. 이 염을 EtOH/EtOAc/Et_2O로부터 3회 재결정화하여 표제 화합물 150mg을 수득했다.

^{1}H NMR (D_2O 300 MHz) δ 7.81 (m. 1H), 7.67 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.5-4.48 (t, J=2.04 Hz, 2H), 4.21-4.06 (m, 2H), 2.75-2.66 (tt, J=6.95 Hz, 2H). MS (DCI/NH_3) m/z 183 $(M+H)^+$, 200 $(M+NH_4)^+$

$C_9H_{11}N_2OF \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 48.24; H, 5.67 N, 12.50

실측치: C, 48.30; H, 5.56; N, 12.15.

실시예 40

2-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 39b로부터의 2-플루오로-3-(1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(450mg, 14.2mmol)을 EtOH 10mL중 5% Pd/C 100mg 및 파라포름알데하이드(300mg)와 합하고 이 혼합물을 H_2 대기하에 16시간동안 교반했다. 혼합물을 여과 및 농축했다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; $CHCl_3$/MeOH, 95:5)하여 유리 염기 100mg(30%)을 수득했다. 이 염기를 에테르중 1M 염화수소로 처리함으로써 염으로 전환시켰다. 염을 EtOH/EtOAc/Et_2O로 부터 3회 재결정화하여 표제 화합물 29mg(9%)을 수득했다.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 7.81 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.35 (dd, J=7.94 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.56 (dd, J=11.6 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 2H). MS (DCI/NH_3) m/z 197 $(M+H)^+$, 211 $(M+NH_4)^+$.

$C_{10}H_{13}FN_2OF \cdot HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.62; H, 6.06 N, 12.04

실측치: C, 51.87; H, 5.91; N, 11.77.

실시예 41

5-니트로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 41a 3-벤질옥시-5-브로모피리딘

DMF 800mL중 NaH(광 오일중 60%)(40.9g, 1.0225mol)를 0℃로 냉각하고, 벤질 알콜(105mL, 1.014mol)을 서서히 가했다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 1시간동안 교반한 후, 3,5-디브로모피리딘(200.4g, 846mmol)을 가하고 이 혼합물을 16시간동안 교반했다. 혼합물을 포화된 NH_4Cl(500mL)로 정지시키고, 물 400mL로 희석하며 Et_2O(5x300mL)로 추출했다. 합한 Et_2O 추출물을 50% 염수(6x300mL)로 세척하고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 조 생성물을 Et_2O로부터 재결정화하여 융점이 63 내지 68℃인 표제 생성물 161g(72%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.37-8.27 (m, 2H), 7.5-7.35 (m, 6H), 5.1 (s, 1H). MS (DCI/NH_3) m/z 264, 266 $(M+H)^+$.

단계 41b 3-아미노-5-벤질옥시피리딘

실시예 41a의 생성물(41.3g, 156mmol), 브롬화구리(I)(22.43g, 156mmol), MeOH(275mL) 및 액체 NH_3(50mL)를 스테인레스 스틸 반응기내에서 합하고 130℃에서 24시간동안 가열했다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후 농축했다. 잔사를 포화된 수성 $NaCO_3$ 300mL중에 현탁시키고 CH_2Cl_2(4x500mL)로 추출했다. 합한 CH_2Cl_2 추출물을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 9:1 내지 7:3)하여 표제 화합물 15.6g(50%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.21-8.29 (m, 2H), 7.44-1.26 (m, 6H), 5.10 (s, 2H). MS (DCI/NH_3) m/z 201 $(M+H)^+$.

단계 41c 3-아미노-5-하이드록시피리딘

MeOH(25mL)중 실시예 41b의 생성물(15.47g, 77.25mmol)을 5% Pd/C(100mg)의 존재하에 H_2의 대기하에 48시간동안 교반했다. 이 혼합물을 여과 및 농축한 후, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; $CHCl_3$/MeOH, 9:1)하여 표제 화합물 4.5g(53%)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 111 $(M+H)^+$, 128 $(M+NH_4)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.4 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 2.6 Hz, 1H).

단계 41d 3-하이드록시-5-니트로피리딘

과황산칼륨(56.8g, 210mmol)을 농축 황산 31.5mL로 분쇄하고, 용액을 농축 황산(27mL)중 실시예 41c의 생성물 용액(2.75g, 25mmol)에 가했다. 이 혼합물을 72시간동안 유지시킨 후, 얼음위에 붓고 농축 NH_4OH로 pH 6으로 조정했다. 용액을 EtOAc(4x100mL)로 추출한 후, EtOAc 추출물을 건조($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; $CHCl_3$/MeOH, 99:1 내지 9:1)하여 표제 화합물을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.81(d, J = 3 Hz, 1H), 8.51 (d, H = 3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.5 Hz, 1H). MS (DCI/NH_3) m/z 141 $(M+H)^+$, 158 $(M+NH_4)^+$.

단계 41e 5-니트로-3-(2-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

3-하이드록시-5-니트로피리딘을 5-브로모-6-클로로-3-하이드록시피리딘으로 치환하는 것 외에는 실시예 2a의 방법을 수행했다. 수율: 23%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 120° C, 300 MHz) δ 8.94 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.08 (t, J= 2.4 Hz, 1H), 4.31-4.28 (dd, J= 9.3 Hz, 1H).4.24 (dd, J=10.4 Hz, 1H), 4.09 (m 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H) 1.98-1.92 (m, 2H) 1.82 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). MS (DCI/NH_3) m/z 324 $(M+H)^+$, 341 $(M+NH_4)^+$.

단계 41f 5-니트로-3-(2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘

5-브로모-6-클로로-3-(2-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘을 5-니트로-3-(2-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐)메톡시)피리딘으로 치환하는 것외에는 실시예 2b의 방법을 수행했다. 수율 54%.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 9.02 (d, J= 2 Hz, 1H), 8.66 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J= 2.72, 1H), 4.58 (dd, J=0.9, 1H), 4.37 (dd, J=10.9, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.84-3.4 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.07 (m, 3H). MS (DCI/NH_3) m/z 224 $(M+H)^+$, 241 $(M+NH_4)^+$.

$C_{10}H_{13}N_3O_3 \cdot 1.2HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 4.99; H, 5.36 N, 15.74

실측치: C, 45.08; H, 5.43; N, 15.66.

실시예 42

2-플루오로-3-(2(R)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 39b중의 1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메탄올을 상응하는 (R) 이성체로 치환하는 것외에는, 실시예 39b 및 39c의 방법을 수행했다.

^{1}H NMR (D_2O) δ 2.68-2.77 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 4.48 (d, J=4.1 Hz, 2H), 4.92-5.01 (m, 1H), 7.34 (dd, J=5.0, 8.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=1.3, 8.1, 9.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.3, 5.0 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/z 183 $(M+H^+)$, 200 $(M+NH_4^+)$.

$C_9H_{11}FN_2O \cdot HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.44; H, 5.53 N, 12.81

실측치: C, 49.69; H, 5.72; N, 12.67.

실시예 43

6-시아노-3-(2(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 43a 3-아미노-6-브로모피리딘

2-브로모-5-니트로피리딘(30.75g, 151.5mmol), 물(250mL) 및 아세트산(110mL)의 혼합물을 45℃로 가열했다. 철 분말(24.5g, 439mmol)을 온도가 53℃이하로 유지되는 속도로 가한 다음 이 혼합물을 48℃±5℃로 1시간동안 교반했다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고, 규조토 여과 보조기를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척했다. 층을 분리하고 수성상을

에틸 아세테이트로 추출했다. 합한 유기 분획을 포화된 Na_2CO_3(4x50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시킨후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피[실리카 겔, 헥산:EtOAc, 100:0 내지 50:50]하여 표제 화합물 20.4g을 수득했다.

MS (CI/NH3) m/e: 173 $(M+H)^+$, 190 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 6.86-6.90 (dd, 1H, J=8.5, 2.4 Hz) 7.21-7.23 (d, 1H, J=8.2 Hz) 7.85-7.86 (d, 1H, J=3 Hz).

단계 43b 3-아세톡시-6-브로모피리딘

N_2하에 -15℃로 냉각시킨 붕소 트리플루오라이드 에테레이트(208mmol, Aldrich사로부터 입수) 25.6mL에 디메톡시에탄 35mL중에 용해시킨 3-아미노-6-브로모피리딘(상기 단계 28a로부터) 18g(104mmol)을 가했다. 이어서 t-부틸 니트레이트(14.7mL, 125mmol, Aldrich사 제공)를 온도가 0℃이하로 유지되는 속도에서 가했다. 디메톡시에탄(65mL) 및 메틸렌 클로라이드(60mL)를 교반하면서 가했다. -10℃에서 10분 후, 이 혼합물을 5℃로 가온하고 30분간 교반했다. 펜탄(400mL)을 반응 혼합물에 가하고, 고체를 흡입 여과에 의해 수집한 후, 냉 에테르로 세척하고, 공기 건조 아세트산 무수물 125mL중에 용해했다. 수득되는 용액을 100±5℃로 1시간 가열했다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 포화된 수성 Na_2CO_3중에 현탁시키고, 에틸 에테르로 추출했다. 에테르 용액을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공중 제거한 후, 잔사를 100:0 내지 60:40의 헥산:에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 13.6g을 수득했다.

^1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 8.20 (m, 1H).7.51 (d, J = 8.5 Hz 1H),7.38 (dd, J = 2.9, 7.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). MS (CI/NH3) m/e: 216 $(M+H)^+$, 233 $(M+NH_4)^+$.

단계 43c 2-브로모-5-하이드록시피리딘

실시예 43b의 생성물(12.8g, 60mmol)을 0℃에서 15% 수성 NaOH(50mL)중에 용해하고, 이 용액을 실온으로 가온하며 60분동안 교반했다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 용액을 HCl을 첨가하여 중화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3X200mL)로 추출했다. 유기 추출물을 물(2X50mL) 및 염수(4X50mL)로 세척한 후, 건조($MgSO_4$)하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 9.8g을 수득했다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.12-7.16 (dd, 1H, J=3.2 Hz),7.36-7.39 (d, 1H, J=8.5Hz), 8.04-8.05 (d, 1H, J=2.4 Hz). MS m/e: 174 $(M+H)^+$

단계 43d 6-브로모-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

실시예 43c의 생성물을 실시예 2a의 방법을 사용하여 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올에 커플링시켰다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1.42 (s, 9H), 2.20-2.43 (m, 2H), 4.88 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.17 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.43-4.58 (m,1H), 7.42 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H). MS (DCI/NH3) m/e: 343 $(M+H)^+$, 360 $(M+NH_4)^+$.

단계 43e 6-시아노-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

탈기된 DMF(10mL)중 실시예 43d의 생성물(1.22g, 3.60mmol)에 시안화아연(0.295g, 2.50mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.249g, 0.20mmol)을 가하며 이 혼합물을 80℃에서 5시간동안 가열했다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화된 중탄산나트륨에 부었다. 수성 층을 EtOAc(400mL)로 추출하고, 건조($MgSO_4$) 및 진공중 농축시켰다. 조생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; EtOAc/헥산 1/1)하여 무색 오일(0.784g, 75%)을 수득했다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.22-2.42 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.18 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.48-4.60 (m, 1H), 7.32-7.58 (m, 1H), 7.62 (d, J=11.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=4.0 Hz, 1H). MS (DCI/NH3) m/e: 290 $(M+H)^+$, 307 $(M+NH_4)^+$.

단계 43f 6-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 43e의 생성물을 탈보호하고 실시예 2b의 방법에 따라 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.66-2.74 (m, 2H), 4.02-4.19 (m, 2H), 4.50 (d, 2H, J=4.4 Hz), 4.84-4.99 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H, J=3.0, 11.5 Hz), 7.97 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.48 (d, 1H, J=3.0 Hz). MS (CI/NH3): m/z 190.00 ($M+H^+$), 207.00 ($M+NH_4^+$).

$C_{10}H_{11}N_3O \cdot 1.0HCl \cdot 0.1Et_2O \cdot 0.1H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 53.18; H, 5.66 N, 17.89

실측치: C, 53.07; H, 5.46; N, 17.87.

실시예 44

5-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 44a 3-브로모-5-하이드록시피리딘

실시예 41a로부터의 3-벤질옥시-5-브로모피리딘을 48% HBr/HOAc(60mL)로 16시간동안 환류하에 가열하였다. 이 반응을 과량의 $NaHCO_3$로 정지시키고, 염기성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; MeOH/CCl_4, 1/10)하여 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H). MS (DCI/NH3) m/z 174, 176 $(M+H)^+$, 191, 193 $(M+NH_4)^+$.

단계 44b 5-브로모-3-(2-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐)메톡시)피리딘

트리페닐포스핀(4.01g, 15.3mmol) 및 DEAD(2.43mL, 15.3mmol)을 0℃에서 THF 30mL중에 용해시키고, 이 혼합물을 10분간 교반했다. 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올(2.86g, 15.3mmol) 샘플 및 실시예 44a의 생성물(1.505g, 10.2mmol)을 가하고, 이 혼합물을 실온에서 40시간동안 교반했다. 휘발성 성분을 감압하에 제거하고, 잔사를 헥산으로 연마했다. 분리된 헥산 분획을 농축시키고, 잔사를 헥산/에테르(10:1 내지 10:2)로 용출하는 실리카 겔 칼럼상에서 크로마토그래피하여 무색 오일로서의 표제 화합물(1.669g)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.31 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.322 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.29 (m, 2H). MS (CI/NH_3) m/z 344 $(M+H)^+$.

단계 44c 5-시아노-3-(2-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐)메톡시)피리딘

실시예 43c의 생성물을 실시예 44b의 생성물로 대체하는 것외에는, 실시예 43d의 방법을 수행했다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; CH_2Cl_2/MeOH/농축 N H_4OH, 10:1:0.1)하여 표제 화합물 1.3g(86%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1.42 (s, 9H), 2.23-2.43 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.18 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J=4.0 Hz, 1H).
MS (DCI/NH_3) m/e: 290 $(M+H)^+$, 307$(M+NH_4)^+$.

단계 44d 5-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 44c의 생성물을 탈보호시키고 실시예 2b의 방법에 따라 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

^{1}H NMR (D_2O) δ 2.63-2.78 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 2H), 4.48 (d, 2H, J=4.0 Hz), 4.95-5.03 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.62 (d, 1H, J=3.0 Hz). MS (CI/NH3): m/z 190.00 ($M+H^+$), 207.00 ($M+NH_4^+$).

$C_{10}H_{11}N_3O \cdot 1.1HCl \cdot 0.10H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.97; H, 5.36 N, 18.18

실측치: C, 52.11; H, 5.27; N, 17.95.

실시예 45

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 45a 5-비닐-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

톨루엔(30mL)중 실시예 2a로부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘(1.00g, 2.65mmol)에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(93mg, 0.081mmol) 및 비닐트리부틸틴(0.93mL, 3.18mmol)을 가했다. 이 혼합물을 교반하고 95℃에서 밤새 가열한 후, 용매를 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; CH_2Cl_2/MeOH, 100:2)하여 오일(720mg, 84%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 1.42 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 3.89 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.50 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.80 (d, J=17 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=17.6 Hz, J=11.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.7 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/e: 325 $(M+H)^+$.

단계 45b 5-에틸-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

MeOH(10mL)중 실시예 45a로부터의 생성물(440mg, 1.36mmol)을 밤새 1atm의 H_2하 5% Pt-C(440mg)의 존재하에 교반했다. 이 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 무색 오일(219mg, 51%)을 수득했다.

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.25 (t, J=7.46Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.32 (m, 2H), 2.71 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.89 (t, J=7.8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J=3.0, 9.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 7.16 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=3.0 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/z 327 $(M+H)^+$.

단계 45c 5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

0℃에서 CH_2Cl_2(2mL)중 실시예 45b로부터의 생성물(216mg, 0.66mmol)을 트리플루오로아세트산(1.8mL)에 가했다. 이 용액을 교반하고 실온으로 가온한 후, 수성 10% NaOH로 pH를 11로 조정하고, CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조 및 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; CH_2Cl_2/MeOH, 100:3 내지 100:15)하여 오일(60mg, 40%)을 수득했다.

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.22(m 3H), 2.38 (m, 2H), 2.71 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.0 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/e: 227 $(M+H)^+$.

유리 염기를 THF중에 용해하고 Et_2O중 1M HCl로 처리하여 염을 수득하고, 이를 Et_2O로 연마하고 진공중 증발시켰다. 융점 102 내지 104℃.

^{1}H NMR (D_2O) δ 1.24 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.71 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 4.42 (d, 2H, J=4 Hz), 4.95 (m, 1H), 7.51 (d, 1H, J=3 Hz), 8.00 (d, 1H, J=3 Hz).

$C_{11}H_{15}N_2OCl \cdot 1.1HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.52; H, 6.08 N, 10.50

실측치: C, 49.63; H, 5.89; N, 10.20.

실시예 46

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 46a 5-비닐-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 4a로부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(0.95g, 2.4mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.14g, 0.12mmol)을 톨루엔(50mL)중에 용해하고 이 용액을 질소 가스로 5분간 퍼징했다. 비닐 트리부틸틴(0.78mL, 2.67mmol)을 가하고 이 혼합물을 1일동안 90℃로 가열했다. 용매를 증발시키고 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 4:1)하여 표제 화합물 0.69g(855)을 수득했다. TLC R_f 0.3(4:1 헥산/EtOAc). MS(DCl/NH_3) m/z 339(M+ H)$^+$. 지속적인 용출로 소량의 5,6-디비닐-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘(0.044g, 5.5%)을 수득했다.

TLC RC 0.25(4:1 헥산/EtOAc)

MS (DCI/NH3) m/z 331 (M+H)$^+$.

단계 46b 5-에틸-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

MeOH(20mL)중 실시예 46a의 화합물의 용액(0.33g, 0.97mmol)을 10% Pd/C의 존재하에 1atm의 수소하에 4일간 교반했다. 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 4:1)하여 표제 화합물 0.24g(72%)을 수득했다. TLC R_f 0.5(2:1 헥산/EtOAc). MS(DCl/NH_3) m/z 341(M+ H)$^+$.

단계 46c 5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 46b의 생성물(115mg, 0.34mmol)을 0℃에서 디옥산중 4N HCl(10mL)로 처리했다. 이 용액을 주위 온도로 30분간 가온한 후, 에테르를 가하고 수득되는 고체를 수집한 후 새로운 에테르로 세척하고 진공중 건조시켜 융점이 144 내지 145℃인 표제 화합물 85mg(적량적 수율)을 수득했다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.26 (t, 3H, J=7 Hz), 2.03-2.27 (m, 3H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.77 (q, 2H, J=7 Hz), 3.06 (s, 3H), 3.72 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 4.32 (dd, 1H, J=7,11 Hz), 4.50 (dd, 1H, J=4,11 Hz), 7.49 (d, 1H, J=3 Hz), 8.03 (d, 1H, J=3 Hz). MS (CI/NH3): m/z 255 (M+H$^+$).

$C_{13}H_{19}ClN_2O \cdot HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 53.62; H, 6.92; N, 9.62

실측치: C, 53.58; H, 6.72; N, 9.51.

실시예 47

5-에틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 45b의 생성물을 포르말린(6mL) 및 포름산(3mL)으로 80℃에서 4시간 처리했다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 포화된 중탄산나트륨 용액에 부었다. 이 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 물로 세척하며 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 증발시키고 조 생성물을 에테르중에 용해하며 에테르(1mL)중 1M HCl로 처리했다. 수득되는 고체를 여과하고 새로운 에테르로 세척하여 표제 화합물 41mg(0.14mmol, 38%)을 수득했다. 생성물 추가량 44mg(42%)을 모액의 유사한 처리로부터 회수했다. 융점 188 내지 189℃.

$[\alpha]_D$ +15° (c 0.3, MeOH). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.42 (t, 3H, J=7 Hz), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.91 (q, 2H, J=7 Hz), 3.53 (bt, 2H, J=7 Hz), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J=8,10 Hz), 4.58 (dd, 1H, J=3,10 Hz), 7.62 (d, 1H, J=3 Hz), 8.13 (d, 1H, J=3 Hz). MS (CI/NH3): m/z 241 ($M+H^+$).

$C_{12}H_{17}ClN_2O \cdot 1.1HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.32; H, 6.50; N, 9.97

실측치: C, 51.47; H, 6.45; N, 9.77.

실시예 48

5-에틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 48a 5-비닐-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

출발 물질 5-브로로-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘을 실시예 7로부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘으로 대체하는 것외에는 실시예 45a의 방법을 수행했다. 수율: 71%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.02 (m 2H), 3.40 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.50 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.98 (dd, J=10.8, 17.3 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/e: 339 $(M+H)^+$.

단계 48b 5-에틸-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-메톡시)피리딘

실시예 48a의 생성물을 실시예 45b의 조건하에 처리했다. 수율; 57%

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.69 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.92 (d, J=2.4 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/e: 341 $(M+H)^+$.

실시예 48c 5-에틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 48b의 생성물을 실시예 45c의 조건하에 처리했다. 유리 염기의 수율: 100%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.68 (q, J=7.4 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 7.12 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.7 Hz, 1H). MS (CI/NH_3) m/z : 241 $(M+H)^+$.

이 유리 염기를 실시예 45c에 기술된 바와 같이 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

^{1}H NMR (D_2O) δ 1.23 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.95 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.74 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.43 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.12 (m, 1H), 4.24 (dd, 2H, J=7.8, 10.5 Hz), 4.46 (dd, 1H, J=3.4, 10.5 Hz), 7.45 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J=3.0 Hz). MS (CI/NH3): m/z 241 ($M+H^+$), 258 ($M+NH_4^+$).

$C_{12}H_{17}N_2OCl \cdot HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 52.00; H, 6.55; N, 10.11

실측치: C, 51.73; H, 6.44; N, 9.82.

실시예 49

5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 49a 5-시아노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

실시예 43c의 생성물을 실시예 2로부터의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘으로 대체하는 것 외에는 실시예 43d의 방법을 수행했다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; CH_2Cl_2/MeOH/농축 NH_4OH, 10:1:0.1)하여 표제 화합물 0.61g(39%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.41 (s, 9H), 2.01-2.23 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 2H), 4.17 (dd, J=3.0, 11.0 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H). MS (DCI/NH_3) m/e: 324 $(M+H)^+$, 341 $(M+NH_4)^+$.

단계 49b 5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 49a의 생성물을 탈보호시키고 실시예 2b의 방법에 따라 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

^{1}H NMR (D_2O) δ 2.65-2.73 (m, 2H), 4.02-4.20 (m, 2H), 4.46 (d, 1H, J=6.0 Hz), 4.93-4.99 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.42 (d, 2H, J=3 Hz). MS (CI/NH3): m/z 224 ($M+H^+$), 241 ($M+NH_4^+$).

$C_{10}H_{10}N_3OCl \cdot HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 46.17; H, 4.26; N,16.15

실측치: C, 46.28; H, 4.18; N,15.93.

실시예 50

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 49b의 생성물(0.160g, 0.70mmol)에 H_2O(5.0mL), HOAc(0.75mL), 포르말린(2.25mL) 및 $NaCNBH_3$(0.132g, 2.10mmol)를 가하고 이 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응물을 15% NaOH로 염기성화하고 수용액을 CH_2Cl_2(250mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)시키고 진공중에 농축시킨다. 조 물질을 크로마토그래피(실리카 겔; MeOH/CH_2Cl_2, 9/1)하여 무색 오일(0.089g, 53%)을 수득한다. 에테르중 염화수소로 처리하여 백색 고체로서의 하이드로클로라이드를 수득한다.

^1H NMR (D_2O) δ 2.57-2.78 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.83-4.12 (m, 1H), 4.19-4.36 (m, 1H), 4.43-4.60 (m, 2H), 4.78-4.90 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, J=6.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J=3.0 Hz). MS (DCI/NH3): m/z 238.00 ($M+H^+$).

$C_{11}H_{12}N_3OCl \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.53; H, 4.81; N, 15.18

실측치: C, 47.57; H, 4.86; N, 15.13.

실시예 51

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 51a 5-카바모일-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

실시예 49a의 생성물(0.535g, 1.70mmol)에 30% H_2O_2(0.6347mL, 5.50mmol) 및 6N NaOH(0.670mL, 4.0mmol)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 45분간 교반했다. 이 혼합물을 45℃에서 75분간 가열하고, 실온으로 냉각한후, 15% NaOH에 부었다. 수용액을 CH_2Cl_2(250 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조($MgSO_4$) 및 진공중 농축시켰다. 조 물질을 크로마토그래피(실리카 겔; EtOAc/헥산, 1:2)하여 무색 오일(0.414g, 72%)을 수득했다.

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.42 (s, 9H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.86-3,91 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 7.84 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=3.0 Hz, 1H). MS (DCI/NH_3) m/e: 342, $(M+H)^+$, 359, $(M+NH_4)^+$.

단계 51b 5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 51a의 생성물을 실시예 2b에서와 같이 처리하여 흡습성 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 2.50-2.65 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J=5.0 Hz). MS (APCI): m/z 242.00 ($M+H^+$).

$C_{10}H_{12}N_3O_2Cl \cdot 1.5HCl \cdot 0.2Et_2O$에 대한 원소분석:

계산치: C, 41.68; H, 5.02; N, 13.50

실측치: C, 41.71; H, 5.04; N, 13.54.

실시예 52

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 52a 3-브로모-2-메틸-5-니트로피리딘

3-브로모-2-클로로-5-니트로피리딘[25g, 105mmol; V.Koch 및 S. Schnatterer, Synthesis 1990, 499-501의 방법에 따라 2-하이드록시-5-니트로피리딘으로부터 제조]을 문헌[참조: Odashima et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1993, 66:797-803]의 방법에 따라 디에틸말로네이트의 나트륨 염(17.6mL, 116mmol)로 처리하여 암적색 오일 17.1g(78.8mmol, 75%)을 수득했다.

TLC Rf 0.5 (4:1 hexanes/EtOAc). ^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 2.81 (s, 3H), 8.61 (d, 1H, J=2Hz), 9.26 (d, 1H, J=2Hz).

단계 52b 5-아미노-3-브로모-2-메틸피리딘

실시예 52a의 화합물(17.1g, 78.8mmol)을 HOAc(50mL) 및 물(150mL)중에 용해하고 2시간에 걸쳐 적가된 철 분말(13.3g, 236mmol)로 처리했다. 이 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 EtOAc로 세척했다. 층을 분리하고 수성 상을 EtOAc로 추출했다. 합한 유기 분획을 1M 중탄산나트륨 및 물로 세척한 후, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켜 표제 화합물 12.65g(86%)을 수득했다. TLC R_f 0.25(2:1 헥산/EtOAc)

MS (DCI/NH3) m/z 187 $(M+H)^+$, 204 $(M+NH_4)^+$.

단계 52c 5-아세톡시-3-브로모-2-메틸피리딘

실시예 52b의 화합물(12.6g, 67mmol)을 t-부틸 니트레이트와 $BF_3 \cdot OEt_2$로 처리한 후 실시예 43b의 방법에 따라 아세트산 무수물로 처리했다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 4:1)하여 표제 화합물(12.0g, 58%)을 수득한다.

TLC Rf 0.5 (2:1 hexanes/EtOAc). MS (DCI/NH3) m/z 230 $(M+H)^+$, 188.

단계 52d 3-브로모-5-하이드록시-2-메틸피리딘

실시예 52c의 생성물을 0℃에서 15% NaOH(75mL)와 함께 교반한 후 상온으로 가온했다. 1시간후, 이 혼합물을 6N HCl을 사용하여 냉각하면서 산성화하고, 수득되는 현탁액을 EtOAc로 추출했다. EtOAc를 H_2O로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켜 표제 화합물 7.0g(95%)을 수득했다.

TLC R_f 0.25 (2:1 hexanes/EtOAc). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.59 (s, 3H), 7.46 (d, 1H, J=2Hz), 8.10 (d, 1H, J=2Hz). MS (DCI/NH3) m/z 188 $(M+H)^+$, 207 $(M+NH_4)^+$.

단계 52e 5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

트리페닐포스핀(6.3g, 24mmol)을 THF(100mL)중에 용해하고 0℃로 냉각하며 15분간 DEAD(3.8mL, 24mmol)로 처리했다. 이어서 실시예 52d의 화합물(3g, 16mmol) 및 1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올(3.4g, 18mmol)을 가하고, 이 혼합물을 상온으로 서서히 가온했다. 3일 후, 용매를 증발시키고 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc, 4:1)하여 DEAD 시약에서 기원한 부산물로 오염된 오일로서의 표제 화합물을 수득했다. 표제 화합물에 대해: TLC R_f0.6(1:1 헥산/EtOAc). MS

(DCI/NH_3)m/z 357$(M+H)^+$, 279

단계 52f 5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 52e의 생성물(0.4g, 1.12mmol)을 메틸렌 클로라이드(4mL)중에 용해하고 0℃에서 1시간동안 TFA(2mL)로 처리했다. 이 용액을 농축시키고, 잔사를 포화된 중탄산염과 혼합하고 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 합한 유기 층을 H_2O로 세척하고, 건조($MgSO_4$)했다. 용매를 증발시켜 중성 생성물 0.25g(76%)을 수득하고, 이를 에테르중에 용해하며 에테르중 1N HCl로 처리했다. 수득되는 고체를 수집하고 새로운 에테르로 세척하여 융점이 153 내지 155℃인 표제 화합물 151mg(41%)을 수득했다.

$[\alpha]_D$ -7.4 (c 0.54, MeOH); ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 2.63-2.76 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 4.04-4.18 (m, 2H), 4.50-4.63 (m, 2H), 4.88-4.96 (m, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2 Hz), 8.10 (d, 1H, J=2 Hz); MS (CI/NH3): m/z 257 ($M+H^+$), 274 ($M+NH_4^+$);

$C_{10}H_{13}N_2OBr \cdot 2.0HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 36.39; H, 4.58; N, 8.49

실측치: C, 36.31; H, 4.66; N, 8.41.

실시예 53

5-니트로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 53a 5-니트로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

1-BOC-2-(S)-아제티디닐메탄올(868mg, 4.64mmol) 및 실시예 41d로부터의 3-하이드록시-5-니트로피리딘(500mg, 3.57mmol)을 실시예 2a의 방법에 따라 커플링했다. 용매를 제거하고, 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트, 5:1)하여 표제 화합물(800mg, 73%)을 수득했다.

^{1}H NMR ($CHCl_3$, 300 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 2.56 (m, 2H), 4.52 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 8.25 (t, J = 3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI/NH_3) m/z 310 $(M+H)^+$.

단계 53b 5-니트로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

0℃에서 메틸렌 클로라이드중 실시예 53a의 생성물(800mg, 2.58mmol)에 HCl/Et_2O를 가하고 용액을 1시간동안 교반했다. 용매를 제거하고 잔사를 EtOH/Et_2O로부터 재결정화하여 융점이 162 내지 164℃(분해)인 표제 화합물(750mg)을 수득했다.

^{1}H NMR (D_2O, 300 MHz) δ 2.45 (m, 2H), 4.62 (m, 4H), 4.96 (m, 1H), 8.26 (t, J = 3 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (APCI) m/z 210 $(M+H)^+$.

$C_9H_{12}ClN_3O_3 \cdot 0.30HCl$에 대한 원소분석:

계산치: C, 42.13; H, 4.83; N, 16.38

실측치: C, 42.28; H, 4.87; N, 16.24.

실시예 54

5-니트로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

실시예 53b의 생성물(200mg, 0.956mmol)을 실시예 14의 방법에 따라 처리했다. 이어서, 이 혼합물을 HCl을 사용하여 pH 1로 산성화하고 에테르로 추출했다. 수성 층을 15% NaOH로 염기성화하고, 이 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출했다. 추출물을 건조($MgSO_4$)시키고, 여과 및 진공중 농축시켰다. 잔사를 정제(실리카 겔: $CHCl_3$:MeOH, 98:2)하여 순수한 유리 염기(168mg, 785)를 수득했다. 유리 염기를 에테르중 포화된 HCl로 처리함으로써 염으로 전환시켜 표제 화합물을 수득했다.

실시예 55

6-플루오로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 55a 2-플루오로-3-메틸-5-니트로피리딘

2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘(15g, 86.9mmol; Maybridge Chemical Co., 제조원), KF(12g, 258mmol) 및 테트라페닐포스포늄 브로마이드(20g, 47.7mmol)를 아세토니트릴 200mL중에 합하고 4일간 환류하에 가열했다. 이 혼합물을 Et_2O(500mL)로 희석하고, 여과하며, 용액을 농축시켰다. 잔사를 더운 헥산(4x200mL)으로 연마한 후, 합한 헥산 용액을 농축시켜 표제 화합물 8.4g(60%)을 수득했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.95 (dd, J= 1.6 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 2.42 (s, 1H); MS (DCI/NH3) m/z 157 $(M+H)^+$.

단계 55b 3-아미노-6-플루오로-5-메틸피리딘

2-플루오로-3-메틸-5-니트로피리딘을 EtOH(100mL) 중의 5% Pd/C 100mg과 합하고 이 혼합물을 H_2 대기하에 16시간동안 교반했다. 이 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; $CHCl_3$/MeOH, 99:1 내지 94:6)하여 표제 화합물 5.2g(78%)을 수득했다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.26 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J= 8.1 Hz, 1H), 5.11 (br, s, 2H), 2.10 (s, 3H) . MS (DCI/NH3) m/z 127 $(M+H)^+$, 144 $(M+NH_4)^+$.

단계 55c 3-아세톡시-6-플루오로-5-메틸피리딘

N_2하 -15℃에서 붕소 트리플루오라이드 에테레이트(10mL, 81mmol)에 DME(30mL)중 단계 55b의 생성물(5.1g, 40mmol)을 가했다. t-부틸 니트라이트(5.5mL, 46mmol Aldrich 제조원)를 온도가 0℃이하로 유지되는 속도로 가했다. 추가의 DME(25mL)를 가했다. -10℃에서 10분후, 반응물을 5℃로 가온시키고 30분간 교반했다. 이어서 펜탄(400mL)을 반응 혼합물에 가하고, 고체를 흡입 여과에 의해 수집하며, 냉 에테르로 세척하고, 공기 건조 후 아세트산 무수물 100mL중에 용해했다. 수득되는 용액을 77℃±5℃로 1시간 가열했다. 용매를 진공중 제거하고, 잔사를 포화된 수성 Na_2CO_3(200mL)중에 현탁시키고 에틸 에테르(2x150)로 추출했다. 에테르 용액을 건조($MgSO_4$)시키고 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피(실리카 겔; 헥산/EtOAc 9:1 내지 7:3)하여 표제 화합물 3.62g(53%)을 수득했다.

MS m/e: 170 $(M+H)^+$, 187 $(M+NH_4)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) δ 7.8 (m, 1H) 7.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

단계 55d 2-플루오로-5-하이드록시-3-메틸피리딘

단계 55c의 생성물(3.6g, 21.3mmol)을 20% 수성 NaOH(25mL)중에 용해했다. 출발 물질이 완전히 소모된 후 용액을 HCl을 가하여 중화시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(2 X 150mL)로 추출했다. 유기 추출물을 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 헥산으로 연마하여 표제 화합물 2.35g(86.9%)을 수득했다.

MS m/e: 128 $(M+H)^+$, 145 $(M+NH_4)^{+\cdot}$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.61(t, 1H, J=2.2 Hz), 7.17 (m, 1 Hz), 2.25 (s, 3H)

단계 55e 6-플루오로-5-메틸-3-(1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

2-플루오로-5-하이드록시-3-메틸피리딘 및 1-Cbz-2-(S)-아제티디딘메탄올을 5-브로모-9-클로로피리딘-3-올 및 1-BOC-2-(S)-아제티디딘메탄올로 각각 대체하는 것외에는, 실시예 2a의 방법을 수행했다. 수율 60%.

MS (DCI/NH_3) m/z 331 $(M+H)^+$, 348 $(M+NH_4)^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz) : 7.63 (br s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.18 (br s, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.3 (br s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

단계 55f 6-플루오로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 벤조에이트

6-플루오로-5-메틸-3-(1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘을 2-플루오로-3-(1-Cbz-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘으로 대체하고 벤조산을 HCl로 대체하는 것외에는, 실시예 39c의 방법을 수행하여 융점이 104 내지 108℃인 회백색 고체로서의 표제 화합물 53% 수율을 수득했다.

$[\alpha]_D$ -5.545 (c 0.55, MeOH); ^1H NMR (DMSO) δ 7.90(m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.42-7.39 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.27(m, 1H), 4.17(dd, 1H, J=7.3, 10.4 Hz), 4.08 (dd, 1H, J=4.9, 10.4 Hz), 3.79 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (m, 1H). MS (DCI/NH3): m/z 197 $(M+H^+)$, 214 $(M+NH_4^+)$.

$C_{10}H_{13}N_2OF \cdot C_7H_6O_2$에 대한 원소분석:

계산치: C, 64.14; H, 6.02; N, 8.80

실측치: C, 63.90; H, 6.10; N, 8.70.

실시예 56

6-클로로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 56a 3-아미노-6-클로로-5-메틸피리딘

2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘(3.2g, 18.5mmol; Maybridge Chemical Co. 제조원)을 H_2O/HOAc(60mL, 5:1)의 기계적으로 교반된 용액중에 용해했다. 철 분말을 5시간에 걸쳐 가하면서 온도를 40℃로 유지시키고, TLC로 출발 물질의 소모가 확인될 때까지 교반했다. 반응 혼합물을 여과기를 통해 여과하고 여과 케이크를 EtOAc로 세척했다. 수성 여액을 EtOAc로 추출하고 합한 유기 분획을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔; $CHCl_3$/MeOH, 98:2)하여 오렌지색 고체(2.34g, 89%)를 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/e: 143 $(M+H)^+$. NMR (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ 2.17 (s, 3H), 5.40 (br s, 2H), 6.90 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.2 Hz, 1H).

단계 56b 6-클로로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 벤조에이트

3-아미노-6-플루오로-5-메틸피리딘 대신 실시예 56a의 생성물로 출발하여, 실시예 55c 내지 55f의 방법을 수행함으로써 표제 화합물을 수득했다.

실시예 57

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 57a 3-브로모-2-(4-니트로페닐아조)-5-하이드록시피리딘

실시예 44a로부터의 5-브로모-3-피리디놀(8.7g, 0.05mmol) 및 KOH(1.1g, 19.6mmol)를 물(200mL)중에 용해했다. p-니트로벤젠디아조늄 테트라플루오보레이트[11.84g, 0.5mmol, J. Org. Chem., 44: 1572-15783(1979)에 기술된 바와

같이 제조]의 현탁액을 가했다. 이 반응물을 1시간동안 교반하고, 아세트산(50mL)으로 희석하고 여과했다. 조 생성물을 공기 건조한 후 이를 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름/메탄올 95:5 내지 90:10으로 추출)하여 표제 화합물(5.45g, 33.7% 수율)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 323, 325 $(M+H)^+$. NMR (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ 8.48-8.43 (m, 2H), 8.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.72 (d, J=2.4 Hz, 1H).

단계 57b 2-아미노-3-브로모-5-하이드록시피리딘

상기 단계 57a로부터의 화합물(5.0g, 15.8mmol) 및 염화주석(25g, 111mmol)을 농축 HCl 및 에탄올(150mL)중에 현탁시키고, 이 혼합물을 환류하에 1시간 가열했다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후 여과했다. 여액을 중탄산나트륨(180g)으로 중화시키고 에틸 아세테이트(4 x 200mL)로 추출한다. 이 추출물을 염수로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, 클로로포름/메탄올/NH_4OH 95:5:0.5 내지 90:10:1으로 추출)하여 표제 화합물(3.3g, 33.7% 수율)을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 189, 191 $(M+H)^+$. NMR (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ 7.57 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.6 Hz, 1H).

단계 57c 3-브로모-2-플루오로-5-하이드록시피리딘

단계 57b로부터의 화합물(3.0g, 15.9mmol)을 HF·피리딘(50mL)중에 용해했다. 이 용액을 0℃로 냉각시키고 질소하에 교반한 후, 질화나트륨(1.09g, 15.8mmol)을 20분에 걸쳐 일부씩 가했다. 이 혼합물을 50℃로 1시간 가열하고 0℃로 냉각시킨 후 20% NaOH로 염기성화했다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드(5x100mL)로 추출했다. 추출물을 건조($MgSO_4$), 여과 및 진공중 농축시켜 황갈색 고체로서의 표제 화합물을 수득했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 192, 194 $(M+H)^+$. NMR (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ 9.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.20 (d, J=2.6 Hz, 1H).

단계 57d 5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 57c로부터의 생성물을 이의 5-브로모-6-클로로피리디놀-3-올로 대체하는 것외에는, 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여 표제 화합물을 제조하였다.

실시예 58

5-메톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 58a 3-브로모-5-메톡시피리딘

DMF중 3,5-디브로모피리딘 12g 및 60% NaH 40g의 현탁액에 메탄올 4.05mL를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 및 60℃에서 1시간 교반했다. DMF를 감압하에 제거하고, 생성물을 분리한 후 과도하게 후처리했다.

MS (DCI/NH_3) m/z 188/190 $(M+H)^+$, 205/207 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.32 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=1.8, 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)

단계 58b 3-아미노-5-메톡시피리딘

실시예 41b의 방법에 따라 단계 58a의 화합물을 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 58c 3-하이드록시-5-메톡시피리딘

실시예 55b의 방법에 따라 단계 58b의 화합물을 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 58d 2-아미노-5-하이드록시-3-메톡시피리딘

실시예 57a의 방법에 따라 단계 58c의 화합물을 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 58e 2-클로로-5-하이드록시-3-메톡시피리딘

표준 방법에 따라 단계 58d의 화합물을 $NaNO_2$ 및 HCl로 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 58f 5-메톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 58e의 생성물을 이의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올로 치환하는 것외에는, 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여, 표제 화합물을 제조한다.

실시예 59

5-에톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 58a의 에탄올을 메탄올 시약으로 치환하는 것을 제외하고는, 실시예 58의 방법을 수행하여 표제 화합물을 제조한다.

실시예 60

5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 60a 3-벤질옥시-5-브로모-6-메틸피리딘

실시예 44a로부터의 하이드록시 화합물을 THF중 1당량의 수소화나트륨으로 처리한 후, 벤질 브로마이드로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

단계 60b 3-벤질옥시-5-아미노-6-메틸피리딘

실시예 41b의 방법에 따라 단계 60a의 화합물을 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 60c 3-아미노-5-하이드록시-6-메틸피리딘

실시예 41c의 방법에 따라 단계 60b의 화합물을 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 60d 3-하이드록시-5-니트로-6-메틸피리딘

실시예 41d의 방법에 따라 단계 60a의 화합물을 처리하여, 표제 화합물을 제조한다.

단계 60e 5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 60d로부터의 생성물을 이의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올로 치환하는 것외에는, 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여, 표제 화합물을 제조한다.

실시예 61

5,6-디메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 61a 2,3-디메틸-5-니트로피리딘

2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘(Maybridge Chemical Co. 제조원)을 실시예 52a의 방법에 따라 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

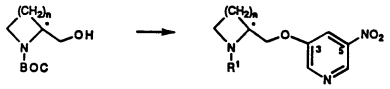
단계 61b 5,6-디메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

단계 61a의 생성물을 이의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올로 치환시키는 것을 제외하고는 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여, 표제 화합물을 제조한다.

실시예 62 내지 66

실시예 41d에서 제조한 3-하이드록시-5-니트로피리딘을 단계 2a의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올로 치환하고 하기 표 2의 출발 물질을 실시예 2a의1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것을 제외하고는 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여 실시예 62 내지 63의 화합물을 제조한다. 실시예 41d에서 제조한 3-하이드록시-5-니트로피리딘을 단계 2a의 5-브로모-6-클로로피리딘으로 치환하고, 하기 표에 나타낸 출발 물질을 단계 2a의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는 실시예 2 및 3의 방법을 수행하여, 실시예 64 내지 66의 화합물의 HCl 염을 제조한다.

표 2.

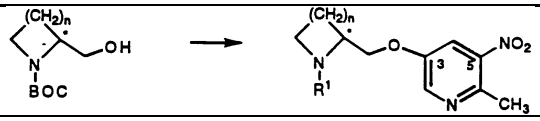


실시예 번호	출발 물질	생성물
62	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-니트로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
63	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-니트로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
64	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-니트로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
65	1-BOC-(R)-피롤리딘메탄올	5-니트로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 66 내지 72

실시예 60d에서 제조한 3-하이드록시-5-니트로-6-메틸피리딘을 단계 2a의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올로 치환하고 하기 표 3의 출발 물질을 실시예 2a의1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는, 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여 실시예 66 내지 68의 화합물을 제조한다. 실시예 60d에서 제조한 3-하이드록시-5-니트로-6-메틸피리딘을 단계 2a의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올로 치환하고, 하기 표에 나타낸 출발 물질을 단계 2a의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는, 실시예 2 및 3의 방법을 수행하여, 실시예 69 내지 72의 화합물의 HCl 염을 제조한다.

표 3.



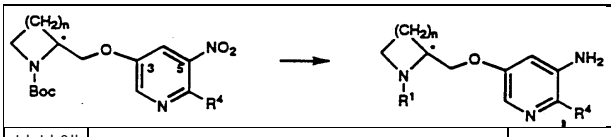
실시예 번호	출발 물질	생성물
66	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-니트로-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘

67	1-BOC-2-(S)- 피롤리딘메탄올	5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
68	1-BOC-2-(R)- 피롤리딘메탄올	5-니트로-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
69	1-BOC-2-(S)- 아제티딘메탄올	5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
70	1-BOC-2-(R)- 아제티딘메타올	5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
71	1-BOC-(S)- 피롤리딘메탄올	5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
72	1-BOC-(R)- 피롤리딘메탄올	5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 73 내지 87

다음 실시예에서, 출발 물질(적절하게는 실시예 41, 53, 60 및 62 내지 72)을 10% 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소 대기하에서 교반하고 반응의 진행을 TLC로 모니터한다. 출발 물질이 완전 소모될 때, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시킨다. 잔사를 산성 조건하에서 BOC 탈보호하고 실시예 2b에서와 같이 분리 및 염을 형성시킨다. R^1 이 메틸인 생성물을 상술한 수소화 단계를 수행하기 전에 실시예 2b 및 3의 조건하에서 출발 물질을 처리하여 수득한다.

표 4.



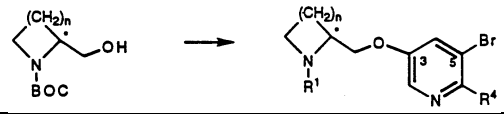
실시예 번호	출발 물질	생성물
73	5-니트로-3-(1-BOC-2-(S)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
74	5-니트로-3-(1-BOC-2-(R)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
75	5-니트로-3-(1-BOC-2-(S)- 피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
76	5-니트로-3-(1-BOC-2-(R)- 피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
77	5-니트로-3-(1-BOC-2-(S)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
78	5-니트로-3-(1-BOC-2-(R)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
79	5-니트로-3-(1-BOC-2-(R)- 피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
80	5-니트로-6-메틸3-(1-BOC-2-(S)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
81	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
82	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)- 피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
83	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)- 피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
84	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸 3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
85	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)- 아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
86	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)- 피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

87	5-니트로-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 88 내지 94

하기 나타낸 출발 물질을 단계 52b의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하고 메틸화 단계를 생략하는 것외에는 실시예 52b 내지 52f의 방법을 수행하여, 실시예 88 내지 91의 화합물을 제조한다. 하기 나타낸 출발 물질을 단계 52b의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는 실시예 52b 내지 52f의 방법을 수행하여 92 내지 94의 화합물을 제조한다.

표 5.

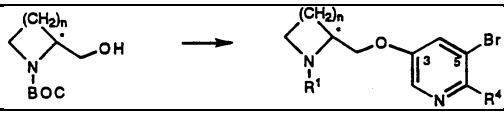


실시예 번호	출발 물질	생성물
88	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
89	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
90	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
91	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
92	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
93	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
94	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 95 내지 101

하기 표에 나타낸 출발 물질을 단계 57d의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것을 제외하고는 실시예 57d의 방법을 수행하여 실시예 95 내지 97의 화합물을 수득한다. 하기 나타낸 출발 물질을 단계 57d의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환한 다음 이의 생성물을 실시예 3의 방법에 따라 파라포름알데하이드와 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시키는 것외에는 실시예 57d의 방법을 수행하여 실시예 98 내지 101의 화합물의 HCl 염을 제조한다.

표 6.



실시예 번호	출발 물질	생성물
95	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
96	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
97	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

98	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
99	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
100	1-BOC-(S)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
101	1-BOC-(R)-피롤리딘메탄올	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 102

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-아제티딘메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올을 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는, 실시예 2a 내지 2b의 방법을 수행하여 표제 화합물을 제조한다.

실시예 103

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티딘메톡시)피리딘 하이드로클로라이드

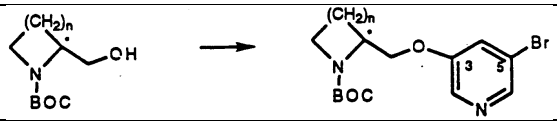
5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디노메톡시)피리딘을 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티딘메톡시)피리딘으로 치환하는 것외에는, 실시예 3의 방법을 수행하여 표제 화합물을 제조한다.

실시예 104 내지 106

(중간체 화합물)

하기 표에 나타낸 출발 화합물을 단계 44b의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는 실시예 44b의 방법을 수행하여, 실시예 104 내지 106의 화합물을 제조한다.

표 7.

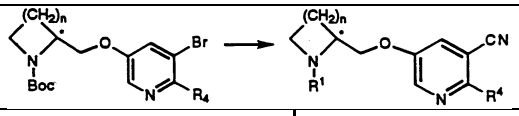


실시예 번호	출발 물질	생성물
104	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-브로모-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
105	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-브로모-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
106	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-브로모-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 107 내지 136

실시에 49a 내지 49b의 방법을 수행하고 하기 표의 출발 물질을 단계 49a의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티딘메톡시)피리딘으로 치환하여, 실시예 107 내지 110, 115 내지 118, 123 내지 126 및 131 내지 133의 화합물을 제조한다. 실시예 49 및 50의 방법을 수행하고 하기 표의 출발 물질을 단계 49a의 5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티딘메톡시)피리딘으로 치환하여 실시예 111 내지 114, 119 내지 122, 127 내지 130 및 134 내지 136의 화합물을 제조한다.

표 8a.



실시예 번호	출발 물질	생성물
107	5-브로모-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
108	5-브로모-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
109	5-브로모-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
110	5-브로모-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
111	5-브로모-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
112	5-브로모-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피디닐	5-시아노-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
113	5-브로모-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
114	5-브로모-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
115	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
116	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
117	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
118	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
119	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

표 8b.

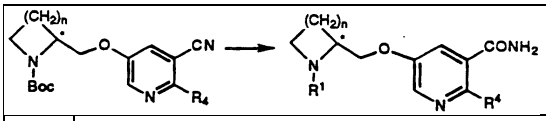
120	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
121	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
122	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
123	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
124	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
125	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
126	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
127	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
128	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
129	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
130	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
131	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
132	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

133	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
134	5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
135	5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
136	5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 137 내지 167

실시예 49a 내지 49b의 방법을 수행하고 하기 표의 출발 물질을 단계 49a의 5-시아노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티딘메톡시)피리딘으로 치환하여, 실시예 137 내지 140, 145 내지 148, 153 내지 156 및 161 내지 164의 화합물을 제조한다. 실시예 49 내지 50의 방법을 수행하고 하기 표의 출발 물질을 단계 49a의 5-시아노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티딘메톡시)피리딘으로 치환하여 실시예 141 내지 144, 149 내지 152, 157 내지 160 및 165 내지 167의 화합물의 HCl 염을 제조한다.

표 9a.



실시예 번호	출발 물질	생성물
137	5-브로모-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
138	5-브로모-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
139	5-브로모-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
140	5-브로모-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
141	5-브로모-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
142	5-브로모-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
143	5-브로모-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
144	5-브로모-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-3-(1-메틸-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
145	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
146	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
147	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
148	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
149	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

표 9b.

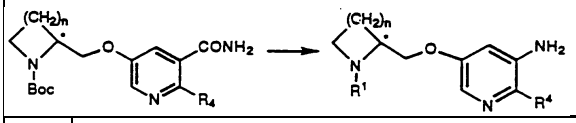
150	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
151	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘

152	5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
153	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
154	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
155	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
156	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
157	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
158	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
159	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
160	5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
161	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
162	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
163	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
164	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
165	5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
166	5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
167	5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 168 내지 183

상기 실시예 168 내지 183으로부터의 출발 물질을 호프만 재배열[참조: Allen 및 Wolf, Org. Syn., 30:3(1990)]의 조건하에 수성 알칼리중에서 브롬으로 처리하여 카바모일 그룹을 아미노 그룹으로 대체시킨다.

표 10.



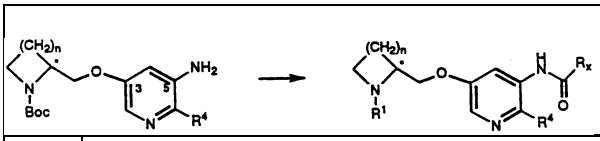
실시예 번호	출발 물질	생성물
168	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
169	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
170	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
171	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

172	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
173	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
174	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
175	5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
176	5-카바모일-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
177	5-카바모일-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
178	5-카바모일-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
179	5-카바모일-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
180	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
181	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
182	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
183	5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 184 내지 215

하기 표에 나타낸 출발 물질(실시예 168 내지 183의 BOC 중간체의 일부)을 2,4-디니트로페닐 포르메이트(실시예 184 내지 199의 경우) 또는 아세트산 무수물(실시예 200 내지 215의 경우)로 처리한다. 생성물을 BOC 탈보호에 적용시키고, 분리 및 실시예 2 및 3에서와 같이 염을 형성한다.

표 11a.



실시예 번호	출발 물질	생성물
184	5-아미노-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
185	5-아미노-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
186	5-아미노-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
187	5-아미노-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

표 11b.

188	5-아미노-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
189	5-아미노-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
190	5-아미노-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
191	5-아미노-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

192	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
193	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
194	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
195	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
196	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
197	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
198	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
199	5-아미노-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
200	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
201	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
202	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
203	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
204	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

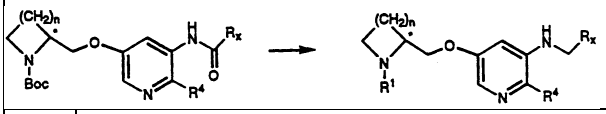
표 11c.

205	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
206	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
207	5-아미노-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
208	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
209	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
210	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
211	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
212	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
213	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
214	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
215	5-아미노-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 216 내지 247

하기 표에 나타낸 출발 화합물(상기 실시예 184 내지 215로부터의 BOC-중간체의 일부)을 실시예 1d에서와 같이 보란으로 처리하고 실시예 2b에서와 같이 탈보호 및 염을 형성시켜 나타낸 생성 화합물을 수득한다. R^1이 메틸인 생성물의 경우, 실시예 2b에서와 같은 BOC-탈보호 및 N-메틸화를 보란 처리에 앞서 수행한다.

표 12a.



실시예 번호	출발 물질	생성물
216	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
217	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
218	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
219	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
220	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
221	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
222	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
223	5-포름아미도-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
224	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
225	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘

표 12b.

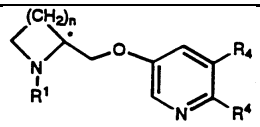
226	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
227	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
228	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
229	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
230	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
231	5-포름아미도-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
232	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
233	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
234	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
235	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
236	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

237	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
238	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
239	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
240	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
241	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
242	5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
243	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
244	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
245	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
246	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
247	5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 248 내지 271

하기 표에 나타낸 출발 물질 화합물(상기 실시예 88 내지 94의 BOC 보호된 중간체중 일부)을 실시예 45(R^4가 에틸인 실시예 248 내지 263의 경우)에서와 같이 처리한다. R^4가 프로필인 실시예 264 내지 271에서, 알릴 트리-n-프로필틴을 비닐 트리-n-부틸틴으로 치환하는 것외에는 실시예 45에서와 같이 처리한다.

표 13a.



실시예 번호	출발 물질	생성물
248	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
249	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
250	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
251	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
252	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
253	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
254	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
255	5-브로모-6-메틸-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
256	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘

257	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘

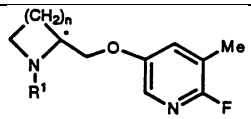
표 13b.

258	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
259	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
260	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
261	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
262	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
263	5-브로모-6-플루오로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
264	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
265	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
266	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
267	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
268	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
269	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
270	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
271	5-브로모-6-클로로-3-(1-BOC-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘	5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 272 내지 278

하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는, 실시예 55c 내지 55f의 방법에 따라, 실시예 272 내지 274의 화합물을 제조한다. 하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는 실시예 55c 내지 55d의 방법을 수행하고, 이어서 이의 생성물을 실시예 3의 방법에 따라 파라포름알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시켜, 실시예 275 내지 278의 생성 화합물을 제조한다.

표 14.



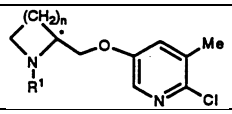
실시예 번호	출발 물질	생성물
272	1-CBZ-2-(R)-아제티딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
273	1-CBZ-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
274	1-CBZ-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

275	1-CBZ-2-(S)-아제티딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
276	1-CBZ-2-(R)-아제티딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
277	1-CBZ-(S)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
278	1-CBZ-(R)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 279 내지 285

하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는, 실시예 56a 내지 56b의 방법에 따라, 실시예 279 내지 281의 화합물을 제조한다. 하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는 실시예 5c 내지 56d의 방법을 수행하고, 이어서 이의 생성물을 실시예 3의 방법에 따라 파라포름알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시켜, 실시예 272 내지 285의 생성물 화합물을 제조한다.

표 15.

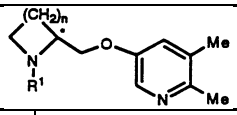


실시예 번호	출발 물질	생성물
279	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
280	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
281	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
282	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
283	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
284	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
285	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 286 내지 292

하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는, 실시예 61a 내지 61b의 방법에 따라, 실시예 286 내지 288의 화합물을 제조한다. 하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하는 것외에는 실시예 61a 내지 61b의 방법을 수행하고, 이어서 이의 생성물을 실시예 3의 방법에 따라 파라포름알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시켜, 실시예 289 내지 292의 생성물 화합물을 제조한다.

표 16.

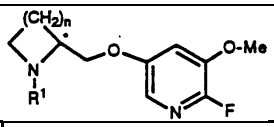


실시예 번호	출발 물질	생성물
286	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5,6-디메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
287	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5,6-디메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
288	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5,6-디메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
289	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
290	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
291	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
292	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 293 내지 300

하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하고 단계 58e를 실시예 57c의 방법 및 시약으로 대체하는 것외에는, 실시예 58의 방법에 따라, 실시예 293 내지 296의 화합물을 제조한다. 하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하고 단계 58e를 실시예 57c의 방법 및 시약으로 대체한 후 이의 생성물을 실시예 3의 과정에 따라, 파라포름알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 58의 방법을 수행하여 실시예 297 내지 292의 생성 화합물을 제조한다.

표 17.

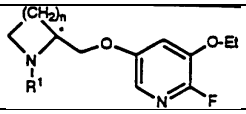


실시예 번호	출발 물질	생성물
293	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
294	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
295	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
296	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
297	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
298	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
299	1-BOC-(S)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
300	1-BOC-(R)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

실시예 301 내지 308

하기 표에 나타낸 출발 물질을 단계 58a에서 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하고 단계 58e를 실시예 57c의 방법 및 시약으로 대체하는 것외에는, 실시예 58의 방법에 따라, 실시예 301 내지 304의 화합물을 제조한다. 하기 표에 나타낸 출발 물질을 이의 1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올로 치환하고 단계 58e를 실시예 57c의 방법 및 시약으로 대체한 다음, 이의 생성물을 실시예 3의 방법에 따라 파라포름알데하이드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드와 반응시키는 것을 제외하고는 실시예 58의 방법을 수행하여 실시예 305 내지 308의 생성물 화합물을 제조한다.

표 18.



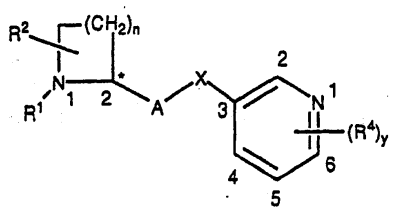
실시예 번호	출발 물질	생성물
301	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
302	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
303	1-BOC-2-(S)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
304	1-BOC-2-(R)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘
305	1-BOC-2-(S)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘
306	1-BOC-2-(R)-아제티딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘
307	1-BOC-(S)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘
308	1-BOC-(R)-피롤리딘메탄올	6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

*는 키랄 중심을 나타내고,

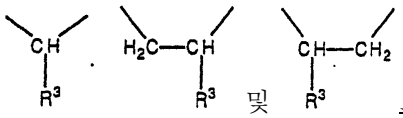
n은 1, 2 또는 3의 정수이며,

X는 산소 또는 황이고,

R^1은 수소, 알릴 및 C_1-C_6-알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

R^2는 수소이거나, n이 2일 경우는 또한 $-CH_2OH$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, Br, Cl, F, OH, CN, C_1-C_3-알콕실, $OCOCH_3$ 및 O-메탄설포닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 단일 치환체이며, 단 R^2가 피롤리디닐 환의 3-위치 또는 5-위치에서 치환된 경우 C_1-C_3-알킬 그룹이고,

A는 화학식



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, R^3은 H이거나 C_1-C_6-알킬이고;

v는 2이고,

R^4는 피리딘 환의 2,5-, 2,6- 또는 5,6-위치에서 치환되고, 여기서 2-위치 치환체는 -Br, -Cl, -F, -OH, -(C_1-C_4-알킬) 및 -(C_1-C_3-알콕시)로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 피리딘 환의 5- 또는 6-위치에서의 치환체는 -Br, -Cl, -F, -OH, -(C_1-C_4-알킬), -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, -(C_1-C_3-알콕시), $-NH_2$, -NH-CHO, -NHCO(C_1-C_3-알킬), -N(C_1-C_3-알킬)CO(C_1-C_3-알킬), -NH-(C_1-C_3-알킬), N(C_1-C_3-알킬)$_2$, -COOH, -COO(C_1-C_3-알킬), $-CONH_2$, -CONH-(C_1-C_3-알킬), -CONH벤질 및 -OCO(C_1-C_3알킬)로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, n이 1인 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서, n이 2인 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.

제1항에 있어서, n이 3인 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 5.

제1항에 있어서, X가 산소인 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6.

제1항에 있어서, X가 황인 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7.

제2항에 있어서,

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-클로로-5-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에톡시-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(S)-아제티디닐메톡시)피리딘 및

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(R)-아제티디닐메톡시)피리딘으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8.

제3항에 있어서,

5-브로모-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-니트로-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-브로모-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-시아노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-카바모일-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-포름아미도-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-아세트아미도-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸아미노-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸아미노-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-에틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-프로필-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-플루오로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5-메틸-6-클로로-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

5,6-디메틸-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-메톡시-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(S)-피롤리디닐메톡시)피리딘;

6-플루오로-5-에톡시-3-(1-메틸-2-(R)-피롤리디닐메톡시)피리딘으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 9.

제1항에 따른 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 감소된 콜린 기능에 의해 특징지워지는 인지 장애, 신경계 장애 및 정신 장애의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.